HJK HOLISTIK JURNAL KESEHATAN
ISSN 1978-3337 (Print)
ISSN 2620-7478 (Online)
DOI: 10.33024

Nomor: 79/E/KPT/2023

INFORMASI ARTIKEL
Received: May, 11, 2025
Revised: June, 26, 2025
Available online: June, 28, 2025
at : https://e-jurnal.iphorr.com/index.php/hjk

Peran *bedaquiline* untuk tuberkulosis resisten obat: *A literature review*

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

Abstract

Background: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) is a serious challenge in global TB elimination efforts. Indonesia as a country with a high TB burden faces the problem of MDR/RR-TB therapy, where the effectiveness of second-line treatment is still limited. *Bedaquiline*, a new drug from the diarylquinoline group, has emerged as a leading candidate in the treatment of MDR/RR-TB with a unique mechanism of action.
Purpose: To provide a comprehensive understanding of *bedaquiline* in the context of its mechanism of action, clinical efficacy, safety profile, development of resistance, and national and global guidelines for its use.
Methods: This study is a literature review with reference searches from the PubMed and ScienceDirect databases using the keywords: Tuberculosis, MDR/RR-TB, and *Bedaquiline*. Articles that met the inclusion criteria were from 2005–2024 and included various types of research, including clinical studies, experiments, and systematic reviews.
Results: *Bedaquiline* has been shown to increase the rate of culture conversion and the success of MDR/XDR-TB therapy. This drug is also recommended by WHO and the Indonesian Ministry of Health in short and long regimens for MDR-TB. However, the risk of side effects such as QT interval prolongation and the emergence of resistance through genetic mutations remain major concerns, so ECG monitoring and genetic resistance testing are essential**.**
Conclusion: *Bedaquiline* is a major advancement in drug-resistant TB treatment, offering new hope for improving patient outcomes. Nevertheless, its use must be accompanied by careful monitoring of adverse effects and resistance.
Suggestion: Further research is needed to identify optimal drug combinations, determine ideal treatment durations, and monitor long-term resistance development to ensure sustained effectiveness of *bedaquiline*.

Keywords: Bedaquiline; Drug Resistance; Tuberculosis.

Pendahuluan: Tuberkulosis resisten obat (MDR/RR-TB) menjadi tantangan serius dalam upaya eliminasi TB global. Indonesia sebagai negara dengan beban TB tinggi menghadapi permasalahan terapi MDR/RR-TB, di mana efektivitas pengobatan lini kedua masih terbatas. *Bedaquiline*, obat baru dari golongan diarylquinoline, muncul sebagai kandidat utama dalam pengobatan MDR/RR-TB dengan mekanisme kerja yang unik.
Tujuan: Untuk memberikan pemahaman komprehensif tentang *bedaquiline* dalam konteks mekanisme aksi, efikasi klinis, profil keamanan, perkembangan resistensi, serta pedoman nasional dan global penggunaannya.
Metode: Studi *literature review* dengan pencarian referensi dari database PubMed dan ScienceDirect menggunakan kata kunci Tuberculosis, MDR/RR-TB, dan *Bedaquiline*. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu yang diterbitkan tahun 2005–2024 dan mencakup berbagai jenis penelitian, termasuk studi klinis, eksperimen, dan tinjauan sistematis.
Hasil: *Bedaquiline* terbukti meningkatkan tingkat konversi kultur dan keberhasilan terapi MDR/XDR-TB. Obat ini juga direkomendasikan oleh WHO dan Kementerian Kesehatan RI dalam rejimen pendek dan panjang untuk MDR-TB. Namun, risiko efek samping seperti pemanjangan interval QT dan munculnya resistensi melalui mutasi genetik tetap menjadi perhatian utama, sehingga pemantauan EKG dan pengujian resistensi genetik sangat diperlukan.
Simpulan: *Bedaquiline* merupakan inovasi penting dalam terapi TB resisten obat, memberikan harapan baru dalam meningkatkan outcome pasien. Namun, penggunaannya harus disertai dengan pemantauan ketat terhadap efek samping dan resistensi.

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

Saran: Diperlukan penelitian lanjutan terkait kombinasi optimal, durasi terapi yang ideal, serta pemantauan jangka panjang terhadap resistensi untuk memastikan efektivitas jangka panjang *bedaquiline*.

Kata Kunci: *Bedaquiline*; Resisten Obat; Tuberkulosis.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) tergolong ke dalam *airborne disease*, penyakit yang penularannya melalui udara, yang masih menjadi permasalahan kesehatan utama di dunia. Diperkirakan terdapat 10.8 juta orang terjangkit penyakit TB pada tahun 2023 dimana terjadi peningkatan laju insidensi kasus TB sebesar 4.6% antara tahun 2020 dan tahun 2023. Indonesia merupakan negara dengan beban kasus TB tertinggi kedua di seluruh dunia setelah India. Angka kasus baru TB di Indonesia (insidensi) pada tahun 2023 sebesar 1,100,000 kasus dengan laju insidensi sebesar 387 per 100,000 populasi. Tingkat mortalitas penyakit TB juga masih tergolong tinggi dimana terdapat 1.25 juta kematian di dunia. Angka kematian akibat penyakit TB di Indonesia sendiri juga cukup tinggi hingga mencapai 125,000 jiwa (World Health Organization, 2024).

Data tersebut juga diperparah dengan tidak adanya penurunan kasus *multidrug resistant tuberculosis* dan/atau *rifampicin-resistant tuberculosis* (MDR/RR-TB) di dunia termasuk Indonesia. Secara global, perkiraan jumlah kasus tahunan MDR/RR-TB diperkirakan relatif stabil antara tahun 2022-2023. Terdapat 400,000 orang di seluruh dunia yang diketahui mengidap MDR/RR-TB pada tahun 2023 dan hanya sekitar 44% (175,923 pasien) yang telah didiagnosis dan menjalani pengobatan (World Health Organization, 2024).

Stabilnya jumlah orang yang mengembangkan MDR/RR-TB walau terdapat peningkatan jumlah keseluruhan kasus TB disebabkan karena peningkatan jumlah kasus TB secara umum juga dibarengi dengan tren penurunan proporsi penderita TB yang mengalami MDR/RR-TB sejak tahun 2015, terutama diantara mereka yang telah memiliki riwayat pengobatan sebelumnya. Pada tahun 2023, proporsi penderita TB yang diperkirakan mengalami MDR/RR-TB pada kasus baru adalah sebesar 3.2% (95% UI: 2.5–3.8%) dan pada kasus dengan riwayat pengobatan sebelumnya sebesar 16% (95% UI: 9.0–24%). Bila dibandingkan pada tahun 2015 proporsi tersebut masing-masing sebesar 4.1% (95% UI: 3.1–5.0%) dan 20% (95% UI: 11–30%) yang memperlihatkan dengan jelas bahwa terdapat adanya penurunan proporsi (World Health Organization, 2024).

Insidensi kasus MDR/RR-TB di Indonesia pada tahun 2023 adalah sebanyak 30,000 kasus dengan laju insidensi sebesar 11 per 100,000 populasi. Perkiraan persentase kasus TB paru dengan MDR/RR-TB di Indonesia pada tahun 2023 sebesar 2.1%, di mana tidak ada penurunan dari tahun 2022. Sebanyak 12,200 kasus MDR/RR-TB di Indonesia pada tahun 2023 yang terkonfirmasi secara laboratorium dengan 575 kasus *pre-extensively drug-resistant tuberculosis*/*extensively drug-resistant tuberculosis* (pre-XDR/XDR-TB) yang terkonfirmasi lab. Disamping itu, kasus pre-XDR/XDR-TB yang telah mendapatkan pengobatan awal menyentuh angka hingga 630 kasus (World Health Organization, 2024).

Kegagalan sebuah terapi dapat disebabkan berbagai hal seperti: diagnosis yang terlambat, ketidaktepatan dan keterlambatan dalam pemberian obat yang efektif, durasi pengobatan yang lama, keterbatasan dalam ketersediaan obat yang kurang toksik, terjangkau, dan efektif, ketidakpatuhan dalam konsumsi rejimen pengobatan serta munculnya strain TB yang resisten terhadap obat. Pengobatan yang ada hingga saat ini telah banyak menyelamatkan jutaan nyawa dalam mengatasi kasus TB sensitif obat dan tuberkulosis resisten obat (TB-RO). Penyakit TB dan TB-RO masih menjadi ancaman kesehatan dengan tingkat kematian yang tinggi. Pemantauan terapi, penentuan strategi pengobatan yang tepat, dan pengembangan obat baru harus terus dikembangkan untuk menekan tingginya kasus resistensi (Motta, Boeree, Chesov, Dheda, Günther, Horsburgh & Guglielmetti, 2024; Singh, Dwivedi, Gaharwar, Meena, Rajamani, & Prasad, 2020).

Protokol pengobatan selama 18–20 bulan untuk pengobatan lini kedua MDR-TB, bergantung pada respons pasien terhadap terapi. Rejimen pengobatan MDR-TB terdiri dari setidaknya empat jenis obat pada fase intensif, yaitu tiga obat dari kelompok A (linezolid, *bedaquiline*/BDQ, dan moksifloksasin atau levofloksasin), serta satu obat

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

dari kelompok B (klofazimin atau terizidon/sikloserin). Protokol pengobatan mengalami perkembangan kembali di mana pada tahun 2022, WHO menerbitkan pedoman terkait pengobatan terbaru untuk kasus MDR/RR-TB. Terdapat dua rekomendasi terbaru yang tertuliskan pada pedoman tersebut (Alsayed & Gunosewoyo, 2023; Vanino, Granozzi, Akkerman, Torrico, Palmieri, Seaworth, & Tadolini, 2023; World Health Organization, 2022).

Adapun dua rekomendasi terbaru tersebut terdiri dari: (1) Regimen pengobatan selama 6 bulan yang terdiri dari *bedaquiline*, pretomanid, linezolid (600 mg), dan moksifloksasin (BPaLM) direkomendasikan sebagai pengganti regimen 9 bulan atau lebih lama (hingga 18 bulan) pada pasien MDR/RR-TB, termasuk pasien dengan TB paru ekstensif dan TB ekstraparu (kecuali TB yang melibatkan sistem saraf pusat, TB milier, dan TB osteoartikular); (2) Penggunaan rejimen oral penuh selama 9 bulan yang mengandung *bedaquiline* lebih disarankan dibandingkan dengan regimen 18 bulan pada pasien MDR/RR-TB, dengan catatan tidak ditemukan adanya resistensi terhadap fluorokuinolon pada pasien. Pengobatan jangka panjang (selama 18 bulan) tetap merupakan pilihan yang valid pada semua kasus ketika rejimen yang lebih pendek tidak dapat diterapkan, seperti ketika pasien memiliki kondisi intoleransi obat, adanya interaksi antar obat, XDR-TB, bentuk TB ekstra paru yang luas, atau kegagalan pengobatan sebelumnya (Alsayed & Gunosewoyo, 2023; Vanino et al., 2023).

Langkah-langkah pencegahan penyakit TB tidak hanya meliputi pengujian medis di tempat perawatan (*point of care testing* – POCT) yang spesifik dan sensitif tapi juga melibatkan ketepatan dan kepatuhan rejimen pengobatan yang efektif. Hanya terdapat tiga obat baru, dua turunan nitroimidazole delamanid (DLM) dan pretomanid (PMD) serta *bedaquiline*, yang disetujui dalam dekade terakhir sebagai pengobatan MDR/RR-TB. *Bedaquiline* merupakan salah satu komponen utama dalam rejimen baru untuk pengobatan MDR/RR-TB (Alsayed & Gunosewoyo, 2023; Timm, Bateson, Solanki, Paleckyte, Witney, Rofael, & Sun, 2023; Vasiliu, Martinez, Gupta, Hamada, Ness, Kay, & Mandalakas, 2024; Zumla, Gillespie, Hoelscher, Philips, Cole, Abubakar, & Nunn, 2014).

METODE

Penelitian *literature review* terkait penemuan, mekanisme aksi, efikasi klinis, efek penggunaan, pedoman penggunaan rejimen, dan perkembangan *bedaquiline* di masa depan. Pencarian literatur menggunakan database pencarian Sciencedirect dan Pubmed dengan kata kunci (Tuberculosis) *AND* (MDR/RR-TB) *AND* (*Bedaquiline*). Referensi yang digunakan meliputi berbagai desain penelitian, seperti uji klinis, studi eksperimental, studi preklinis, literatur review, meta analisis, dan *systematic review* yang dipublikasi dari tahun 2005-2024.

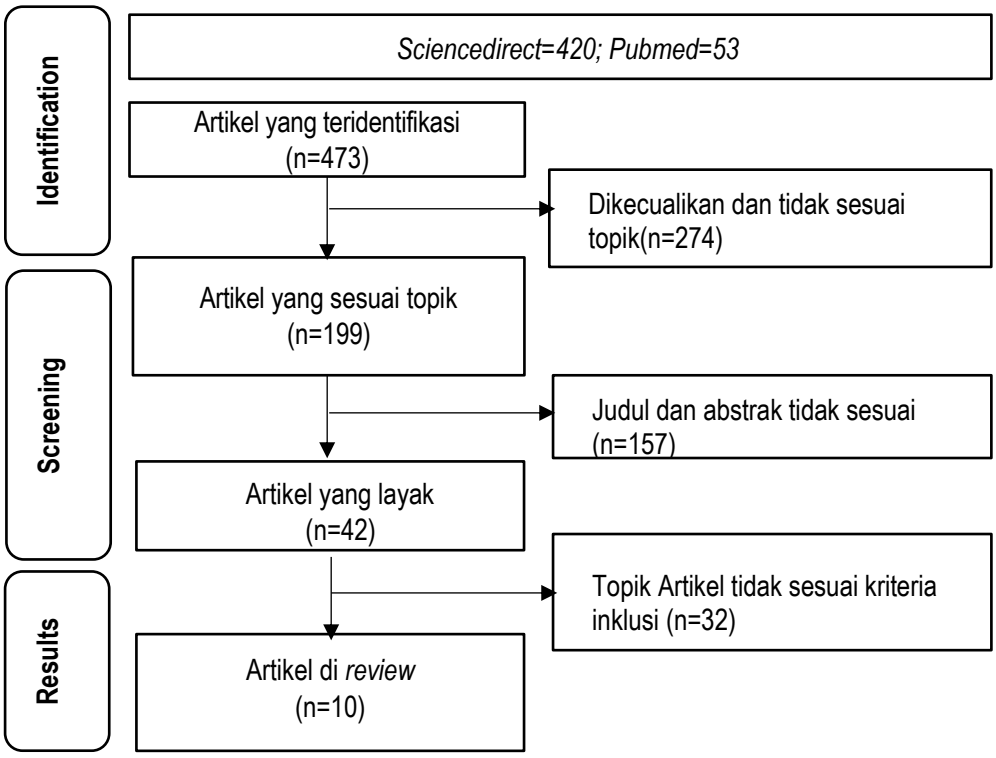
Kriteria inklusi artikel yang digunakan adalah artikel yang membahas terkait sejarah pengembangan obat anti TB termasuk obat *bedaquiline*, mekanisme aksi dan efikasi klinis dari obat *bedaquiline*, efek samping dari *bedaquiline*, tingkat keberhasilan pengobatan *bedaquiline*, perkembangan resistensi *bedaquiline*, dan pedoman penggunaan rejimen *bedaquiline*. Artikel yang dipilih juga merupakan artikel memiliki abstrak dan teks lengkap, baik Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia, dan publikasi dalam jurnal *peer-reviewed.* Artikel yang berhasil diidentifikasi dari database sebanyak 473 dan setelah dilakukan *screening* mendapatkan sebanyak 10 artikel yang termasuk ke dalam kriteria inklusi untuk di *review.*

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

HASIL



Gambar PRISMA *Flow* Diagram

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

Tabel Hasil Pemetaan Data Artikel

(Penulis)(Negara)	Tujuan	Metode	Hasil
(Mahajan, 2013) (India)	Untuk mengukur waktu yang dibutuhkan dahak pasien untuk bebas dari M. tuberculosis, yang dikenal sebagai konversi kultur dahak.	*Two phase-2 clinical trials*	Pasien yang diobati dengan terapi kombinasi *bedaquiline* mencapai konversi kultur dahak dalam waktu rata-rata 83 hari, dibandingkan dengan 125 hari pada pasien yang diobati dengan terapi kombinasi plasebo. Hasil dari uji klinis kedua menunjukkan bahwa waktu rata-rata untuk konversi kultur dahak adalah 57 hari, yang mendukung temuan efikasi dari uji klinis pertama. Efek samping umum yang diidentifikasi dalam uji klinis termasuk mual, nyeri sendi, dan sakit kepala.
(Andries et al., 2005) (Belgia)	Mengidentifikasi diarylquinoline, R207910, yang secara ampuh menghambat Mycobacterium tuberculosis yang sensitif dan resistan terhadap obat secara in vitro (konsentrasi penghambatan minimum 0,06 µg/ml).	*Experiment trials*	Dosis tunggal R207910 menghambat pertumbuhan mikrobakteri selama 1 minggu. Kadar plasma yang terkait dengan kemanjuran pada tikus ditoleransi dengan baik pada relawan manusia yang sehat. Mutan yang dipilih secara in vitro menunjukkan bahwa obat tersebut menargetkan pompa proton adenosin trifosfat (ATP) sintase.
(Shao et al., 2023) (China)	Untuk memodelkan farmakokinetik populasi serta mengevaluasi dosis yang direkomendasikan.	*A multi-center prospective cohort study of patients with MDR-TB*	Dalam kelompok validasi, kami mendaftarkan 159 pasien dengan MDR-TB. Mode (kisaran) MIC 7H11 *bedaquiline* adalah 0.06 mg (0.008–0.25 mg/L). Peserta studi dengan AUC0-24h/MIC di atas 175.5 memiliki kemungkinan konversi kultur yang lebih tinggi setelah pengobatan 2 bulan (risiko relatif yang disesuaikan, aRR:16.4; 95%CI: 5.3–50.4). Demikian pula, mereka yang memiliki AUC0-24h/MIC di atas 118.2 memiliki probabilitas konversi kultur yang lebih tinggi setelah pengobatan 6 bulan (aRR:20.1; 95%CI: 2.9–139.4), dan mereka yang memiliki AUC0-24h/MIC di atas 74.6 memiliki probabilitas hasil pengobatan yang lebih tinggi (aRR:9.7; 95%CI: 1.5–64.8).
(Mbuagbaw et al., 2019) (Canada)	Mengukur hasil pengobatan meliputi: penyembuhan, pasca pengobatan, tingkat keberhasilan pengobatan (jumlah penyembuhan dan	*A random effects meta-analysis of proportions in the first instance to pool effect sizes for effectiveness and safety.*	Usia rata-rata adalah 36.4 tahun (SD 11.8). Dua pertiga peserta adalah laki-laki (342; 63.7%); 138 (25.7%) positif HIV; 341 (99.7%) menderita TB paru, 253 (73.9%) dengan rongga paru-paru; dan 188 (35.0%) menderita TB XDR. Perbedaan utama antara kumpulan data adalah proporsi peserta laki-laki yang lebih tinggi dalam

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

	penyelesaian pengobatan), dampak negatif (efek samping), dan kematian.		kelompok dari Prancis dan Armenia; 63.1% peserta memiliki HIV bersamaan dalam kelompok Afrika Selatan; dan data hasil lengkap hanya tersedia dari 51% dari semua peserta karena yang lain masih menerima pengobatan pada saat kami mengumpulkan data. Perlu dicatat, 36 (6.7%) pasien menerima *bedaquiline* selama >6 bulan.
(Guglielmetti et al., 2015) (Prancis)	Mengidentifikasi penggunaan *bedaquiline* pada pasien tuberkulosis MDR dan mengevaluasi pengobatan *bedaquiline* setelah 6 bulan.	*A retrospective cohort study*	Sebanyak 35 pasien dengan tuberkulosis MDR diikutsertakan dalam penelitian ini. Sembilan belas (54%) memiliki tuberkulosis yang resistan terhadap obat secara luas (XDR), dan 14 (40%) memiliki isolat yang resistan terhadap fluoroquinolone (Fqs) atau suntikan lini kedua. *Bedaquiline* dikaitkan dengan median 4 (kisaran, 2–5) obat lain, termasuk linezolid dalam 33 (94%) kasus. Pada pengobatan *bedaquiline* selama 6 bulan, konversi kultur tercapai pada 28 dari 29 (97%) kasus dengan tuberkulosis paru positif kultur pada permulaan *bedaquiline*. Waktu median untuk konversi kultur adalah 85 hari (kisaran, 8–235 hari). Sebanyak 7 pasien (20%) mengalami peningkatan interval QT ≥60 ms, yang menyebabkan penghentian *bedaquiline* pada 2 (6%) kasus. Peningkatan enzim hati yang parah terjadi pada 2 pasien (6%).
(Li et al., 2023) (China)	Membandingkan efek *bedaquiline* dan *bedaquiline* yang dikombinasikan dengan fluoroquinolones (FQs) dan/atau clofazimine (CFZ) pada interval QT.	*Single-center retrospective cohort study analyzed the clinical data.*	Dari pasien dengan interval QT terkoreksi yang tersedia dengan data rumus Fridericia (QTcF), 2.4% (2/85) mengalami QTcF pasca-awal ≥500 ms, dan 24.7% (21/85) mengalami sedikitnya satu perubahan QTcF ≥60 ms dari awal. Pada kelompok A, 9.1% (3/33) memiliki sedikitnya satu ΔQTcF >60 ms, seperti halnya 34.6% (18/52) dari kelompok B. Analisis regresi Cox multivariat menunjukkan bahwa risiko perpanjangan QT yang disesuaikan adalah 4.82 kali lebih tinggi pada kelompok B (interval kepercayaan [CI] 95%, 1.406 hingga 16.488). *Bedaquiline* yang dikombinasikan dengan obat anti-TB lain yang memengaruhi interval QT secara signifikan meningkatkan kejadian perpanjangan QT derajat 3 atau 4.
(Timm et al., 2023) (United States)	Untuk melihat tingkat resistensi awal (BR) dan resistensi yang didapat (AR) terhadap obat BPaL, serta dasar genetik, faktor risiko, dan dampaknya terhadap hasil pengobatan.	*4 pretomanid-containing trials-STAND, Nix-TB, ZeNix and SimpliciTB*	*Bedaquiline* BR merupakan faktor risiko untuk kegagalan bakteriologis atau kekambuhan pada Nix-TB/ZeNix; 3/12 (25%, 95% CI 5-57%) peserta dengan vs. 6/185 (3.2%, 1,2-6.9%) tanpa *bedaquiline* BR. Di seluruh uji klinis, kami tidak mengamati adanya linezolid AR, dan hanya 3 kasus *bedaquiline* AR, termasuk 2 peserta dengan kepatuhan yang buruk. Secara keseluruhan, pretomanid AR juga

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

			jarang terjadi, kecuali pada pasien ZeNix dengan *bedaquiline* BR. Analisis WGS mengungkapkan mutasi baru pada gen resistan kanonik dan, pada 7 isolat MTB, determinan genetik tidak dapat diidentifikasi.
(Guo et al., 2022) (China)	Untuk menentukan kemungkinan mekanisme resistensi terhadap BDQ, mutan yang resistan terhadap BDQ dan galur induk H37Rv dilakukan WGS dan perbandingan urutan genom.	*Experimental trials*	Sebagian besar mutan yang resistan terhadap BDQ (94/101) memiliki mutasi gen rv0678, termasuk SNV, delesi, insersi, dan delesi dan insersi. Mutasi insersi dan delesi pada gen rv0678 menyebabkan pergeseran kerangka dan dapat mengakibatkan hilangnya fungsinya. Tidak ada mutasi resistensi BDQ yang diidentifikasi pada gen atpE dan pepQ pada mutan ini. Sesuai dengan fungsinya, yang bertindak sebagai represor pompa efluks MmpS5–MmpL5, hasil ini mengungkapkan bahwa mutasi rv0678 menyebabkan resistensi primer terhadap BDQ.
(Vanino et al., 2023) (Italia)	Memberikan panduan terkini tentang penggunaan *bedaquiline* dalam pengobatan MDR/RR-TB	*Drug susceptibility testing (DST)*	Berdasarkan hasil data, regimen BPaLM/BPaL 6 bulan dapat mencapai hasil yang memuaskan bahkan dalam kasus TB MDR/RR paru dan ekstra paru yang luas (kecuali SSP, milier, dan osteoartikular), yang merupakan regimen terpendek untuk kondisi yang sulit diobati. Meskipun bukti seputar regimen BPaLM/BPaL sangat menjanjikan, beberapa aspek harus segera ditangani agar dapat diterapkan dengan baik.
(Lestari et al., 2024) (Indonesia)	Strategi untuk meningkatkan akses ke diagnosis TB-DR disertai dengan optimalisasi perawatan klinis agar dapat meningkatkan hasil secara signifikan dan mengurangi penularan selanjutnya.	*Care analysis on a cohort of presumptive rifampicin-resistant* (RR) *TB patients*	Kurang dari sepertiga dari perkiraan kasus TB insiden yang berisiko DR-TB diidentifikasi sebagai kasus dugaan DR-TB dan diuji, dan 9.8% (982/10.065) dari perkiraan kasus DR-TB yang sebenarnya didiagnosis. Dari mereka yang didiagnosis, hanya 45.1% (443/982) yang memiliki rejimen pengobatan yang didukung oleh hasil pDST, tetapi ini tidak secara signifikan memengaruhi hasil pengobatan. Hanya 25.5% (250/982) dari pasien yang didiagnosis menyelesaikan semua langkah kaskade termasuk pengobatan yang berhasil.

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

PEMBAHASAN

Bedaquiline, suatu senyawa diarylquinoline dan pertama kali dipresentasikan pada tahun 2004 dalam Konferensi Interscience tentang Agen Antimikroba dan Kemoterapi (ICAAC), kemudian disetujui untuk penggunaan medis di Amerika Serikat pada tahun 2012 (Mahajan, 2013; Protopopova, Bogatcheva, Nikonenko, Hundert, Einck, & Nacy, 2007). Penemuan obat ini berasal dari sekitar tahun 2002 dan berhasil diidentifikasi pada pada tahun 2005 oleh Janssen Pharmaceutica, anak perusahaan Johnson & Johnson, saat melakukan penyaringan terhadap zat yang mampu membunuh *Mycobacterium smegmatis* (Gotham, McKenna, Frick, & Lessem, 2020; Guo, Courbon, Bueler, Mai, Liu, & Rubinstein, 2021). Penemuan obat ini dipimpin oleh Koen Andries dan sejak saat itu *bedaquiline* menjadi obat baru pertama yang disetujui untuk pengobatan MDR-TB sejak ditemukannya Rifampin pada tahun 1971 (Jonge, Koymans, Guillemont, Koul, & Andries, 2007; Zhu, Zhou, Zhuang, Li, Bi, & Mi, 2023).

Bedaquiline secara selektif menghambat enzim adenosine 5'-triphosphate (ATP) sintase pada mikobakteria Hambatan ini menyebabkan kematian mikroba dengan mengurangi pasokan ATP yang tersedia dan menciptakan ketidakseimbangan pH (ATP sintase berfungsi sebagai pompa proton) (Andries, Verhasselt, Guillemont, Gӧhlmann, Neefs, Winkler, & Jarlier, 2005; Koul, Vranckx, Dendouga, Balemans, Wyngaert, Vergauwen, & Andries, 2008; Rao, Alonso, Rand, Dick, & Pethe, 2008). Pompa proton ini menghasilkan gradien pH transmembran dan berkontribusi terhadap potensial membran, yang keduanya merupakan komponen gaya gerak proton (Bald, Villellas, Lu, & Koul, 2017). Dengan mengganggu ATP sintase, *bedaquiline* menghambat kemampuan bakteri untuk memproduksi energi yang akhirnya menyebabkan kematiannya. Mekanisme ini sepenuhnya berbeda dari obat-obatan yang ada, menargetkan dinding sel bakteri (ethambutol, isoniazid, benzotiazinone, dimetilamin), asam nukleat (quinolone dan rifamisin), dan sintesis protein (oksazolidinon).

Obat ini telah menunjukkan efektivitas pada pasien dengan MDR-TB. Sebuah studi yang melibatkan 159 pasien MDR-TB dalam menilai efektivitas rejimen yang mengandung *bedaquiline* dalam mencapai konversi kultur dahak. Setelah 2 dan 6 bulan, sebanyak 111 pasien (69.8%) dan 123 pasien (77.4%) mengalami konversi kultur dahak. Selama masa tindak lanjut, 149 pasien (93.7%) mengalami konversi kultur dengan waktu median 2 bulan. Analisis farmakokinetik juga menunjukkan bahwa rasio AUC_{0-24h}/MIC (paparan obat terhadap kerentanan bakteri) yang lebih tinggi dikaitkan dengan hasil pengobatan yang lebih baik. Pasien dengan rasio AUC_{0-24h}/MIC di atas 175.5 memiliki kemungkinan konversi kultur yang lebih tinggi pada 2 bulan dibandingkan pasien dengan rasio AUC_{0-24h}/MIC di atas 118.2 yang memiliki kemungkinan konversi kultur setelah 6 bulan pengobatan (Shao et al., 2023). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi paparan obat *bedaquiline* dibandingkan dengan resistensi bakteri (MIC), semakin besar peluang pasien untuk berhasil menyingkirkan bakteri TB dari paru-parunya dalam waktu yang lebih singkat (Shao, Bao, Forsman, Paues, Werngren, Niward, & Hu, 2023).

Selain itu, berdasarkan studi observasional pada pasien tuberkulosis yang melibatkan 1,109 pasien di berbagai negara, regimen yang mengandung *bedaquiline* menunjukkan tingkat konversi kultur sebesar 85% dalam waktu enam bulan. Pasien tanpa HIV atau penyakit paru ekstensif menunjukkan tingkat konversi yang lebih tinggi. Studi ini menemukan bahwa pasien dengan HIV memiliki probabilitas konversi yang sedikit lebih rendah (73%) dibandingkan dengan pasien tanpa HIV (84%), kemungkinan karena efek imunosupresif. Selain itu, pasien dengan penyakit paru dengan kavitas dan beban bakteri tinggi memiliki tingkat konversi yang lebih rendah (68%) dibandingkan pasien tanpa kondisi ini (89%). Secara umum, keberhasilan keseluruhan *bedaquiline* dalam memfasilitasi konversi menegaskan peran krusialnya dalam manajemen MDR-TB (Franke et al., 2021). Studi ini membuktikan efikasi *bedaquiline* yang tinggi, bahkan pada kasus yang sulit diobati serta perlunya memperluas akses terhadap *bedaquiline* dalam program pengobatan MDR-TB secara global.

Bedaquiline telah menunjukkan potensi dalam meningkatkan angka keberhasilan pengobatan MDR-TB dan XDR-TB. Sebuah studi kohort yang menggabungkan data dari lima pasien yang diobati dengan *bedaquiline* di Perancis, Georgia, Armenia, Afrika Selatan, dan studi multi-negara, melaporkan tingkat konversi kultur sebesar 78% dalam 6 bulan dan tingkat keberhasilan pengobatan sebesar 65.8% (Mbuagbaw, Guglielmetti, Hewison, Bakare, Bastard, Caumes, & Lienhardt, 2019).

Penelitian multicenter di Cina, juga membuktikan hal yang serupa yang menggunakan 117 pasien MDR-TB dan XDR-TB menunjukkan hasil yang memuaskan. Pada akhir minggu ke 24, sebanyak 85.3% pasien mencapai konversi kultur dahak dengan tingkat keberhasilan 84.6% pada MDR-TB, 83.9% pada pre-XDR-TB, dan 86.6% pada XDR-TB. Waktu median

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

untuk konversi adalah 4 minggu, menunjukkan efek bakterisidal *bedaquiline* yang cepat. Pentingnya, *bedaquiline* menunjukkan efektivitas yang serupa pada MDR-TB dan XDR-TB, memperkuat perannya dalam mengobati strain tuberkulosis yang sangat resisten (Gao, Gao, Xie, Wu, Chen, Chen, & Li, 2021). Temuan ini mendukung peran penting *bedaquiline* dalam penanganan MDR-TB dan XDR-TB, dengan memberikan pembersihan bakteri yang lebih cepat dan efektif, serta mempertahankan profil keamanan yang dapat diterima.

Bedaquiline umumnya dianggap aman untuk penggunaan jangka panjang, meskipun beberapa pasien mengalami efek samping ringan seperti gangguan pencernaan (mual, muntah) dan sakit kepala (Guglielmetti, Le Dû, Jachym, Henry, Martin, Caumes, & Robert, 2015). Dalam evaluasi awal terhadap efek samping *bedaquiline* pada 75 pasien, efek samping yang umum termasuk hemoptisis (batuk darah) (21.4%), ruam (7%), diare (7%), dan somnolen (7%) (Rustomjee, Diacon, Allen, Venter, Reddy, Patientia, & McNeeley, 2008).

Efek samping yang kurang dikenal, seperti gangguan telinga dan labirin yang menunjukkan kemungkinan efek ototoksik (Wu, Pan, Shen, & Zhao, 2024). Efek samping lainnya termasuk gangguan ginjal (5.9%), neuropati optik termasuk penglihatan kabur (3.9%), gangguan hematologis (12.5%), neuropati perifer (13.9%), gangguan elektrolit (6.4%), artralgia (10.1%), gangguan psikiatri (4.6%), dan gangguan dermatologis termasuk jerawat (9.8%). Efek samping yang paling umum adalah gangguan hematologis, gejala gastrointestinal, artralgia, gangguan dermatologis, neuropati perifer, gangguan hati, dan pemanjangan interval QTc (Rehman, Fatima, Ali, Akram, Nashwan, & Yunus, 2024; Wu, Pan, Shen, & Zhao, 2024).

Bedaquiline dikaitkan dengan pemanjangan interval QT, sebuah masalah keamanan pada jantung yang memerlukan pemantauan ketat (Li, Ma, Yang, Yang, Yang, Wu, & Ren, 2023; Primadana, Yovi, & Estiningsih, 2022). Pemanjangan QT dapat meningkatkan risiko aritmia dan kematian jantung mendadak (Jin, Benkeser, Kipiani, Maranchick, Mikiashvili, Barbakadze, & Kempker, 2023). Sebuah studi yang melibatkan 46 pasien TB-RO yang menjalani terapi *bedaquiline* menunjukkan pemanjangan interval QT yang signifikan setelah satu dan enam bulan terapi (Primadana, Yovi, & Estiningsih, 2022).

Berbagai penelitian melaporkan insidensi pemanjangan QT pada jantung yang bervariasi tergantung pada ukuran sampel, desain studi, dan faktor lainnya. Meskipun beberapa penelitian melaporkan pemanjangan QT, mereka sering tidak menemukan gejala klinis yang berhubungan seperti aritmia atau *Torsade de Pointes* (TdP) (Putra, Yulistiani, & Soedarsono, 2022). Namun, pemantauan yang ketat tetap diperlukan, terutama ketika *bedaquiline* dikombinasikan dengan obat lain yang juga memperpanjang interval QT, seperti fluoroquinolone dan clofazimine. Sebuah studi retrospektif telah membuktikan bahwa kombinasi *bedaquiline* dengan fluorokuinolon dan atau clofazimine secara signifikan meningkatkan kejadian pemanjangan QT (Li, Ma, Yang, Yang, Yang, Wu, & Ren, 2023).

Rekomendasi pemantauan meliputi pemantauan elektrokardiogram (EKG) secara rutin selama pengobatan untuk mendeteksi perubahan interval QT sebaiknya dilakukan (Jin et al., 2023). Sebuah studi mengamati perpanjangan QTcF (interval QT yang dikoreksi menggunakan formula Fridericia) yang bersifat moderat dengan puncaknya pada minggu ke-15, tanpa adanya aritmia atau kematian terkait yang tercatat (Isralls, Baisley, Ngam, Grant, & Millard, 2021). Jika perpanjangan QT terdeteksi, strategi penanganan dapat mencakup penghentian sementara *bedaquiline* (Putra, Yulistiani, & Soedarsono, 2022). Selain itu, konsentrasi obat juga perlu dipertimbangkan karena terdapat hubungan yang signifikan antara luas di bawah kurva (*Area Under Curve* - AUC), konsentrasi minimum (C_{min}), dan konsentrasi maksimum (C_{max}) dari *bedaquiline* serta levofloxacin dengan peningkatan interval QT (Jin, Benkeser, Kipiani, Maranchick, Mikiashvili, Barbakadze, & Kempker, 2023). Sebuah kasus melaporkan perpanjangan QT yang berhubungan dengan overdosis *bedaquiline* yang kembali normal setelah menjalani perawatan di rumah sakit (Guglielmetti, Tiberi, Burman, Kunst, Wejse, Togonidze, & Lange, 2018).

Munculnya resistensi terhadap *bedaquiline* menjadi perhatian yang semakin meningkat. Beberapa studi telah melaporkan kasus perkembangan resistensi, yang menekankan perlunya pengawasan sistematis (Nguyen, Anthony, Bañuls, Nguyen, Vu, & Alffenaar, 2018). Dalam sebuah studi yang membandingkan resistensi awal (baseline resistance; BR) dan resistensi yang diperoleh (acquired resistance; AR) terhadap obat-obatan yang digunakan dalam pengobatan TB resisten (*bedaquiline*, pretomanid, dan linezolid), ditemukan bahwa resistensi awal dan yang diperoleh terhadap linezolid serta pretomanid sangat rendah, sedangkan resistensi terhadap *bedaquiline* lebih umum terjadi pada pasien dengan TB yang lebih resisten

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

(Timm, Bateson, Solanki, Paleckyte, Witney, Rofael, & Sun, 2023).

Studi lain melaporkan sebuah kasus resistensi *bedaquiline* pada seorang remaja di Namibia yang menjalani pengobatan MDR-TB dengan rejimen berbasis *bedaquiline*. Meskipun pasien ini patuh terhadap terapi dan menerima regimen yang optimal, resistensi terhadap *bedaquiline* tetap berkembang. *Bedaquiline* merupakan obat utama dalam rejimen BPaL(M) (*Bedaquiline*, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacin) yang efektif dalam mengobati RR-TB dan MDR-TB. Namun, kasus ini menunjukkan bahwa resistensi terhadap *bedaquiline* dapat berkembang tanpa adanya faktor klasik seperti ketidakpatuhan atau penggunaan monoterapi, sehingga menimbulkan kekhawatiran terhadap efektivitas jangka panjangnya. Oleh karena itu, diperlukan pemantauan ketat, pengujian resistensi secara rutin, serta strategi pengobatan yang lebih adaptif untuk mencegah penyebaran strain TB yang resisten terhadap *bedaquiline* (Günther, Mhuulu, Diergaardt, Dreyer, Moses, Anyolo, & Nepolo, 2024).

Mekanisme resistensi terhadap *bedaquiline* terutama dikaitkan dengan mutasi genetik dalam gen tertentu yang berperan penting dalam proses metabolisme *Mycobacterium tuberculosis*. Mutasi yang paling signifikan terkait dengan resistensi *bedaquiline* terjadi pada gen *Rv0678*, yang mengkode regulator transkripsi yang menekan ekspresi pompa efluks *MmpS5-MmpL5*. Mutasi pada gen ini dapat meningkatkan ekspresi pompa efluks, sehingga memungkinkan *Mycobacterium tuberculosis* untuk mengekskresikan obat lebih efektif dan mengurangi efikasi terapi. Sebuah studi yang mengkarakterisasi 168 mutan resisten terhadap *bedaquiline* menemukan bahwa 157 di antaranya memiliki mutasi pada *Rv0678*, yang menegaskan peran utama gen ini dalam perkembangan resistensi (Guo et al., 2022; Satapathy, Itumalla, Neyazi, Taraki, Khatib, Gaidhane, & Neyazi, 2024).

Selain Rv0678, mutasi pada gen lain seperti atpE dan pepQ juga berperan dalam resistensi *bedaquiline*. Gen atpE mengkode subunit ATP sintase dan mutasi pada gen ini dapat menghambat ikatan *bedaquiline*, sehingga mengganggu mekanisme kerja obat dalam menghambat produksi ATP. Penelitian menunjukkan bahwa mutasi spesifik pada gen atpE dapat secara signifikan meningkatkan konsentrasi hambat minimum (MIC) bedaquine, yang menunjukkan korelasi langsung antara mutasi ini dengan penurunan sensitivitas terhadap obat (Nguyen, Anthony, Bañuls, Nguyen, Vu, & Alffenaar, 2018). Sementara itu, mutasi pada gen pepQ belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga berkontribusi terhadap resistensi tingkat rendah terhadap *bedaquiline* (Islam, Alam, Liu, Khatun, Yusuf, Hameed, & Zhang, 2024).

Studi lain menunjukkan bahwa resistensi juga dapat muncul akibat interaksi kompleks antara berbagai faktor genetik, misalnya, resistensi silang antara *bedaquiline* dan klofazimin telah diamati akibat mutasi pada gen *Rv0678* dan *pepQ*. Resistensi silang ini dapat mempersulit pengobatan karena pasien yang mengalami resistensi terhadap salah satu obat mungkin juga kehilangan efektivitas pengobatan dengan obat lainnya (Nimmo, Bionghi, Cummings, Perumal, Hopson, Al Jubaer, & O'Donnell, 2024; Xu, Li, Shi, Wang, Ge, Guo, & Lu, 2023). Selain itu, beberapa kasus resistensi telah dilaporkan tanpa adanya mutasi yang dapat diidentifikasi pada gen-gen yang diketahui terkait dengan resistensi, yang menunjukkan kemungkinan adanya mekanisme lain yang belum terungkap dalam perkembangan resistensi *bedaquiline* (Guo et al., 2022).

Secara keseluruhan, pemahaman terhadap mutasi genetik dan dampaknya terhadap efikasi obat sangat penting untuk mengembangkan strategi pengobatan yang efektif bagi MDR-TB dan XDR-TB. Pemantauan pola resistensi secara terus-menerus melalui analisis genom sangat diperlukan untuk mengidentifikasi mekanisme resistensi yang sedang berkembang dan menyesuaikan protokol pengobatan sesuai dengan temuan terbaru (Nimmo, Bionghi, Perumal, Cummings, Hopson, Wolf, & O'Donnell, 2022).

World Health Organization (WHO) telah menetapkan pedoman komprehensif untuk penggunaan *bedaquiline* dalam pengobatan MDR-TB dan RR-TB. Dalam pembaruan pedoman tahun 2022, WHO merekomendasikan *bedaquiline* sebagai komponen utama dalam rejimen pengobatan baik yang lebih pendek maupun lebih panjang untuk pasien dengan MDR/RR-TB. Secara khusus, *bedaquiline* termasuk dalam rejimen BPaLM selama 6 bulan, yang terdiri dari *bedaquiline*, pretomanid, linezolid, dan moksifloksasin. Rejimen ini direkomendasikan untuk pasien MDR/RR-TB, termasuk mereka yang memiliki resistensi tambahan terhadap fluorokuinolon (pre-XDR-TB) (Vanino et al., 2023; World Health Organization, 2022).

Selain rejimen BPaLM, WHO juga merekomendasikan rejimen oral selama 9 bulan bagi pasien yang memenuhi syarat tanpa resistensi terhadap fluorokuinolon. Pendekatan ini bertujuan untuk menyederhanakan protokol pengobatan dan meningkatkan kepatuhan pasien dengan

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

meminimalkan penggunaan obat injeksi. Rejimen 9 bulan ini terutama direkomendasikan untuk anak-anak dan remaja muda di bawah usia 14 tahun dengan MDR/RR-TB, sehingga memberikan pilihan pengobatan yang lebih mudah diakses bagi pasien yang lebih muda (World Health Organization, 2022)

Dalam pedoman terbarunya, WHO menekankan bahwa rejimen oral 9 bulan sebaiknya lebih diprioritaskan dibandingkan dengan rejimen pengobatan yang lebih panjang (>18 bulan) bagi pasien dengan MDR/RR-TB yang tidak memiliki resistensi terhadap fluorokuinolon. Rekomendasi ini didasarkan pada bukti bahwa rejimen yang lebih pendek dapat menghasilkan hasil pengobatan yang lebih baik sekaligus mengurangi beban terapi jangka panjang (Mirzayev, Viney, Linh, Angulo, Gegia, Jaramillo, & Kasaeva, 2021; World Health Organization. (2022). Pentingnya rencana pengobatan yang disesuaikan secara individual dengan mempertimbangkan pola resistensi dan kondisi kesehatan pasien untuk memastikan terapi yang efektif diberikan kepada mereka yang membutuhkan. Pengenalan rejimen 9 bulan ini sejalan dengan strategi WHO yang lebih luas untuk meningkatkan akses terhadap pengobatan TB yang efektif secara global. Dengan berfokus pada rejimen oral, WHO bertujuan untuk mengatasi tantangan terkait kepatuhan pasien dan tingkat penyelesaian pengobatan, yang merupakan faktor kritis dalam pengendalian transmisi TB serta peningkatan kesehatan masyarakat (World Health Organization, 2022). Secara keseluruhan, pedoman ini merupakan kemajuan signifikan dalam manajemen TB resistan obat, memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi tenaga kesehatan untuk mengoptimalkan strategi pengobatan bagi populasi yang terdampak.

Di Indonesia, *bedaquiline* telah dimasukkan dalam pedoman nasional untuk penatalaksanaan TB-RO sesuai dengan rekomendasi WHO. Pedoman nasional menekankan bahwa *bedaquiline* harus digunakan sebagai bagian dari rejimen kombinasi yang sesuai dalam pengobatan MDR-TB guna meningkatkan hasil pengobatan dan mengurangi risiko berkembangnya resistansi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024).

Pedoman teknis untuk manajemen TB-RO di Indonesia, yang diperbarui pada tahun 2024, secara khusus merekomendasikan *bedaquiline* sebagai bagian dari rejimen pengobatan jangka pendek maupun panjang. Dalam rejimen jangka pendek, *bedaquiline* diberikan bersama dengan obat oral lain seperti levofloksasin, klofazimin, etambutol, dan pirazinamid selama 6 bulan pertama. Rejimen ini bertujuan untuk menyederhanakan protokol pengobatan serta meningkatkan kepatuhan pasien dengan menghilangkan penggunaan obat injeksi. Untuk rejimen jangka panjang 9–12 bulan, *bedaquiline* dikombinasikan dengan levofloksasin, linezolid, klofazimin, dan sikloserin selama 6 bulan pertama, diikuti dengan levofloksasin, klofazimin, dan sikloserin selama 3–6 bulan berikutnya. Sementara itu, untuk rejimen jangka panjang 12–18 bulan, *bedaquiline* juga diberikan selama 6 bulan pertama, tetapi lebih diperuntukkan bagi pasien dengan TB ekstra paru berat, TB sistem saraf pusat, osteoartritis TB, dan TB milier/diseminata. Setelah itu, terapi dilanjutkan dengan levofloksasin, klofazimin, dan sikloserin selama 6–12 bulan. Pedoman ini juga memberikan instruksi rinci mengenai pemantauan efek samping, khususnya pemanjangan interval QT, yang merupakan risiko terkait penggunaan *bedaquiline* (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024).

Pada satu studi manajemen TB resisten di Indonesia, *bedaquiline* hanya digunakan pada 2.6% dari pasien yang menerima pengobatan, menunjukkan bahwa penggunaannya masih sangat terbatas dibandingkan dengan rejimen berbasis injeksi jangka panjang (77.6%) dan rejimen jangka pendek (19.6%) (Lestari, Nijman, Larasmanah, Soeroto, Santoso, Alisjahbana, & Hill, 2024). Pada penelitian terhadap pasien MDR-TB di RSUP Dr. Kariadi Semarang menunjukkan bahwa *bedaquiline* paling banyak dikombinasikan bersama klofazimin (87.2%), sikloserin dan etambutol (82.4%), pirazinamid (80,8%), isoniazid (69.6%), etionamid (65.6%), levofloksasin (64.8%) dan linezolid (48.8%). Selama pengobatan ini, pasien mengalami konversi kultur sputum rata-rata 52,2 hari dengan tingkat keberhasilan terapi mencapai 74.4% (Astuti, Andayani, & Puspitasari, 2022). Sebuah tinjauan sistematis juga menunjukkan hasil serupa, bahwa rejimen yang mengandung *bedaquiline* memiliki tingkat konversi kultur yang lebih tinggi (70–85%) dibandingkan dengan plasebo (58%) (Yana, & Herawati, 2022). Namun, efek samping serius seperti pemanjangan interval QT ditemukan pada beberapa pasien, sehingga diperlukan pemantauan elektrokardiogram (EKG) secara rutin selama pengobatan untuk mendeteksi dan mengelola risiko kardiovaskular secara efektif. Pedoman juga merekomendasikan penghentian sementara *bedaquiline* jika interval QT terkoreksi melebihi 500 ms dalam dua pengukuran berturut-turut (Darmayani, Gusti, Ascobat, Instiaty, Sugiri, & Sawitri, 2022).

Adopsi penggunaan *bedaquiline* di Indonesia merupakan bagian dari strategi yang lebih luas untuk

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

memerangi TB-RO, mengingat Indonesia termasuk dalam negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Integrasi *bedaquiline* ke dalam protokol nasional mencerminkan komitmen untuk menyelaraskan dengan standar internasional sambil mengatasi tantangan lokal dalam manajemen TB (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024). Studi lebih lanjut dianjurkan untuk memantau hasil jangka panjang dan mengoptimalkan penggunaan *bedaquiline* di berbagai populasi pasien di Indonesia.

SIMPULAN

Bedaquiline merupakan terobosan signifikan dalam pengobatan MDR-TB dan XDR-TB, dengan mekanisme kerja unik yang menghambat ATP sintase mikobakteria. Berbagai studi klinis menunjukkan bahwa *bedaquiline* secara efektif meningkatkan konversi kultur sputum dan tingkat keberhasilan terapi dibandingkan dengan rejimen pengobatan konvensional. Namun, penggunaan *bedaquiline* juga memiliki tantangan, termasuk efek samping seperti pemanjangan interval QT yang dapat meningkatkan risiko aritmia, serta munculnya resistensi akibat mutasi genetik pada gen Rv0678, atpE, dan pepQ.

Pemantauan ketat terhadap efek samping dan resistensi sangat diperlukan untuk memastikan keberlanjutan efektivitas terapi. Di tingkat global, termasuk di Indonesia, *bedaquiline* telah dimasukkan dalam pedoman pengobatan MDR/RR-TB sesuai rekomendasi WHO. Meskipun penggunaannya masih terbatas, hasil klinis menunjukkan bahwa integrasi *bedaquiline* dalam protokol pengobatan dapat meningkatkan outcome terapi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

Alsayed, S. S., & Gunosewoyo, H. (2023). Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. International journal of molecular sciences, 24(6), 5202.

Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Göhlmann, H. W., Neefs, J. M., Winkler, H., & Jarlier, V. (2005). A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. Science, 307(5707), 223-227.

Astuti, R. B., Andayani, T. M., & Puspitasari, I. (2022). Gambaran Terapi dan Luaran Klinik pada Pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Majalah Farmaseutik, 19(4), 484-490.

Bald, D., Villellas, C., Lu, P., & Koul, A. (2017). Targeting energy metabolism in Mycobacterium tuberculosis, a new paradigm in antimycobacterial drug discovery. MBio, 8(2), 10-1128.

Darmayani, A. A. P. S., Gusti, I., Ascobat, P., Instiaty, I., Sugiri, J. R., & Sawitri, N. (2022). *Bedaquiline* effect on QT interval of drugs-resistant tuberculosis patients: real world data.

Franke, M. F., Khan, P., Hewison, C., Khan, U., Huerga, H., Seung, K. J., & Mitnick, C. D. (2021). Culture conversion in patients treated with *bedaquiline* and/or delamanid. A prospective multicountry study. American journal of respiratory and critical care medicine, 203(1), 111-119.

Gao, M., Gao, J., Xie, L., Wu, G., Chen, W., Chen, Y., & Li, L. (2021). Early outcome and safety of *bedaquiline*-containing regimens for treatment of MDR-and XDR-TB in China: a multicentre study. Clinical Microbiology and Infection, 27(4), 597-602.

Gotham, D., McKenna, L., Frick, M., & Lessem, E. (2020). Public investments in the clinical development of *bedaquiline*. PLoS One, 15(9), e0239118.

Guglielmetti, L., Le Dû, D., Jachym, M., Henry, B., Martin, D., Caumes, E., & Robert, J. (2015). Compassionate use of *bedaquiline* for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. Clinical Infectious Diseases, 60(2), 188-194.

Guglielmetti, L., Tiberi, S., Burman, M., Kunst, H., Wejse, C., Togonidze, T., & Lange, C. (2018). QT prolongation and cardiac toxicity of new tuberculosis drugs in Europe: a Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBnet) study. The European respiratory journal, 52(2), 1800537-1800537.

Günther, G., Mhuulu, L., Diergaardt, A., Dreyer, V., Moses, M., Anyolo, K., & Nepolo, E. (2024). *Bedaquiline* resistance after effective treatment of multidrug-resistant tuberculosis, Namibia. Emerging Infectious Diseases, 30(3), 568.

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

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.

Guo, Q., Bi, J., Lin, Q., Ye, T., Wang, Z., Wang, Z., & Zhang, G. (2022). Whole genome sequencing identifies novel mutations associated with *bedaquiline* resistance in Mycobacterium tuberculosis. Frontiers in cellular and infection microbiology, 12, 807095.

Islam, M. M., Alam, M. S., Liu, Z., Khatun, M. S., Yusuf, B., Hameed, H. A., & Zhang, T. (2024). Molecular mechanisms of resistance and treatment efficacy of clofazimine and *bedaquiline* against Mycobacterium tuberculosis. Frontiers in medicine, 10, 1304857.

Isralls, S., Baisley, K., Ngam, E., Grant, A. D., & Millard, J. (2021, August). QT interval prolongation in people treated with *bedaquiline* for drug-resistant tuberculosis under programmatic conditions: a retrospective cohort study. In Open forum infectious diseases (Vol. 8, No. 8, p. ofab413). US: Oxford University Press.

Jin, Y., Benkeser, D., Kipiani, M., Maranchick, N. F., Mikiashvili, L., Barbakadze, K., & Kempker, R. R. (2023). The effect of anti-tuberculosis drug pharmacokinetics on QTc prolongation. International journal of antimicrobial agents, 62(4), 106939.

Jonge, M. R. D., Koymans, L. H., Guillemont, J. E., Koul, A., & Andries, K. (2007). A computational model of the inhibition of Mycobacterium tuberculosis ATPase by a new drug candidate R207910. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 67(4), 971-980.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2024). Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resisten Obat di Indonesia. Diakses dari: https://repository.kemkes.go.id/book/1284

Koul, A., Vranckx, L., Dendouga, N., Balemans, W., Wyngaert, I. V. D., Vergauwen, K., & Andries, K. (2008). Diarylquinolines are bactericidal for dormant mycobacteria as a result of disturbed ATP homeostasis. Journal of Biological Chemistry, 283(37), 25273-25280.

Lestari, B. W., Nijman, G., Larasmanah, A., Soeroto, A. Y., Santoso, P., Alisjahbana, B., & Hill, P. C. (2024). Management of drug-resistant tuberculosis in Indonesia: a four-year cascade of care analysis. The Lancet Regional Health-Southeast Asia, 22.

Li, R., Ma, J. B., Yang, H., Yang, H., Yang, X. J., Wu, Y. Q., & Ren, F. (2023). Effects of *bedaquiline* combined with fluoroquinolone and/or clofazimine on QT interval in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study. Microbiology Spectrum, 11(4), e01048-23.

Mahajan, R. (2013). *Bedaquiline*: First FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. International Journal of Applied and Basic Medical Research, 3(1), 1-2.

Mbuagbaw, L., Guglielmetti, L., Hewison, C., Bakare, N., Bastard, M., Caumes, E., & Lienhardt, C. (2019). Outcomes of *bedaquiline* treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Emerging infectious diseases, 25(5), 936.

Mirzayev, F., Viney, K., Linh, N. N., Angulo, L. G., Gegia, M., Jaramillo, E., & Kasaeva, T. (2021). World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. European Respiratory Journal, 57(6).

Motta, I., Boeree, M., Chesov, D., Dheda, K., Günther, G., Horsburgh Jr, C. R., & Guglielmetti, L. (2024). Recent advances in the treatment of tuberculosis. Clinical Microbiology and Infection, 30(9), 1107-1114.

Nguyen, T. V. A., Anthony, R. M., Bañuls, A. L., Nguyen, T. V. A., Vu, D. H., & Alffenaar, J. W. C. (2018). *Bedaquiline* resistance: its emergence, mechanism, and prevention. Clinical Infectious Diseases, 66(10), 1625-1630..

Nimmo, C., Bionghi, N., Cummings, M. J., Perumal, R., Hopson, M., Al Jubaer, S., & O'Donnell, M. (2024). Opportunities and limitations of genomics for diagnosing *bedaquiline*-resistant tuberculosis: a systematic review and individual isolate meta-analysis. The Lancet Microbe, 5(2), e164-e172.

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

Nimmo, C., Bionghi, N., Perumal, R., Cummings, M., Hopson, M., Wolf, A., & O'Donnell, M. (2022). S83 Genetic diagnosis of *bedaquiline* resistance–an individual isolate meta-analysis.

Primadana, V., Yovi, I., & Estiningsih, D. S. (2022). *Bedaquiline* correlation to QT interval prolongation in DR-TB patients. Journal of Respirology, 8(3), 140-146.

Protopopova, M., Bogatcheva, E., Nikonenko, B., Hundert, S., Einck, L., & Nacy, C. A. (2007). In search of new cures for tuberculosis. Medicinal Chemistry, 3(3), 301-316.

Putra, O. N., Yulistiani, Y., & Soedarsono, S. (2022). Scoping review: QT interval prolongation in regimen containing *bedaquiline* and delamanid in patients with drug-resistant tuberculosis. The International Journal of Mycobacteriology, 11(4), 349-355.

Rao, S. P., Alonso, S., Rand, L., Dick, T., & Pethe, K. (2008). The protonmotive force is required for maintaining ATP homeostasis and viability of hypoxic, nonreplicating Mycobacterium tuberculosis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(33), 11945-11950.

Rehman, O. U., Fatima, E., Ali, A., Akram, U., Nashwan, A., & Yunus, F. (2024). Efficacy and safety of *bedaquiline* containing regimens in patients of drug-resistant tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, 34, 100405.

Rustomjee, R., Diacon, A. H., Allen, J., Venter, A., Reddy, C., Patientia, R. F., & McNeeley, D. (2008). Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. Antimicrobial agents and chemotherapy, 52(8), 2831-2835.

Satapathy, P., Itumalla, R., Neyazi, A., Taraki, A. M. N., Khatib, M. N., Gaidhane, S., & Neyazi, M. (2024). Emerging *bedaquiline* resistance: a threat to the global fight against drug-resistant tuberculosis. Journal of Biosafety and Biosecurity, 6(1), 13-15.

Shao, G., Bao, Z., Davies Forsman, L., Paues, J., Werngren, J., Niward, K., & Hu, Y. (2023). Population pharmacokinetics and model-based dosing evaluation of *bedaquiline* in multidrug-resistant tuberculosis patients. Frontiers in Pharmacology, 14, 1022090.

Singh, R., Dwivedi, S. P., Gaharwar, U. S., Meena, R., Rajamani, P., & Prasad, T. (2020). Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Journal of applied microbiology, 128(6), 1547-1567.

Timm, J., Bateson, A., Solanki, P., Paleckyte, A., Witney, A. A., Rofael, S. A., & Sun, E. (2023). Baseline and acquired resistance to *bedaquiline*, linezolid and pretomanid, and impact on treatment outcomes in four tuberculosis clinical trials containing pretomanid. PLOS Global Public Health, 3(10), e0002283.

Vanino, E., Granozzi, B., Akkerman, O. W., Torrico, M. M., Palmieri, F., Seaworth, B., & Tadolini, M. (2023). Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: A turning point. International Journal of Infectious Diseases, 130, S12-S15.

Vasiliu, A., Martinez, L., Gupta, R. K., Hamada, Y., Ness, T., Kay, A., & Mandalakas, A. M. (2024). Tuberculosis prevention: current strategies and future directions. Clinical Microbiology and Infection, 30(9), 1123-1130.

World Health Organization. (2022). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Diakses dari: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352522/9789240046764-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

World Health Organization. (2024). Global Tuberculosis Report 2024. Diakses dari: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024.

Wu, J., Pan, H., Shen, L., & Zhao, M. (2024). Assessing the safety of *bedaquiline*: insight from adverse event reporting system analysis. Frontiers in Pharmacology, 15, 1382441.

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940

Xu, J., Li, D., Shi, J., Wang, B., Ge, F., Guo, Z., & Lu, Y. (2023). Bedquiline Resistance mutations: correlations with drug exposures and impact on the Proteome in M. Tuberculosis. Antimicrobial agents and chemotherapy, 67(7), e01532-22..

Yana, I., & Herawati, F. (2022). Efektivitas Dan Keamanan Terapi dengan Rejimen *Bedaquiline* dalam Terapi Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB-MDR): Kajian Sistematis. Pharmaceutical Journal of Indonesia, 7(2), 129-138.

Zhu, H., Zhou, X., Zhuang, Z., Li, L., Bi, J., & Mi, K. (2023). Advances of new drugs *bedaquiline* and delamanid in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis in children. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 13, 1183597.

Zumla, A. I., Gillespie, S. H., Hoelscher, M., Philips, P. P., Cole, S. T., Abubakar, I., & Nunn, A. J. (2014). New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. The Lancet infectious diseases, 14(4), 327-340.

Arief Gunawan Darmanto*, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi

School of Medicine, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Arief Gunawan Darmanto. *Email: arief.gunawan@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i4.940