

PERAN BEDAQUILINE DAN PENGGUNAANNYA PADA TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT: SEBUAH KAJIAN NARATIF

Nisriyati Fiddina^{1*}, Yulistiani^{1,2}

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya, Mulyorejo, Surabaya

² Departemen Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya, Mulyorejo, Surabaya

*Email: n.fddna@gmail.com

INTISARI

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang saat ini masih menjadi perhatian secara global. Adanya resistensi terhadap lini pertama anti-TB, yaitu isoniazid dan rifampisin menjadi kebutuhan mendesak untuk pengembangan obat baru yang efektif dan aman. Bedaquiline telah menerima persetujuan dari FDA (*Food and Drug Administration*) sebagai obat anti-TB untuk mengobati tuberkulosis resistensi obat. Kajian naratif ini bertujuan untuk mengulas peran bedaquiline dalam pengobatan tuberkulosis resisten obat. Metode penulisan menggunakan pendekatan studi literatur dengan mengidentifikasi studi dan pustaka yang relevan. Proses penelusuran artikel melalui *database* PubMed, Google Scholar dan Medline dengan kata kunci “bedaquiline”, “tuberculosis”, “drug-resistant”, “side effect”, “adverse event”, “interval QT”. Bedaquiline termasuk dalam kelas *diarylquinoline* menghambat aktivitas ATP-sintase dan menekan pertumbuhan mikobakteri yang aktif maupun dorman. Berbagai uji klinis yang dilakukan sebelumnya telah mengevaluasi penggunaan regimen berbasis bedaquiline untuk pengobatan orang dewasa dengan tuberkulosis resisten obat. Regimen berbasis bedaquiline menunjukkan efikasinya dan secara umum ditoleransi dengan baik dalam berbagai studi. Saat ini, diperlukan evaluasi lebih lanjut mengenai efikasi, keamanan dan tolerabilitasnya pada pasien tuberkulosis resisten obat di Indonesia.

Kata kunci: Bedaquiline, mekanisme, resisten, tuberkulosis

ABSTRACT

Tuberculosis, an infection caused by Mycobacterium tuberculosis, is still a global concern. The existence of resistance to the first line of anti-TB, namely isoniazid and rifampicin, is an urgent need for the development of new drugs that are effective and safe. Bedaquiline has received approval from the FDA as a new anti-TB drug discovered to treat drug-resistant tuberculosis. This narrative study aims to review the role of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis. The writing method uses a literature study approach by identifying relevant studies and literature. The process of searching articles through the PubMed, Google Scholar, and Medline databases with keywords "bedaquiline", "tuberculosis", "drug-resistant", "side effect", "adverse event", "QT interval". Bedaquiline belongs to the diarylquinoline class, inhibits ATP-synthase activity and suppresses the growth of active and dormant mycobacteria. Various clinical trials conducted previously have evaluated the use of bedaquiline-based regimens for the treatment of adults with drug-resistant tuberculosis. Bedaquiline-based regimens showed efficacy and were generally well tolerated in numerous studies. Currently, further evaluation is needed regarding its efficacy, safety, and tolerability in drug-resistant tuberculosis patients in Indonesia.

Keywords: Bedaquiline, mechanism, resistance, tuberculosis

Nama : Nisriyati Fiddina
Institusi : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya
Alamat institusi : Jl. Mulyorejo, Surabaya
E-mail : n.fddna@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh aerob obligat *Mycobacterium tuberculosis* atau MTB (Pezzella, 2019). Secara global TB termasuk penyebab utama kematian ke-13 dan menjadi penyebab utama dari infeksi pada tahun 2019. WHO melaporkan, sebanyak 10,6 juta orang di seluruh dunia diperkirakan terdiagnosis TB pada tahun 2021. Kasus ini mengalami peningkatan sebanyak 4,5% dari angka 10,1 juta pada tahun sebelumnya. Angka kematian yang disebabkan oleh TB pada tahun 2021 sebanyak 1,4 juta. Hal ini semakin diperparah dengan adanya pandemi COVID-19. Peningkatan kematian TB secara global terutama dicatat oleh empat negara yaitu India, Indonesia, Myanmar dan Filipina (WHO^a, 2022).

Indonesia adalah salah satu dari 30 negara dengan tuberkulosis resisten obat (TB-RO) dan TB/HIV dengan perkiraan masing-masing 24.000 dan 44.000 kasus pada tahun 2018. (JEMM, 2020 ; WHO^b, 2020). Terdapat 5 kategori terbaru dari WHO, untuk mengklasifikasikan TB resisten obat yaitu TB resisten isoniazid (Hr-TB), TB resisten rifampisin (RR-TB), *multidrug-resistant* TB (MDR-TB), *pre-extensively drug-resistant* TB (pre-XDR-TB) dan *extensively drug-resistant* TB (XDR-TB). TB resisten rifampisin (RR-TB) adalah TB yang resisten terhadap rifampisin. *Multidrug-resistant* TB (MDR-TB) adalah TB yang resisten terhadap setidaknya rifampisin dan isoniazid. Kasus MDR-TB dan RR-TB sering dikelompokkan bersama pada MDR/RR-TB dan memenuhi syarat untuk pengobatan dengan regimen MDR-TB. MDR/RR-TB yang resisten terhadap salah satu dari golongan fluoroquinolone dikelompokkan sebagai *pre-extensively drug-resistant* TB (pre-XDR-TB). Sedangkan *extensively drug-resistant* TB (XDR-TB) adalah MDR/RR-TB dan yang juga resisten terhadap fluorokuinolon dan resisten setidaknya satu obat Grup A (WHO², 2020).

Multidrug-resistant tuberculosis menyebabkan kondisi tuberkulosis resisten terhadap dua obat lini pertama dalam pengobatan tuberkulosis yaitu isoniazid dan rifampisin. Rifampisin termasuk obat antituberkulosis yang disetujui pada tahun 1971. Tidak ada obat antituberkulosis lain yang disetujui untuk durasi yang lama hingga kemunculan bedaquiline sebagai obat antituberkulosis baru disetujui untuk mengobati MDR-TB (*Multidrug Resistance*) dan XDR-TB (Khoshnood dkk., 2021). Bedaquiline adalah salah satu obat yang pertama di kelasnya dan dapat membantu dalam manajemen TB resisten obat. Obat ini ditemukan oleh para ilmuwan Johnson dan Johnson pada divisi farmasi Janssen serta telah menerima persetujuan dari *United State Food and Drug Administration* (USFDA) pada tahun 2012 (Patel dkk., 2019 ; Deshkar dan Shirure, 2022).

Obat-obatan TB yang akan digunakan untuk pengobatan MDR/RR-TB dikategorikan ke dalam Grup A, B dan C yang akan digunakan untuk menyusun regimen MDR-TB pada pengobatan individual jangka panjang. WHO melakukan pembaruan klasifikasi obat yang digunakan dalam regimen pengobatan MDR-TB. Klasifikasi baru ini didasarkan pada kelas obat dan tingkat bukti efektivitas dan keamanannya. Klasifikasi menunjukkan tiga obat di Grup A yaitu bedaquiline (Bdq), golongan fluoroquinolones yaitu levofloxacin (Lvx) atau moxifloxacin (Mfx) dan linezolid (Lzd) dianggap prioritas utama untuk komposisi regimen MDR-TB jangka panjang. Grup B terdiri dari clofazimine (Cfx), cycloserine (Cs) atau terizidone (Trd). Grup C merupakan tambahan untuk menyelesaikan regimen jika obat-obatan dari Grup A dan B tidak dapat digunakan, diantaranya ethambutol (E), delamanid (Dlm), pyrazinamide (Z), imipenem-cilastatin (Ipm-Cln) atau meropenem (Mpm), amikacin (Am) atau streptomycin (S), ethionamide (Eto) atau prothionamide (Pto) dan *p-aminosalicylic acid* (PAS) (WHO⁴, 2022).

Pedoman terbaru merekomendasikan pengobatan TB resisten obat dengan menggunakan pengobatan oral jangka pendek berbasis bedaquiline. Regimen jangka pendek berbasis bedaquiline terdiri dari (6 Bdq ditambah 4-6 Lfx atau Mfx-Cfz-Z-E-H^h-Eto / 5 Lfx atau Mfx-Cfz-E-Z (WHO², 2020 ; WHO⁴, 2022). Total durasi pengobatan adalah 9–11 bulan dengan durasi tahap awal adalah 4–6 bulan dan tahap lanjutan 5 bulan (Kemenkes RI, 2020). Regimen pendek (6-9 bulan) terdiri dari bedaquiline, pretomanid, linezolid (BPAL) untuk penyakit paru non-ekstensif (Garcia dan Esteban, 2021). Pasien TB resisten obat yang tidak memenuhi kriteria untuk pengobatan dengan paduan

jangka pendek berbasis bedaquiline, akan mendapatkan paduan pengobatan individual jangka panjang (Kemenkes, 2020).

Studi meta analisis Hatami dkk. (2022), memaparkan tingkat keberhasilan pengobatan gabungan dari 3.929 pasien serta menggambarkan hasil pengobatan regimen berbasis bedaquiline. Tingkat keberhasilan 74,7% ditemukan untuk regimen yang mengandung bedaquiline dalam studi observasional. Studi eksperimental menyatakan tingkat keberhasilan pengobatan gabungan adalah 86,1%. Pasien yang menerima pengobatan regimen yang mengandung bedaquiline dan delamanid, tingkat keberhasilan pengobatan adalah 73,9%. Regimen mengandung bedaquiline yang digunakan pada berbagai studi tersebut dikombinasikan dengan obat TB lainnya seperti delamanid, fluoroquinolones, linezolid, clofazimine dan cycloserine (Hatami dkk. 2022).

Sebagian besar efek samping yang berpotensi pada regimen berbasis bedaquiline adalah gangguan gastrointestinal, neuropati perifer, dan gangguan hematologi (Hatami dkk., 2022). Sedangkan penelitian dari Darmayani dkk. (2022), perpanjangan interval QT >500 ms selama pengobatan menyebabkan gangguan pada 16 dari 105 subjek penelitian. Penelitian lain menunjukkan perpanjangan interval QT terjadi pada sebagian besar pasien dengan onset sekitar satu bulan setelah menggunakan regimen bedaquiline. Sebanyak 52 dari 73 pasien (71,2%) mengalami perpanjangan interval QT grade 1 (Ardhianto dkk., 2020). Kajian naratif ini bertujuan untuk mengulas tinjauan yang berfokus pada peran bedaquiline dalam pengobatan tuberkulosis resisten obat (TB-RO), mekanisme, efektivitas beserta *adverse event* yang dapat terjadi pada pengobatan yang mengandung bedaquiline.

METODE

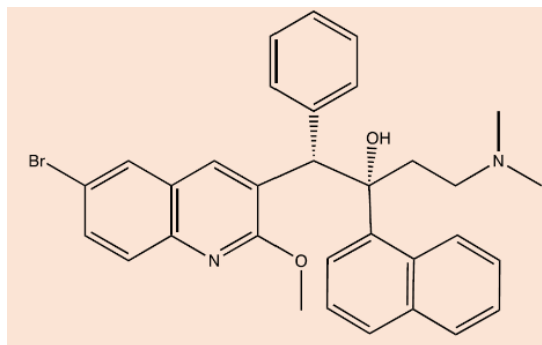
Penulisan artikel ini menggunakan kajian naratif atau *narrative review* dengan pendekatan studi literatur. Pustaka yang diperoleh berupa sumber primer maupun sekunder yang dipublikasikan selama rentang 10 tahun terakhir sebagai referensi. *Database* yang digunakan dalam penelusuran pustaka ini adalah PubMed, Google Scholar dan Medline dengan kata kunci “bedaquiline”, “tuberculosis”, “drug-resistant”, “side effect”, “adverse event”, “interval QT”. Kriteria inklusi jurnal yang digunakan yaitu pustaka yang membahas tentang peran atau mekanisme bedaquiline, efektivitas bedaquiline pada pasien dengan tuberkulosis resisten obat dan efek samping penggunaan bedaquiline. Kriteria eksklusi mencakup teks tidak lengkap dan topik tidak relevan. Ulasan pada artikel ini juga menyertakan studi tambahan uji coba terkontrol secara acak, observasional kohort prospektif maupun retrospektif pada pasien yang menerima pengobatan berbasis bedaquiline untuk pengobatan tuberkulosis resisten obat serta yang melaporkan *adverse event* dan tinjauan mengenai keamanan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa Bedaquiline

Bedaquiline (disebut juga TMC207, R207910) termasuk senyawa *diarylquinoline* yang pertama di kelasnya dengan mekanisme anti TB. Bedaquiline memiliki berat molekul 555.5 dengan rumus molekul $C_{32}H_{31}BrN_2O_2$ (Chahine dkk., 2014 ; Worley dan Estrada, 2014). Struktur bedaquiline memiliki dua karbon kiral. Gugus amina dimetil tersier dan rantai samping alkohol tersier memiliki aksi sebagai antituberkular karena bertindak sebagai mimik (peniru) arginin dan mengganggu pompa proton ATP-*sintase* (Bahuguna dan Rawat, 2019 ; Singh dan Chiballe, 2021). Bedaquiline termasuk *cationic amphiphilic drug* (CAD) karena struktur cincin hidrofobik serta rantai samping hidrofilik dengan gugus amina kationik yang dapat terprotonasi pada pH fisiologis (Gambar 1) (Worley dan Estrada, 2014).

Bedaquiline telah disetujui di Amerika Serikat tahun 2012 dan Eropa tahun 2014 untuk digunakan sebagai pengobatan MDR-TB, dengan panduan untuk penggunaannya disediakan oleh WHO (Pym dkk., 2016). Bedaquiline masuk dalam regimen pengobatan standar MDR-TB ini telah terbukti *cost-effective* dalam pengobatan (Bahuguna dan Rawat, 2019). Dosis yang dianjurkan adalah 400 mg sekali sehari selama 2 minggu diikuti oleh 200 mg tiga kali per minggu selama 22 minggu untuk pengobatan MDR-TB yang dikombinasi bersama dengan obat anti TB lainnya (Cholo dkk., 2016 ; Belosludtseva dkk., 2019 ; Lyons, 2022).

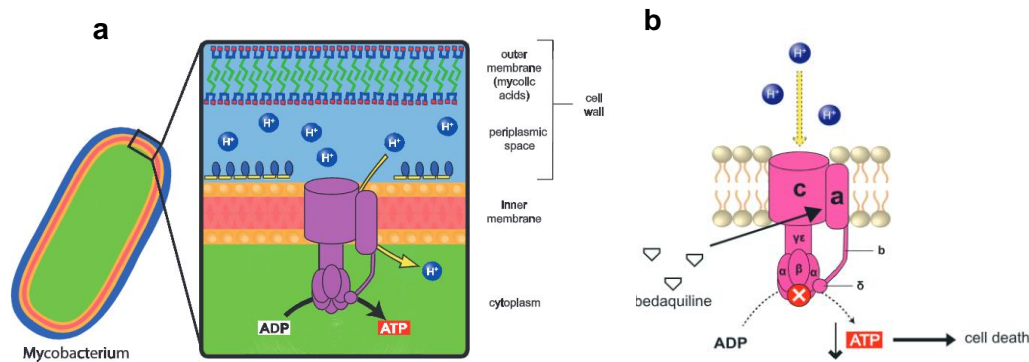


Gambar 1. Struktur Bedaquiline (Singh dan Chiballe, 2021)

Bedaquiline Sebagai Antituberkulosis

Mekanisme efek antibakteri bedaquiline berdasarkan pada penghambatan F1/F0 ATP-*sintase* pada bakteri (Belosludtseva dkk., 2019). ATP-*sintase* memfasilitasi aliran proton dari ruang periplasma ke sitoplasma. Aliran proton mendorong perubahan konformasi yang mengkatalisis produksi ATP dari ADP dan fosfat anorganik. Proses ini sangat penting untuk kelangsungan hidup sel. Bedaquiline berikatan dengan daerah transmembran F0 ATP-*sintase* (antara subunit a dan c), sehingga menghalangi aliran proton melalui enzim dan perubahan konformasi enzim. Akibatnya, produksi ATP pada $\alpha 3 \beta 3$ hexamer terhambat. Hal ini menyebabkan kematian sel pada mikobakteri replikasi dan non-replikasi (Gambar 2) (Goulooze dkk., 2015). Studi menunjukkan bahwa bedaquiline adalah *uncoupler* dari gaya gerak proton, oleh karena itu mampu mengganggu gradien proton melintasi membran sel mikobakteri. Efek *uncoupler* proton tersebut menyebabkan gangguan pada aliran proton melintasi membran mitokondria bakteri yang mengakibatkan disrupsi gradien elektrokimia yang diperlukan untuk produksi ATP. Akibatnya, energi yang dihasilkan oleh respirasi aerobik tidak dapat efisien digunakan oleh bakteri (Bahuguna dan Rawat, 2019).

Bedaquiline berperan sebagai bakterisidal untuk bakteri yang aktif bereplikasi maupun yang tidak aktif (dorman) yang dapat mempersingkat pengobatan TB yang berkepanjangan. Bedaquiline sangat selektif untuk ATP-*sintase* mikobakteri dibandingkan dengan ATP-*sintase* manusia yaitu 20.000 kali kurang efektif pada manusia. Kemungkinan obat tersebut untuk menghasilkan efek toksik pada manusia sangat kecil. Perbedaan struktur dan mekanisme kerja bedaquiline mengurangi kemungkinan resistensi silang dengan obat anti-TB lainnya (Bahuguna dan Rawat, 2019). Mikobakteri dapat bertahan hidup dalam kondisi stres seperti hipoksia, namun produksi molekul energi ATP oleh ATP-*sintase* sangat penting untuk kelangsungan hidup semua jenis mikobakteri baik aktif atau tidak aktif (Sarathy dkk., 2019). ATP-*sintase* berperan dalam mengubah ADP menjadi ATP dengan memanfaatkan gradien ion elektrokimia transmembran (H^+ atau Na^+) (Bahuguna dan Rawat, 2019 ; Guo dkk., 2020). Bedaquiline menghambat aktivitas ATP-*sintase* dengan IC_{50} 10 nM dan menekan pertumbuhan bakteri dengan MICs 30 nM untuk *M. tuberculosis* (Belosludtseva dkk., 2019; Singh dkk., 2021).



Gambar 2. Produksi ATP oleh ATP-sintase mikobakteri (a) dan mekanisme kerja bedaquiline pada mikobakteri (b) (Goulooze dkk., 2015)

Resistensi Bedaquiline pada *Mycobacterium tuberculosis*

Resistensi obat pada MTB diakibatkan oleh mutasi pada gen yang mengkode target obat atau enzim pengaktif obat. Mekanisme resistensi obat pada TB terjadi melalui dua mekanisme utama 1) resistensi obat primer atau menular yang terjadi ketika strain resisten ditularkan ke host baru, dan 2) resistensi obat sekunder yang terjadi melalui akuisisi mutasi resistensi obat terhadap satu atau lebih obat. Resistensi bedaquiline cenderung dikaitkan sebagai peningkatan konsentrasi penghambatan minimal bedaquiline dalam studi klinis dan belum ada definisi yang reliable ditetapkan sebelumnya (Li dkk., 2018) Studi *in vitro* menunjukkan nilai MIC bedaquiline 0,03 mg/L yang kira-kira setara dengan rifampisin dan isoniazid pada DS-MTB. Mutasi berbasis target pada gen *atpE* dijelaskan dalam strain secara *in vitro* dikaitkan dengan resistensi tingkat tinggi terhadap bedaquiline, dengan peningkatan MIC hingga 4 kali lipat. Gen ini mengkode F₁/F₀ proton ATP-sintase mikotobakteri, enzim kunci dalam sintesis ATP dan potensial membran (Miotto dkk., 2018 ; Dookie dkk., 2019).

Mutasi berbasis non-target, seperti adanya mutasi pada *rv0678*, menghasilkan *upregulation* pompa *efflux MmpL5* yang menghasilkan resistensi bedaquiline tingkat rendah dan resistansi silang terhadap clofazimine (Miotto dkk., 2018 ; Saeed dkk., 2022). Mutasi ini juga dikaitkan setidaknya peningkatan MIC 4 kali lipat. Zimenkov dkk. (2017), melaporkan mekanisme paling umum yang terkait dengan peningkatan MIC bedaquiline adalah adanya mutasi pada *rv0678*. Isolat berpasangan sebelum dan sesudah pengobatan untuk 17 pasien yang mengungkapkan peningkatan MIC bedaquiline sebelum perawatan. Empat dari pasien ini memiliki mutasi pada gen *rv0678* dengan MIC sebesar 0,06-0,25mg / L. Mutasi non-target kedua, *pepQ*, berkaitan dengan resistensi bedaquiline tingkat rendah dan resistensi silang terhadap clofazimine. Mirip dengan *rv0678*, mutasi pada *pepQ* menghasilkan sedikit peningkatan MIC bedaquiline dan clofazimine, namun tidak ada penelitian yang dilaporkan atas mutasi *pepQ* pada isolat klinis dengan resistensi yang dikonfirmasi terhadap bedaquiline atau clofazimine (Dookie dkk., 2019).

Farmakokinetika dan Farmakodinamika

Bedaquiline memiliki sifat bakterisidal dan termasuk antibiotik *concentration dependent*. Bedaquiline terdistribusi secara luas dalam jaringan dan mengikat protein plasma (>99%). Metabolisme bedaquiline melalui sitokrom P450 (CYP) isoenzim 3A4 yang mengkatalisis *N*-demetilasi untuk membentuk metabolit M2. M2 memiliki waktu paruh yang mirip dengan obat induk. M2 kurang aktif terhadap mikobakteri daripada obat induk, tetapi menginduksi fosfolipidosis, yang nontoxic, dan terlibat dalam perpanjangan interval QT. Bedaquiline menyebabkan interaksi obat ketika diberikan bersama dengan induser atau inhibitor CYP3A4. Efek samping bedaquiline dapat berkepanjangan dan / atau terjadi setelah penghentian dosis, karena waktu paruh yang sangat panjang dari obat induk maupun M2 (Cohen dan Maartens, 2019).

Bedaquiline tersedia dalam bentuk tablet oral dengan kekuatan 100 mg (Deshkar dan Shirure, 2022). Absorpsi yang maksimal diberikan bedaquiline setelah makan. Konsentrasi maksimum dicapai dalam 5-6 jam setelah pemberian dosis. Meskipun bedaquiline sangat terikat pada protein

plasma, bedaquiline memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk jaringan karena sifat amfifilik kationik dan didistribusikan secara luas ke dalam jaringan. Waktu paruh efektif adalah 24-30 jam. Waktu paruh terminal sangat panjang sekitar 5 bulan (Worley dan Estrada, 2014). Parameter farmakokinetik bedaquiline pada sukarelawan sehat dirangkum pada Tabel I.

Tabel I. Parameter Farmakokinetika Bedaquiline pada Sukarelawan Sehat (Worley dan Estrada, 2014 ; Deshkar dan Shirure, 2022)

Parameter	Data
T _{max}	5 jam
Waktu paruh terminal	4-5 bulan
Absorpsi	Makanan tinggi lemak meningkatkan C _{max} dan AUC 2 kali lipat
Volume distribusi	164 L
Bioavailabilitas absolut	36-79%
Ikatan Protein	>99*
Metabolisme	N-methylation dimetabolisme oleh CYP3A4, CYP2C8 and CYP2C19 menjadi M2 dan M3 di hati
Ekskresi	75-85% melalui fecal
Interaksi obat-obat	Beberapa obat antituberkulosis, obat antiretroviral dan antijamur

T_{max} = waktu untuk mencapai konsentrasi plasma maksimum (C_{max}); AUC = area di bawah kurva konsentrasi-waktu; CYP = sitokrom P450.

Efektivitas dan *Adverse Event* Bedaquiline

Perhatian utama pada tahap awal penelitian tentang bedaquiline terutama pada potensi risiko memperpanjang interval QT. Pengamatan awal menunjukkan profil keamanan yang relatif baik untuk bedaquiline karena penghentiannya hanya terjadi pada 0,6% (8/1266) akibat perpanjangan interval QT (Li dkk., 2018 ; Pontali dkk., 2017). Studi yang dilakukan Katrak dkk. (2021), pada 37 pasien MDR-TB yang diobati dengan bedaquiline, empat pasien (11%) diantaranya mengalami peningkatan non-transien pada QTc menjadi >500 ms namun tidak ada yang mengalami episode aritmia jantung. Bedaquiline umumnya ditoleransi dengan baik dalam studi cohort tersebut (Katrak dkk., 2021)

Penelitian yang dilakukan oleh Gaida dkk. (2020), pada 30 pasien dengan XDR-TB menunjukkan efek samping terjadi pada 26 pasien (86,67%) diantaranya perpanjangan QTc (40%; n = 12), ruam kulit (33,33%; n = 10) dan hiperlaktamemia (33,33%; n = 10). Penelitian tersebut menunjukkan tidak ada penghentian pengobatan ataupun kematian. Semua pasien menyelesaikan pengobatan bedaquiline dan menunjukkan bahwa efek samping tidak memerlukan penghentian obat (Gaida dkk., 2020).

Tabel 2. Tinjauan pada kajian terkait efektivitas dan *adverse event* bedaquiline

Peneliti	Metode / Negara	Kelompok Studi	Treatment	Hasil	Adverse Event
Pym dkk., 2016	<i>Phase 2, multicenter, open-label, single-arm trial</i> / Asia (Cina, Korea Selatan, Filipina, Thailand), Eropa Timur (Estonia, Latvia, Rusia, Turki, Ukraina), Peru dan Afrika Selatan.	233 partisipan (63,5% MDR-TB, 18,9% pra-XDR-TB dan 16,3% XDR-TB)	400 mg bedaquiline perhari selama 2 minggu kemudian 200 mg 3 kali seminggu selama 22 minggu berikutnya dalam kombinasi regimen	Populasi efikasi (n = 205) dengan konversi kultur 72,2%. Pada masing-masing kelompok MDR-TB, pra-XDR-TB dan XDR-TB adalah 73,1%, 70,5% dan 62,2%	Abnormalitas paling umum pada hasil lab hiperurisemia (9,4%) dan peningkatan AST (3,4%). Peningkatan interval QTc >500 ms terjadi pada 2 pasien, yang juga menggunakan clofazimine
Conradie dkk., 2022	<i>Dose-blind, randomized trial</i> / Afrika Selatan, Georgia, Moldova, dan Rusia	181 partisipan (88% XDR-TB atau pra-XDR-TB).	Regimen BPaL, Bedaquiline 200 mg setiap hari selama 8 minggu, kemudian 100 mg setiap hari selama 18 minggu, pretomanid 200 mg setiap hari selama 26 minggu, dan linezolid harian 1200 mg selama 26 minggu atau 9 minggu atau 600 mg selama 26 minggu atau 9 minggu	Sebanyak 84-93% dari partisipan di keempat kelompok perlakuan BPaL memiliki dengan kultur negatif	Peningkatan interval QTcF ≥ 500 ms terjadi pada 2 partisipan
Kempker dkk., 2020	Prospektif, <i>observational cohort study</i> / Georgia	95 partisipan dengan MDR-TB memenuhi persyaratan memulai terapi bedaquiline-based 64 pasien (67%) dan delamanid-based 31 (33%).	Kelompok pasien mendapat pengobatan dengan regimen bedaquiline-based atau delamanid-based	Peningkatan hasil klinis pada regimen yang mengandung bedaquiline dibandingkan dengan regimen berbasis delamanid, masing-masing 96% vs 72% (P<0,01). Tingkat resistensi obat secara signifikan lebih tinggi di antara pasien yang menerima delamanid vs bedaquiline, masing-masing 36% vs 10% (P< 0,01)	Hanya 3 pasien yang mengalami interval QTc > 500 ms (bedaquiline n=1, delamanid n=2) dan tidak ada obat yang dihentikan karena QTc yang berkepanjangan. 4 pasien yang mengalami hepatitis berat ALT > 5x (delamanid n=1, bedaquiline n=3)
Taune dkk., 2019	Retrospektif, <i>observational cohort study</i> / Papua New Guinea	277 pasien dengan TB-MDR	77 (28%) pasien menjalani pengobatan dengan regimen mengandung bedaquiline dan 200 (72%) pasien menjalani pengobatan tanpa bedaquiline	Hasil pengamatan pada bulan ke 6 kelompok bedaquiline vs non-bedaquiline, masing-masing menunjukkan 6,5% vs 8,5% mortalitas dan 92% vs 96% kultur negatif	<i>Adverse event</i> terkait bedaquiline pada 1 pasien dengan perpanjangan interval QTc. Penilaian kausalitas pada 5 pasien (6,5%) yang mengalami kematian disimpulkan tidak terkait dengan BDQ, melainkan dengan keparahan penyakit
Pai dkk., 2022	Retrospektif <i>observational cohort study</i> / Afrika selatan	5.981 pasien (bedaquiline-based N = 3747 vs non-bedaquiline N = 2234) masing masing dengan MDR-TB 40,7% vs 80,6% ; pra-XDR-TB 27,7% vs 9,5% ; XDR-TB 31,5% vs 9,9%	Kelompok pasien yaitu yang mendapat regimen yang mengandung bedaquiline atau non-bedaquiline. Hasil pengamatan dinilai setelah 6 bulan pengobatan	Keberhasilan pengobatan dicapai pada pasien yang diobati bedaquiline (66,9%) daripada non-bedaquiline (49,4%). Kematian dilaporkan lebih sedikit pada kelompok bedaquiline (15,4%) daripada kelompok non bedaquiline (25,6%).	<i>Adverse event</i> terkait bedaquiline terjadi pada 67/3747 (1,8%). Paling umum perpanjangan interval QT, dilaporkan untuk 56/3747 (1,5%) pasien.

KESIMPULAN

Bedaquiline merupakan anti-TB yang kini disetujui oleh FDA. Bedaquiline termasuk senyawa *diarylquinoline* yang pertama yang digunakan sebagai pengobatan tuberkulosis resisten obat. Mekanisme antibakteri bedaquiline berdasarkan pada penghambatan ATP-*sintase* mikobakteri yang mengarah pada penekanan proses fosforilasi oksidatif dan produksi ATP yang buruk yang berdampak pada kematian sel MTB. Bedaquiline umumnya ditoleransi dengan baik dalam berbagai studi. Saat ini diperlukan evaluasi lebih lanjut mengenai keamanan, efikasi, dan tolerabilitasnya pada pasien tuberkulosis resisten obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ardhianto, D., Suharjono, Soedarsono & Fatmawati, U. (2020) 'Analysis of the side effect of QTc interval prolongation in the bedaquiline regimen in drug resistant tuberculosis patients', *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 32(4), 421-427.
- Bahuguna, A., & Rawat, D. S. (2020) 'An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets', *Medicinal research reviews*, 40(1), 263-292.
- Belosludtsev, K. N., Belosludtseva, N. V., Talanov, E. Y., Tenkov, K. S., Starinets, V. S., Agafonov, A. V., Lyubov, L. P & Dubinin, M. V. (2019) 'Effect of bedaquiline on the functions of rat liver mitochondria', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1861(1), 288-297.
- Chahine, E.B., Karaoui, L.R., & Mansour, H. (2014) 'Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis', *Annals of Pharmacotherapy*, 48(1), 107-115.
- Cholo, M.C., Mothiba, M.T., Fourie, B., & Anderson, R. (2016) 'Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72: 338–353.
- Cohen, K., & Maartens, G. (2019) 'A safety evaluation of bedaquiline for the treatment of multidrug resistant tuberculosis', *Expert opinion on drug safety*, 18(10), 875-882.
- Conradie, F., Bagdasaryan, T. R., Borisov, S., Howell, P., Mikiashvili, L., Ngubane, N., *et al*, & Spigelman, M. (2022) 'Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis', *New England Journal of Medicine*, 387(9), 810-823.
- Darmayani, I. G. A. A. P. S., Ascobat, P., Instiaty, I., Sugiri, Y. J. R., & Sawitri, N. (2022) 'Bedaquiline Effect on QT Interval of Drugs-Resistant Tuberculosis Patients: Real World Data', *Acta Medica Indonesiana*, 54(3), 389-396.
- Deshkar A. T., & Shirure P. A. (2022) 'Bedaquiline: A Novel Diarylquinoline for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis', *Cureus*, 14(8), 1-7.
- Dookie, N., Rambaran, S., Padayatchi, N., Mahomed, S., & Naidoo, K. (2018) 'Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care' *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), 1138-1151.
- Gaida, R., Truter, I., dan Peters, C. A. (2020) 'Adverse effects of bedaquiline in patients with extensively drug-resistant tuberculosis', *Southern African Journal of Infectious Diseases*, 35(1) : 1-6.
- Goulooze, S. C., Cohen, A. F., & Rissmann, R. (2015) 'Bedaquiline', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(2), 182-184.
- Guo, H., Courbon, G. M., Bueler, S. A., Mai, J., Liu, J., & Rubinstein, J. L. (2021) 'Structure of mycobacterial ATP synthase bound to the tuberculosis drug bedaquiline', *Nature*, 589(7840), 143-147.
- Hatami, H., Sotgiu, G., Bostanghadiri, N., Abadi, S. S. D., Mesgarpour, B., Goudarzi, H., Migliori, G. B. & Nasiri, M. J. (2022) 'Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis', *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 48.
- JEMM (2020) 'The Republic of Indonesia Joint External Monitoring Mission for Tuberculosis', *JEMM*, 30.
- Katrak, S., Lowenthal, P., Shen, R., True, L., Henry, L., dan Barry, P. (2021) 'Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis and QTc prolongation in California'. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 23.

- Kemenkes RI (2020) 'Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis', *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 44-65.
- Kempker, R. R., Mikiashvili, L., Zhao, Y., Benkeser, D., Barbakadze, K., Bablishvili, N., Avaliani, Z., Peloquin, C. A., Blumberg, H. M. & Kipiani, M. (2020) 'Clinical outcomes among patients with drug-resistant tuberculosis receiving bedaquiline-or delamanid-containing regimens', *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2336-2344.
- Khoshnood, S., Goudarzi, M., Taki, E., Darbandi, A., Kouhsari, E., Heidary, M., Motahar, M., Moradi, M. & Bazyar, H. (2021) 'Bedaquiline: Current status and future perspectives', *Journal of global antimicrobial resistance*, 25, 48-59.
- Li, Y., Sun, F., & Zhang, W. (2018) 'Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging', *Drug development research*, 80(1), 98-105.
- Lyons, M. A. (2022) 'Pharmacodynamics and bactericidal activity of bedaquiline in pulmonary tuberculosis', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(2), e01636-21.
- Garcia, M. M. & Esteban, J. (2021) 'Evaluating bedaquiline as a treatment option for multidrug-resistant tuberculosis', *Expert Opinion on pharmacotherapy*, 22(5), 535-541.
- Miotto, P., Zhang, Y., Cirillo, D. M., & Yam, W. C. (2018) 'Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis', *Respirology*, 23(12), 1098-1113.
- Pai, H., Ndjeka, N., Mbuagbaw, L., Kaniga, K., Birmingham, E., Mao, G., Alquier, L., Davis, K., Bodard, A., Williams, A., Tongel., M. V., Thoret-Bauchet, F., Omar, S. V. & Bakare, N. (2022) 'Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa: a retrospective cohort analysis', *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 870.
- Patel, H., Pawara, R., Pawara, K., Ahmed, F., Shirkhedkar, A., & Surana, S. (2019) 'A structural insight of bedaquiline for the cardiotoxicity and hepatotoxicity', *Tuberculosis*, 117, 79-84.
- Pezzella, A.T. (2019) 'History of Pulmonary Tuberculosis', *Thoracic Surgery Clinics*, 29(1), 1-17.
- 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.
- Pym, A. S., Diacon, A. H., Tang, S. J., Conradie, F., Danilovits, M., Chuchottaworn, C., Vasilyeva, I., Andries, K., Bakare, N., Marez, T. D., Theeuwes, M. H., Lounis, N., Meyvisch, P., Baelen, B. V., Heeswijk, R. P. G. & Dannemann, B. (2016) Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis', *European Respiratory Journal*, 47(2), 564-574.
- Saeed, D. K., Ashraf, J., Hasan, Z., Shakoor, S., Kanji, A., & Hasan, R. (2022) 'Bedaquiline resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates with and without rv0678 mutations have similar growth patterns under varying BDQ drug pressure', *Tuberculosis*, 137.
- Sarathy, J. P., Gruber, G., & Dick, T. (2019) 'Re-understanding the mechanisms of action of the anti-mycobacterial drug bedaquiline', *Antibiotics*, 8(4), 261.
- Singh, V., & Chibale, K. (2021) 'Strategies to combat multidrug resistance in tuberculosis' *Accounts of chemical research*, 54(10), 2361-2376.
- Singh, R., Kumar, R., & Kushwaha, S. P. (2021) 'Use of bedaquiline as a novel antitubercular agent in patient with multidrug-resistant tuberculosis—A review', *Indian Journal of Healthcare Medical & Pharmacy Practice*, 2(1), 25-28.
- Taune, M., Ustero, P., Hiashiri, S., Huang, K., Aia, P., Morris, L., Main, S., Chan, G., Cros, P. D. & Majumdar, S. S. (2019) 'Successful implementation of bedaquiline for multidrug-resistant TB treatment in remote Papua New Guinea', *Public Health Action*, 9, 73.
- WHO¹ (2020) 'Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis', *World Health Organization*, 4.
- WHO² (2020) 'WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment', *World Health Organization*, 1-4.
- WHO³ (2022) 'Global Tuberculosis Report 2022', *World Health Organization*, 13.
- WHO⁴ (2022) 'WHO operational handbook on tuberculosis Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents', *World Health Organization*, 114-130.

- Worley, M. V., & Estrada, S. J. (2014) 'Bedaquiline: a novel antitubercular agent for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis', *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 34(11), 1187-1197.
- Zimenkov, D. V., Nosova, E. Y., Kulagina, E. V. Antonoya, O. V., Arslanbaeva, L. R., Isakova, A. I., Krylova, L. Y., Peretokina, I. V., Makarova, M. V., Safonova, S. G., Borisov, S. E. & Gryadunov, D. A. (2017) 'Examination of bedaquiline and linezolid-resistant Mycobacterium Tuberculosis isolates from the Moscow region', *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 72, 1901–1906.