

**KAJIAN PUSTAKA : HASIL KLINIS DAN EFEK SAMPING PENGGUNAAN
BEDAKUILIN TERHADAP PASIEN TB MDR DAN XDR**

Tania Rizki Amalia*, Andriyani Rahmah Fahriati, Nurihardiyanti, Gina Aulia
STIKes Widya Dharma Husada Tangerang, Jl. Pajajaran No.1 Tangerang Selatan, 15417, Indonesia

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
<p>*Corresponding Author Tania Rizki Amalia taniarizki.amalia@wdh.ac.id</p> <p>Keywords: Bedaquiline Tuberculosis Resistance Clinical Outcome Adverse Effect</p>	<p><i>Resistance to isoniazid and rifampin antibiotics, which are the first-line drugs for the treatment of tuberculosis, is a major concern for public health. The emergence of Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) bacteria makes TB treatment more difficult and takes longer to cure. After several decades, the newest antituberculosis drug, Bedaquiline, has become an alternative to overcome isoniazid and rifampin resistance. The use of Bedaquiline is currently supervised by health facilities because of its serious side effects. This literature review aims to review the clinical results and side effects of the use of Bedaquiline. The compilation of this literature review was obtained from previous studies regarding clinical outcomes and side effects of using Bedaquiline for MDR and XDR TB patients. Selected articles reported on clinical outcomes and adverse events based on inclusion and exclusion criteria. From 10 articles that met the inclusion criteria, it was found that Bedaquiline can accelerate the conversion of cultures by about 6 months, the side effects vary for each individual and are safe for use in pediatric, adolescent and adult patients.</i></p>
<p>Kata Kunci: Bedakuilin Tuberkulosis Resistensi Hasil Klinis Efek Samping</p>	<p>Resistensi antibiotik isoniazid dan rifampisin yang merupakan obat lini pertama pengobatan tuberkulosis menjadi perhatian besar bagi kesehatan masyarakat. Munculnya bakteri <i>Multidrug-resistant</i> tuberkulosis (TB MDR) menyebabkan pengobatan TB akan semakin sulit dan lama untuk disembuhkan. Setelah beberapa dekade obat antituberkulosis terbaru bedakuilin menjadi alternatif untuk mengatasi resistensi isoniazid dan rifampisin. Penggunaan bedakuilin saat ini diawasi oleh fasilitas kesehatan karena efek sampingnya yang cukup serius. Kajian pustaka ini bertujuan untuk mengulas hasil klinis dan efek samping dari penggunaan bedakuilin. Penyusunan kajian pustaka ini didapatkan dari penelitian sebelumnya mengenai hasil klinis dan efek samping penggunaan bedakuilin untuk pasien TB MDR dan XDR. Artikel yang terpilih melaporkan tentang hasil klinis dan efek samping berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan hasil bahwa bedakuilin dapat mempercepat konversi kultur sekitar 6 bulan, efek samping yang bervariasi pada masing-masing individu dan aman digunakan untuk pasien anak, remaja dan dewasa.</p>

PENDAHULUAN

Secara global pada tahun 2020 sekitar 1.5 juta orang meninggal akibat infeksi tuberkulosis (TB) (termasuk 214.000 pasien HIV), TB merupakan infeksi penyakit menular nomor dua yang menyebabkan kematian setelah infeksi COVID 19. TB juga banyak ditemukan di negara berpenghasilan rendah ke bawah. (WHO, 2021) Infeksi Tuberculosis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang sebagian besar menyerang paru, kemudian juga dapat menyerang organ tubuh lainnya seperti ginjal, otak dan tulang belakang. (CDC, 2022) Saat ini, resistensi antibiotic pada infeksi tuberkulosis adalah masalah besar untuk kesehatan masyarakat. Resistensi-Rifampisin TB (RR-TB) diobati dengan obat anti TB lini kedua. *Multidrug-resistant* TB (TB MDR) adalah resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin yang sangat efektif membunuh kuman *M. tuberculosis* dan *Extensively drug-resistant* tuberkulosis (TB XDR) adalah resistensi terhadap flouroquinolon dan agen injeksi. (Wang et al., 2021) Untuk mengatasi resistensi obat anti TB, pada tahun 2012 *Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui obat baru bedakuilin untuk mengatasi TB MDR dan XDR setelah 50 tahun. Bedakuilin (BDQ) adalah obat terbaru saat ini untuk mengatasi TB MDR dan XDR yang hasil klinisnya terbukti dapat mengurangi waktu

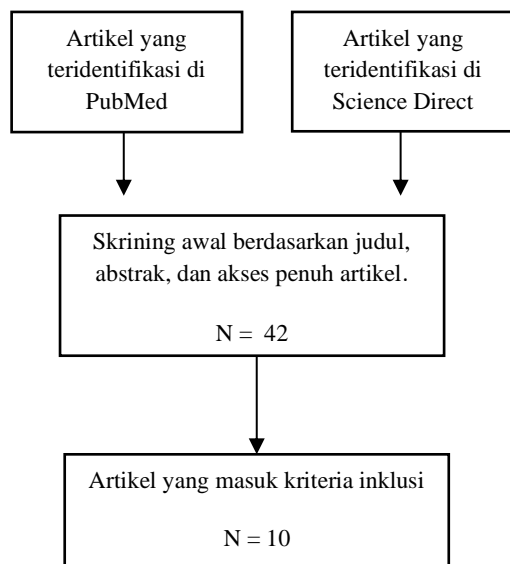
konversi kultur dan dahak. Beberapa hasil studi juga melaporkan mengenai efek samping penggunaan BDQ terhadap perubahan fisiologi jantung seperti perpanjangan nilai interval QT. (Khoshnood et al., 2021) Review ini bertujuan untuk mengkaji hasil klinis dan efek samping dari penggunaan BDQ dari berbagai studi.

METODE

Pencarian Literatur. Jenis review ini adalah narrative review. Pencarian artikel pada database PubMed dan *Science Direct* dilakukan pada bulan Januari-Februari 2022. Artikel yang dikaji membahas tentang keber hasilan terapi dan efek samping dari penggunaan antibiotik bedakuilin untuk pengobatan TB MDR dan XDR. Kata kunci yang digunakan adalah “Bedakuilin”, “Tuberkulosis”, “Resistensi”, “Hasil Klinis” dan “Efek Samping” dengan menggunakan operasi *Boolean* “AND” untuk menggabungkan istilah pencarian.

Seleksi Studi. Artikel dipilih melalui kategori inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi: yaitu pembatasan publikasi dilakukan dalam 3 tahun terakhir, berbahasa Inggris, artikel merupakan riset original, artikel melaporkan tentang hasil terapi dan efek samping dari penggunaan bedakuilin untuk pasien TB MDR dan XDR. Kriteria eksklusi: artikel dalam bentuk laporan dan seri kasus dikeluarkan.

Ekstraksi Artikel. Ciri-ciri artikel yang diekstraksi memiliki nama penulis utama, tahun publikasi, tipe studi, hasil terapi dan efek samping penggunaan bedakuilin.



Gambar 1. Proses seleksi artikel. Kajian Pustaka : Hasil Klinis dan Efek Samping Penggunaan Bedakuilin Terhadap Pasien TB MDR dan XDR

Proses pemilihan artikel dari mesin pencari *PubMed* dan *Science Direct*. Artikel diperoleh melalui proses penyaringan awal berdasarkan judul, abstrak, dan akses penuh ke artikel. Selanjutnya, artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang termasuk dalam kriteria inklusi sebanyak 10 artikel.

HASIL

Dari total 251 artikel, 158 diperoleh dari *PubMed* dan 93 dari *Science Direct*. Skrining artikel berdasarkan judul dan abstrak hingga diperoleh 42 artikel kemudian dinilai kelengkapannya berdasarkan kriteria inklusi. Gambar 1. menggambarkan proses pencarian secara detail. Sebanyak 32 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi syarat. Total kriteria inklusi yang diperoleh adalah 10 artikel.

Tabel 1. 10 literatur yang memiliki hasil pengkajian mengenai hasil terapi dan efek samping dari bedakuilin

No	Penulis	Pengobatan	Pasien	Hasil Klinis	Kesimpulan
1	(Koirala et al., 2021)	Bedakuilin dan Delamanid	MDR XDR	Konversi kultur sputum : 60 hari Konversi smear sputum : 60 hari Penggunaan obat anti TB : 553 hari Pengobatan sukses : 72.4 % Meninggal : 6.5% Gagal : 2.9% <i>Lost to follow up</i> : 16.5%	Bedakuilin dapat digunakan karena untuk penggunaan jangka pendek secara signifikan

2.	(Gao et al., 2021)	Bedakuilin	MDR XDR	Efek samping: QT <i>prolongation</i> : 24.7% Hepatoksisitas : 16.4% Gangguan darah : 5.5 % Nefrotoksisitas: 4.6% Gangguan keseimbangan elektrolit : 4.2% Gangguan gastrointestinal : 4.1% Neuropati perifer : 4.1% Ototoksisitas: 2.7% Gangguan vestibular: 2.7% Neuritis optic : 2.4%	Bedakuilin secara umum dapat di toleransi dengan beberapa kondisi klinis dari pasien.
3.	(Dooley et al., 2021)	Bedakuilin Dan/atau Delamanid	Resisten Rifampisin	Efek samping : QT prolongation Bedakuilin : Grade 1 (9), Grade 2 (1), Grade 3 (0), Grade 4 (0) Delamanid : Grade 1 (11), Grade 2 (0), Grade 3 (0), Grade 4 (0) Bedakuilin + Delamanid : Grade 1 (10), Grade 2 (2), Grade 3 (0), Grade 4 (0)	Kombinasi dari bedakuilin dan delamanid tidak menimbulkan sifat yang aditif dan mampu memberikan hasil yang efektif. Tidak ditemukan adanya efek samping dan kejadian QTc prolongation grade 3 atau 4
4.	(Wu et al., 2022)	Bedakuilin Kombinasi bedakuilin dan linezolid	Resisten Rifampisin MDR XDR	Efek samping : Leukopenia: (50.0%) QTcF interval prolongation: (16.67%) Anemia: (16.67%) Neuropati perifer (16.67%). Tidak ada efek samping serius dalam 24 minggu pengobatan. Efek samping : Peningkatan QT 30-60 ms (6) Peningkatan QT >60 ms dari baseline (1), pada minggu ke 6 dan Kembali normal pada minggu ke 8 setelah diganti dengan moxifloksasin dan levofloksasin.	Pemberian bedakuilin dengan waktu panjang efektif dan dapat ditoleransi pada pasien remaja RR-TB. Bedakuilin dan linezolid dapat menjadi pilihan untuk terapi pada remaja.

5.	(Li et al., 2021)	Bedakuilin + clofazimine	MDR	Konversi kultur ada pada minggu ke 4 dan 24 memiliki persentase 100 %. Rata-rata perubahan waktu QTc dengan regimen clofazimine lebih tinggi dibandingkan regimen tanpa clofazimine. 71.4% vs 25.7%.	Hasil terapi yang baik dengan regimen bedaquilline tunggal.
				Konsentrasi serum kalium menurun 10.7% dari <i>baseline</i> ketika timbulnya QTc prolongation, sedangkan serum natrium meningkat 1.07%. Serum kalsium dan magnesium tidak menunjukkan perubahan ketika terjadi QTc prolongation.	Kombinasi bedaquilline dan clofazimine menunjukkan peningkatan risiko QTc prolongation.
6.	(Moodliar et al., 2021)	Bedakuilin	MDR Pre XDR XDR	Efek samping : Cohort 1 >20 % Arthralgia Jerawat Waktu prolonged prothrombin Cohort 2 Peningkatan kreatinin fosfokinase Waktu prolonged prothrombin Hepatoksisitas Peningkatan fosfokinase kreatinin darah Waktu prolonged prothrombin	Pada pasien anak > 5 tahun dan remaja <18 tahun dengan TB MDR, Pre-XDR dan XDR TB pemberian bedakuilin sebanding dalam farmakokinetik dan aman.
7.	(Dhakulkar et al., 2021)	Bedakuilin dan Delamanid	MDR Pre XDR XDR	Hasil klinis : Anak-anak dibawah 10 tahun : 94 % Remaja : 60 % Mati : 16 % <i>Lost to follow up</i> : 20 % Gagal : 2 % Nutrisi yang buruk, kelompok usia remaja, TB Paru, resistensi yang sudah parah (TB XDR), pernah terpapar TB sebelumnya, akses obat TB yang baru	Bedakuilin dan delamanid memiliki hasil klinis yang baik.

				merupakan factor-faktor yang menyebabkan hasil terapi yang tidak sukses.	
8.	(Oelofse et al., 2021)	Pretomanid, bedaquilline dan linezolid (BPaL) dan Bedakuilin dan linezolid (B-L)	TB XDR	Regimen BPaL : Waktu konversi kultur lebih cepat <6 bulan Progress kematian lebih lama Hasil terapi yang lebih baik	Regimen BPaL menunjukkan hasil yang baik < 6 bulan dibandingkan regimen B-L ~ 18 bulan.
9.	(Maretbayeva et al., 2021)	Bedakuilin dan delamanid	MDR Pre XDR XDR	Konversi kultur selama 6 bulan Komorbid pada pasien TB : Diabetes mellitus Hepatitis B Hepatitis C	Bedakuilin dan delamanid dapat berperan penting dalam regimen tunggal dan kombinasi dalam pengobatan tb resisten obat.
10.	(Fu et al., 2021)	Bedakuilin	RR TB MDR Pre XDR XDR	Efek samping : Hepatoksisitas Myalgia Neuropati perifer QTc prolongation Anemia Lebih banyak efek samping yang terjadi pada obat anti tb oral tanpa bedakuilin. Konversi kultur tidak ada perbedaan yang signifikan antara regimen bedakuilin dengan anti tb oral tanpa bedakuilin.	Semua obat oral anti tb menunjukkan efikasi dan keamanan pada awal pengobatan.

PEMBAHASAN

Bedasarkan literatur yang dikaji, pasien TB MDR, Pre-XDR dan XDR menggunakan bedakuilin untuk terapinya. Bedakuilin diberikan selama 24 minggu dengan regimen dosis dewasa adalah 400 mg/hari selama 1-2 minggu, kemudian dilanjutkan dengan dosis 200 mg diberikan

tiga kali dalam seminggu, dengan total dosis 600 mg/minggu. Untuk anak-anak dengan umur 5-18 tahun diberikan dosis 200 mg/hari selama 1-2 minggu, kemudian dilanjutkan dengan dosis 100 mg diberikan tiga kali dalam seminggu, dengan total dosis 300 mg/minggu selama 22 minggu. Untuk keseluruhan terapi, pasien TB MDR

dan TB XDR menjalani pengobatan selama 2 tahun. Selain dari pemberian bedakuilin, pasien TB MDR dan XDR menerima regimen lain seperti grup A levofloksasin, linezolid, grup B sikloserin, clofazimine, dan grup C etambutol, delamanid, pirazinamid dan obat injeksi.

Bedakuilin adalah golongan diarylquinoline dengan mekanisme kerja menghambat sintesis adenosin 5'trifosfat (ATP) yang merupakan enzim esensial yang memberikan energi untuk M.tb. Menurut beberapa penelitian, bedakuilin memiliki efek samping berupa perpanjangan interval QT. Perpanjangan interval QT merupakan gambaran proses depolarisasi-repolarisasi miokardium yang memicu kontraksi jantung. Pengukuran interval dimulai dari gelombang Q hingga gelombang T, dimana durasi repolarisasi jantung tergantung oleh denyut jantung, semakin lambat denyut jantung maka interval QT akan semakin panjang. Akibat dari interval QT yang memanjang menyebabkan *Torsade de Pointes (TdP)*, adalah jenis takikardia ventrikel polimorfik yang ditandai dengan perubahan bertahap amplitude dan puntiran kompleks QRS di sekitar garis isoelektrik pada elektrokardiogram. Perpanjangan QTc bila lebih besar 450 ms pada pria dan 460 ms pada wanita. QTc yang lebih besar dari 500 ms telah dikaitkan dengan peningkatan

risiko dua kali lipat hingga tiga kali lipat untuk *Torsades de Pointes*. Irama jantung dapat berhenti secara spontan atau dapat berubah menjadi fibrilasi ventrikel. Data farmakokinetik bedakuilin menunjukkan waktu paruh sekitar rata-rata 5.5 bulan, dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 menjadi metabolit N-monodesmethyl yang 4-6 kali kurang aktif dan eliminasi diginjal <0.001%. Waktu paruh yang lama (Gao et al., 2021),(Dooley et al., 2021),(Khoshnood et al., 2021).

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri yang pertumbuhannya lambat, kemoorganotrofik, tidak bergerak, tidak membentuk spora dan merupakan basil aerob. Kondisi laboratorium dengan suhu 37°C *M. tuberculosis* berlipat ganda setiap 24 jam. Mekanisme perkembangan penyakit merupakan proses yang kompleks, hanya sebagian kecil individu yang terpapar menjadi terinfeksi tergantung dari daya tahan tubuh masing-masing. Mayoritas memiliki infeksi laten dimana bakteri dapat bertahan beberapa decade dalam keadaan tidak aktif secara metabolic atau bereplikasi. Infeksi TB primer dapat berubah menjadi resisten dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti apabila pasien tidak menuntaskan pengobatan TB, kasus kambuh, dan gagal nya terapi. Pada pasien TB MDR dan XDR obat paling poten seperti isoniazid dan rifampisin dengan

tidak mampu melawan bakteri *M. tuberculosis* karena sudah terjadi resistensi dan bakteri menjadi kebal. (Gordon & Parish, 2018)

KESIMPULAN

Dari sepuluh artikel yang dianalisis melaporkan penggunaan dan efek samping bedakuilin pada pasien TB MDR dan XDR. Bedakuilin memiliki hasil klinis yang baik untuk pasien anak, remaja dan dewasa dibuktikan dengan waktu konversi kultur yang kurang dari enam bulan. Efek merugikan yang timbul berupa QTc prolongation ditemukan pada beberapa pasien namun, efek tersebut dapat dihentikan dengan penanganan khusus.

DAFTAR PUSTAKA

CDC, Tuberculosis. 2022. <https://www.cdc.gov>. [Diakses tanggal 20 Februari 2022]

Dhakulkar, S., Das, M., Sutar, N., Oswal, V., Shah, D., Ravi, S., Vengurlekar, D., Chavan, V., Rebello, L., Meneguim, A.C., Iyer, A., Mansoor, H., Kalon, S., Acharya, S., Ferlazzo, G., Isaakidis, P., Thakur, H.P. Treatment outcomes of children and adolescents receiving drug-resistant TB treatment in a routine TB programme, Mumbai, India. *PLoS One* 16. 2021., 1–12.

Fu, L., Weng, T., Sun, F., Zhang, P., Li, H.,

Li, Y., Yang, Q., Cai, Y., Zhang, X., Liang, H., Chen, X., Wang, Z., Liu, L., Zhang, W., Deng, G.,. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal Infection. Disease*. 2021. 111, 138–147.

Gao, J.T., Du, J., Wu, G.H., Pei, Y., Gao, M.Q., Martinez, L., Fan, L., Chen, W., Xie, L., Chen, Y., Wang, H., Jin, L., Li, G.B., Zong, P.L., Xiong, Y., Wu, Q.H., Li, M.W., Yan, X.F., Miao, Y.F., Cai, Q.S., Li, X.J., Bai, D.P., Geng, S.J., Yang, G.L., Tang, P.J., Zeng, Y., Chen, X.H., Li, T.X., Cai, C., Zhou, Y., Zhuo, M., Wang, J.Y., Guan, W.L., Xu, L., Shi, J.C., Shu, W., Cheng, L.L., Teng, F., Ning, Y.J., Xie, S.H., Sun, Y.X., Zhang, L.J., Liu, Y.H.,.Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety. *Infection. Diseases Poverty* 10. 2021. 1–10.

Gordon, S. V., Parish, T. Microbe profile: *Mycobacterium tuberculosis*: Humanity's deadly microbial foe. *Microbiology*. 2018. 437–439.

Khoshnood, S., Goudarzi, M., Taki, E., Darbandi, A., Kouhsari, E., Heidary, M., Motahar, M., Moradi, M., Bazayr,

- H. Bedaquiline: Current status and future perspectives. *Journal Global Antimicroba Resistance*. 2021. 48–59.
- Koirala, S., Borisov, S., Danila, E., Mariandyshev, A., Shrestha, B., Lukhele, N., Dalcolmo, M., Shakya, S.R., Miliauskas, S., Kuksa, L., Manga, S., Aleksa, A., Denholm, J.T., Khadka, H.B., Skrahina, A., Diktanas, S., Ferrarese, M., Bruchfeld, J., Koleva, A., Piubello, A., Koirala, G.S., Udhwadia, Z.F., Palmero, D.J., Munoz-Torrico, M., GC, R., Gualano, G., Grecu, V.I., Motta, I., Papavasileiou, A., Li, Y., Hoefsloot, W., Kunst, H., Mazza-Stalder, J., Payen, M.C., Akkerman, O.W., Bernal, E., Manfrin, V., Matteelli, A., Mustafa Hamdan, H., Nieto Marcos, M., Cadiñanos Loidi, J., Cebrian Gallardo, J.J., Duarte, R., Escobar Salinas, N., Gomez Rosso, R., Laniado-Laborín, R., Martínez Robles, E., Quirós Fernandez, S., Rendon, A., Solovic, I., Tadolini, M., Viggiani, P., Belilovski, E., Boeree, M.J., Cai, Q., Davidavičienė, E., Forsman, L.D., De Los Rios, J., Drakšienė, J., Duga, A., Elamin, S.E., Filippov, A., Garcia, A., Gaudiesiute, I., Gavazova, B., Gayoso, R., Gruslys, V., Jonsson, J., Khimova, E., Madonsela, G., Magis-Escurra, C., Marchese, V., Matei, M., Moschos, C., Nakčerienė, B., Nicod, L., Palmieri, F., Pontarelli, A., Šmite, A., Souleymane, M.B., Vescovo, M., Zablockis, R., Zhurkin, D., Alffenaar, J.W., Caminero, J.A., Codecasa, L.R., García-García, J.M., Esposito, S., Saderi, L., Spanevello, A., Visca, D., Tiberi, S., Pontali, E., Centis, R., D’Ambrosio, L., van den Boom, M., Sotgiu, G., Migliori, G.B. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. *Pulmonology*. 2021. 403–412.
- Maretbayeva, S.M., Rakisheva, A.S., Adenov, M.M., Yeraliyeva, L.T., Algozhin, Y.Z., Stambekova, A.T., Berikova, E.A., Yedilbayev, A., Rich, M.L., Seung, K.J., Issayeva, A.M.. Culture conversion at six months in patients receiving bedaquiline- and delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal Infection Disease*. 2021. S91–S95.
- Moodliar, R., Aksenova, V., Frias IV, M.V.G., Van de Logt, J., Rossenu, S., Birmingham, E., Zhuo, S., Mao, G., Lounis, N., Kambili, C., Bakare, N. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients. *International*

- Journal Tuberculosis Lung Disease. 2021. 716–724.
- Oelofse, S., Esmail, A., Diacon, A.H., Conradie, F., Olayanju, O., Ngubane, N., Howell, P., Everitt, D., Crook, A.M., Mendel, C.M., Wills, G.H., Olugbosi, M., del Parigi, A., Sun, E., Calatroni, A., Spigelman, M., Dheda, K. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: A comparison of prospective cohorts. *International Journal Tuberculosis Lung Diseases*. 2021. 453–460.
- Wang, M.G., Wu, S.Q., He, J.Q. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infection Diseases*. 2021. 1–10.
- WHO, Tuberculosis. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. [Diakses tanggal 20 Februari 2022]
- Wu, H.Y., Tian, Y., Wang, X.D., Sun, J.S., Fan, L.C., Chen, M.X., Li, R., Chen, Y. Twenty-four-week interim outcomes of bedaquiline-containing regimens in treatment of adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis: A retrospective cohort study in China. *Journal Paediatrics Child Health*. 2022. 116–121.