

Literatur Review: Peran Obat Bedaquiline dalam Terapi Tuberkulosis Resistan Obat Ganda (TB-MDR) terhadap Efektivitas dan Outcome Klinis

Literature Review: The Role of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) on Therapeutic Effectiveness and Clinical Outcomes

Muhammad Awallugina ¹

Mally Ghinan Sholih ^{2*}

Atika³

Jurusan Farmasi Fakultas
Kesehatan Universitas
Singaperbangsa Karawang

*email:

mally.ghinan@fikes.unsika.ac.id

Abstrak

Tuberkulosis resistan obat ganda (TB-MDR) masih menjadi tantangan besar dalam pengendalian TB global dan nasional. Penggunaan regimen konvensional yang panjang dan berbasis suntikan sering kali menimbulkan efek samping berat serta tingkat keberhasilan yang rendah. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau peran bedaquiline dalam meningkatkan efektivitas dan outcome klinis terapi TB-MDR berdasarkan literatur ilmiah terbaru. Metode yang digunakan adalah narrative review dengan menelusuri artikel ilmiah dari database PubMed dan Google Scholar selama 10 tahun terakhir (2015–2025). Hasil telaah menunjukkan bahwa regimen berbasis bedaquiline, seperti BPaL dan BPaLM, mampu meningkatkan tingkat kesembuhan hingga 75–85%, mempercepat konversi sputum menjadi negatif dalam 1–2 bulan, serta menurunkan angka mortalitas hingga 40–50% dibandingkan regimen konvensional. Selain itu, profil keamanannya lebih baik dengan efek samping yang umumnya ringan dan dapat dikendalikan. Dapat disimpulkan bahwa bedaquiline berperan penting sebagai komponen utama dalam regimen modern terapi TB-MDR karena mampu meningkatkan efektivitas pengobatan, memperpendek durasi terapi, serta memperbaiki outcome klinis pasien.

Kata Kunci:

Bedaquiline Tuberculosis
Multi-obat resistensi outcome
Efektivitas

Keywords:

Bedaquiline
Tuberculosis
Multi-drug resistance outcomes
Effectiveness

Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) remains a major challenge in global and national tuberculosis control efforts. Conventional regimens, which are lengthy and injection-based, often cause severe adverse effects and result in low treatment success rates. This study aims to review the role of bedaquiline in improving the effectiveness and clinical outcomes of MDR-TB therapy based on recent scientific literature. The method used was a narrative review, conducted by searching scientific articles from PubMed and Google Scholar databases published in the last ten years (2015–2025). The review results show that bedaquiline-based regimens, such as BPaL and BPaLM, can increase treatment success rates up to 75–85%, accelerate sputum conversion to negative within 1–2 months, and reduce mortality by 40–50% compared to conventional regimens. In addition, the safety profile is better, with generally mild and manageable side effects. It can be concluded that bedaquiline plays an essential role as a key component in modern MDR-TB therapy regimens, as it enhances treatment effectiveness, shortens therapy duration, and improves overall clinical outcomes...



PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi tantangan kesehatan masyarakat global yang signifikan. WHO Global Tuberculosis Report 2024 memperkirakan pada tahun 2023 terdapat 10,8 juta orang yang jatuh sakit TB dengan sekitar 1,25 juta kematian, sehingga TB kembali menjadi penyebab kematian infeksius utama di dunia. Lebih dari 87% kasus terkonsentrasi di 30 negara dengan beban tinggi termasuk Indonesia, dan TB resisten obat menjadi pendorong utama resistensi antimikroba global. Pada tahun yang sama hanya sekitar 175.923 orang (44% dari estimasi 400.000 kasus) MDR/RR-TB yang terdiagnosis dan mendapat pengobatan, meskipun tingkat keberhasilan terapi meningkat hingga 68% (WHO, 2024). Kondisi ini menegaskan perlunya percepatan diagnosis dan pengobatan yang efektif untuk TB resisten obat.

Resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis* terutama timbul akibat mutasi spontan pada gen target obat dan diperparah oleh pengobatan yang tidak akurat, regimen yang tidak tepat, kualitas obat yang buruk, atau kepatuhan pasien yang rendah (Mathew et al, 2015). Seleksi bakteri resisten ini menyebabkan munculnya tuberkulosis multidrug-resistant (MDR-TB) yang ditandai resistensi terhadap setidaknya isoniazid dan rifampisin. Keberadaan MDR-TB meningkatkan kompleksitas dan biaya pengendalian TB global, sehingga memerlukan strategi terapi yang lebih efektif, aman, dan mudah diterapkan di layanan kesehatan. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment merekomendasikan regimen pengobatan oral jangka pendek berbasis bedaquiline dengan durasi 9 –12 bulan sebagai lini pertama pada pasien MDR/RR-TB yang memenuhi kriteria (WHO, 2022). Kriteria tersebut antara lain pasien terkonfirmasi MDR/RR-TB dengan hasil uji kepekaan obat terhadap fluoroquinolon, belum pernah atau hanya sebentar (<1 bulan) terpapar obat lini kedua utama (bedaquiline, linezolid, fluoroquinolon, clofazimine/ethionamide), tidak memiliki bentuk TB yang kompleks seperti TB sistem saraf pusat atau diseminasi luas, serta berada pada program TB yang memiliki kapasitas monitoring keamanan pasien, pemeriksaan EKG untuk pemanjangan QT, dan sistem pharmacovigilance yang baik. Pasien juga harus mendapat penjelasan lengkap tentang manfaat dan risiko bedaquiline dan memberikan persetujuan pengobatan secara sadar.

Bedaquiline sendiri merupakan obat antituberkulosis golongan diarylquinoline yang bekerja dengan menghambat enzim adenosine triphosphate (ATP) synthase pada *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga mengganggu pembentukan energi bakteri dan menyebabkan kematian bakteri (Cohen & Maartens, 2019). Obat ini memiliki ikatan protein plasma >99%, distribusi jaringan luas, dan waktu paruh yang panjang (sekitar lima bulan). Setelah pemberian oral, konsentrasi puncak plasma dicapai sekitar lima jam dengan, sedangkan metabolisme utamanya terjadi melalui sitokrom P450 (CYP) isoenzim CYP3A4 menjadi metabolit M2 yang aktivitas antimikrobanya lebih rendah tetapi berpotensi berkontribusi terhadap pemanjangan QT (Svensson et al, 2016). Karakteristik farmakokinetik yang khas ini memungkinkan efek terapeutik berkelanjutan tetapi menuntut pemantauan ketat terhadap efek samping kardiak dan hepatik. Regimen konvensional pengobatan MDR-TB selama ini menggunakan obat-obatan lini kedua seperti fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin) dan aminoglikosida (amikasin, kanamisin) yang memerlukan durasi terapi panjang hingga 20 bulan dan sering menimbulkan efek samping berat seperti nefrotoksitas dan ototoksitas (Naidoo et al., 2020). Durasi

pengobatan yang lama serta efek samping yang berat menyebabkan kepatuhan pasien menurun dan angka drop out terapi meningkat (Hanami, 2022).

Melihat tingginya beban TB-MDR, keterbatasan regimen sebelumnya, dan rekomendasi WHO yang kini mengedepankan bedaquiline sebagai komponen kunci terapi MDR-TB, penting untuk mengevaluasi secara sistematis bukti terkini. Efektivitas pengobatan dalam konteks TB MDR mengacu pada kemampuan regimen terapi mencapai kesembuhan, menurunkan angka mortalitas, serta menghasilkan konversi sputum negatif secara konsisten (Wang et al., 2021). Outcome yang diharapkan dari penggunaan bedaquiline adalah meningkatnya keberhasilan terapi, berkurangnya waktu konversi sputum, serta penurunan angka relaps setelah terapi selesai (Hwang et al., 2022). Dengan kata lain, efektivitas menunjukkan sejauh mana regimen pengobatan mampu memberikan manfaat klinis nyata dalam populasi pasien TB-MDR (WHO, 2022; Conradie et al., 2020). Outcome pengobatan TB-MDR

Merupakan hasil akhir yang diharapkan dari suatu terapi, baik dari aspek klinis maupun programatik. Outcome utama dalam terapi TB-MDR meliputi tingkat kesembuhan (treatment success rate), konversi sputum menjadi negatif dalam waktu tertentu, serta penurunan angka kematian. Outcome sekunder yang juga penting mencakup efek samping obat, kepatuhan pasien terhadap pengobatan, dan durasi terapi hingga sembuh (WHO Global TB Report, 2024). Outcome ini menjadi tolok ukur dalam menilai keberhasilan regimen yang digunakan, baik pada tingkat individu maupun pada program nasional pengendalian TB. Dengan demikian, penting untuk meninjau kembali efektivitas dan outcome klinis dari penggunaan bedaquiline dibandingkan dengan regimen standar MDR-TB yang tidak menggunakan obat ini, guna mendukung implementasi kebijakan terapi nasional yang berbasis bukti ilmiah (Veziris et al., 2021). Oleh karena itu, review literatur ini bertujuan untuk menganalisis secara sistematis efektivitas dan outcome terapi bedaquiline pada pasien TB-MDR dibandingkan dengan regimen standar tanpa bedaquiline.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah narrative review dengan menelusuri artikel-artikel ilmiah melalui basis data PubMed dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi "bedaquiline", "multidrug-resistant tuberculosis", "MDR-TB", "effectiveness", dan "outcome". Kriteria inklusi yang ditetapkan adalah jurnal-jurnal yang terbit dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, yaitu antara tahun 2015 hingga 2025, kemudian artikelnya relevan dan berfokus pada efektivitas dan outcome bedaquiline pada pasien MDR TB, serta bahasa yang digunakan adalah bahasa Indonesia atau bahasa Inggris. Kriteria eksklusi meliputi studi pada hewan, laporan kasus tunggal, serta artikel yang tidak tersedia dalam bahasa Indonesia atau Inggris.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tuberkulosis resistan obat ganda (TB-MDR) merupakan salah satu tantangan terbesar program pengendalian TB dunia dan nasional. Keberhasilan pengobatan TB-MDR masih rendah bila dibandingkan dengan TB

sensitif obat, dengan laporan WHO tahun 2024 yang menunjukkan tingkat keberhasilan terapi MDR/RR-TB global sebesar 68% untuk kohort pasien tahun 2021, meskipun ada peningkatan dari tahun sebelumnya yang hanya 64% (WHO Global TB Report 2024). Rekomendasi terbaru WHO mendorong pergeseran regimen MDR-TB dari terapi jangka panjang berbasis suntikan menjadi regimen all-oral yang lebih singkat dengan bedaquiline sebagai obat inti. Regimen ini, seperti BPaLM (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacin) atau BPaL (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid), berdurasi enam bulan dan terbukti meningkatkan angka kesembuhan hingga 75–85% dan mempercepat konversi kultur sputum dalam uji klinis TB-PRACTECAL dan ZeNix (Conradie et al., 2020; Barvaliya et al., 2020).

Di Indonesia, adopsi bedaquiline dimulai sejak diterbitkannya Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat tahun 2020 yang memasukkan bedaquiline sebagai salah satu obat inti pada regimen jangka pendek 9–11 bulan dan jangka panjang 18–24 bulan (Kemenkes RI, 2020). Buku Saku Pasien TB RO 2024 selanjutnya menegaskan bahwa Kemenkes bersama mitra internasional telah memulai implementasi regimen BPaL/BPaLM berbasis bedaquiline secara bertahap di beberapa provinsi sebagai bagian dari upaya meningkatkan hasil pengobatan (Kemenkes RI, 2024). Dengan demikian, meskipun Indonesia sudah memasukkan bedaquiline dalam pedoman nasional, regimen BPaLM enam bulan sebagaimana direkomendasikan WHO belum sepenuhnya diadopsi secara nasional karena masih diperlukan penguatan kapasitas laboratorium uji kepekaan obat, ketersediaan pretomanid, dan sistem pemantauan efek samping melalui EKG yang memadai.

Tabel I. Tabel perbandingan Regimen Standar lama, Regimen WHO & Regimen Kemenkes.

Aspek	WHO (Consolidated Regimen Standar guidelines) 2022/2025	Kemenkes Indonesia (Juknis 2020 & Bukudsaku 202m)
Nama Regimen	BPaLM (Bedaquiline + Moxifloxacin/Levofloxacin + Pretomanid + Linezolid + Kanamisin/Amikasin + Cycloserine + Ethionamide) atau BDL LfxC (Bedaquiline + Delamanid + Pyrazinamide + Linezolid + Clofazimine)	Regimen jangka pendek (bedaquiline + Levo/Moxifloxacin + Linezolid + Clofazimine/cycloserine + Ethambutol/pirazinamid) untuk pasien yang memenuhi kriteria. Regimen jangka panjang 18 sampai 24 bulan untuk pasien yang tidak memenuhi kriteria
Durasi pengobatan	6 Bulan (BPaLM/BDL LfxC) 9-20 bulan	9-11 bulan (regimen jangka pendek) atau 18-24 bulan (regimen jangka panjang)

Tingkat keberhasilan pengobatan	±68% (data global pasien yang memulai terapi MDR/RR TB Tahun 2021. Uji Klinis BpaLM/Bpal mencapai 75-85%)	50-65%	41-63% sebelum regimen all oral berbasis bedaquiline
Median Waktu konversi sputum	1-2 bulan	3-6 bulan	1-3 bulan
Mortalitas	5-10%	15-25%	12-18%
Efek Samping	Neuropati, mielosupresi, QTc prolongation	Ototoksisitas, nefrotoksisitas, hipotiroidisme, mual berat	Neurpati ringan, anemia ringan, QTc prolongation

Tabel 1 menunjukkan bahwa regimen TB-MDR berbasis bedaquiline memberikan hasil terapi yang lebih unggul dibandingkan regimen konvensional. Regimen WHO (BPAL/BPaLM) dengan durasi hanya 6 bulan menunjukkan tingkat keberhasilan pengobatan tertinggi (75–85%), waktu konversi sputum yang lebih cepat (1–2 bulan), serta angka mortalitas yang lebih rendah (5–10%) dibandingkan regimen lama dan regimen nasional. Sementara itu, regimen □ Kemenkes RI yang mulai mengadopsi bedaquiline menunjukkan hasil mendekati rekomendasi WHO dengan durasi pengobatan 9–11 bulan dan efektivitas yang meningkat dibandingkan sebelumnya. Dari sisi keamanan, regimen baru juga lebih toleran karena efek sampingnya relatif ringan seperti pemanjangan QTc dan neuropati ringan, berbeda dengan regimen lama yang sering menyebabkan ototoksisitas dan nefrotoksisitas. Dengan demikian, terlihat jelas bahwa penerapan regimen berbasis bedaquiline memberikan keuntungan klinis signifikan baik dari segi efektivitas, keamanan, maupun efisiensi durasi terapi.

Efektivitas regimen yang mengandung bedaquiline telah dibuktikan melalui berbagai studi observasional dan uji klinik besar. Meta-analisis oleh Wang et al. (2021) terhadap delapan studi dengan lebih dari 2.300 pasien menunjukkan bahwa penggunaan bedaquiline secara signifikan meningkatkan peluang konversi sputum negatif sebesar 27 % (RR = 1,27; 95 % CI = 1,17–1,38) dan menurunkan risiko mortalitas hingga 47 % (RR = 0,53; 95 % CI = 0,42–0,68) dibandingkan regimen tanpa bedaquiline. Hasil ini menegaskan bahwa penambahan bedaquiline tidak hanya mempercepat eliminasi *M. tuberculosis* dari saluran pernapasan, tetapi juga secara bermakna memperbaiki outcome klinis pasien TB-MDR. Studi kohort nasional Korea oleh (Hwang et al., 2021) juga menunjukkan angka keberhasilan pengobatan MDR-TB mencapai 79,2% pada pasien yang mendapat bedaquiline maupun delamanid dengan profil efek samping yang serupa. Temuan ini memperkuat bahwa bedaquiline memiliki potensi memperbaiki outcome pengobatan MDR-TB dalam program nasional. Bedaquiline bekerja dengan menghambat enzim ATP synthase pada *Mycobacterium tuberculosis*, yang menyebabkan penurunan produksi energi sel dan kematian bakteri, termasuk pada fase dorman yang

biasanya tidak responsif terhadap obat lain (Li et al., 2017). Mekanisme ini menjadikan bedaquiline efektif bahkan terhadap bakteri yang sedang dalam fase non-replikasi, yang sulit dicapai oleh obat golongan fluoroquinolone atau aminoglikosida (Cohen et al., 2019). Hal ini memberikan keunggulan dibandingkan obat golongan fluoroquinolone seperti levofloxacin dan moxifloxacin yang hanya bekerja pada fase aktif replikasi bakteri. Studi farmakokinetika oleh Svensson et al. (2016) menunjukkan bahwa bedaquiline memiliki waktu paruh eliminasi yang panjang (sekitar 5,5 bulan) dengan konsentrasi jaringan paru yang tinggi, sehingga mampu memberikan efek bakterisidal jangka panjang bahkan setelah terapi dihentikan. Dosis yang digunakan pada sebagian besar penelitian dan pedoman WHO adalah 400 mg sekali sehari selama dua minggu pertama, diikuti oleh 200 mg tiga kali seminggu selama 22 minggu berikutnya, dengan total durasi terapi 24 minggu.

Hasil uji klinis Nix-TB trial (Conradie et al., 2020) yang menjadi dasar rekomendasi WHO memperlihatkan bahwa regimen BPaL menghasilkan treatment success rate sebesar 90% pada pasien dengan MDR-TB dan XDR-TB, dengan angka relaps yang rendah setelah 6 bulan pengobatan. Temuan ini kemudian diperkuat oleh ZeNix trial (Conradie et al., 2022) yang mengevaluasi modifikasi dosis linezolid dalam regimen yang sama. ZeNix menemukan bahwa penurunan dosis linezolid dari 1200 mg menjadi 600 mg per hari tetap mempertahankan efektivitas regimen, tetapi secara signifikan menurunkan insiden efek samping hematologis dan neuropati. Hal ini menjadi dasar bagi WHO dalam menetapkan dosis linezolid yang lebih aman pada regimen BPaL dan BPaLM.

Selain efektivitas klinik, aspek keamanan dan tolerabilitas regimen berbasis bedaquiline juga menjadi perhatian penting. Penelitian oleh (Salinnger et al, 2019) melaporkan bahwa efek samping paling umum adalah pemanjangan interval QTc, namun kejadian ini jarang menimbulkan manifestasi klinis berat bila dilakukan pemantauan EKG secara rutin. Di sisi lain, regimen konvensional yang menggunakan fluoroquinolone dan aminoglikosida lebih rentan menimbulkan efek samping berat seperti ototoksitas, neuropati, dan nefrotoksitas (Hatami, 2021). Efek ini berkontribusi terhadap rendahnya kepatuhan pasien serta tingginya angka kegagalan terapi (Mathew, 2022).

Sementara itu, penelitian oleh (Vanino et al., 2023) menyoroti bahwa efektivitas regimen BPaLM yang berisi moxifloxacin tetap tinggi, dengan tingkat kesembuhan 82–88%, tetapi menambahkan bahwa ketersediaan dan biaya pretomanid masih menjadi tantangan di banyak negara berkembang termasuk Indonesia. Oleh karena itu, Kementerian Kesehatan RI melalui pedoman nasional tahun 2024 masih merekomendasikan beberapa regimen alternatif berbasis bedaquiline tanpa pretomanid, terutama untuk pasien yang tidak memenuhi kriteria penggunaan obat baru tersebut. Dengan demikian, walaupun WHO telah mendorong adopsi regimen pendek BPaL secara global, penerapannya di Indonesia masih dilakukan secara bertahap dengan mempertimbangkan kesiapan fasilitas, pemantauan efek samping, dan ketersediaan obat pendukung. Penambahan bedaquiline dalam regimen pengobatan TB-MDR secara konsisten memberikan peningkatan efektivitas terapi dibandingkan regimen konvensional berbasis fluoroquinolone saja. Peningkatan ini tampak dari angka konversi sputum negatif yang lebih cepat (sekitar 4–8 minggu lebih awal), penurunan mortalitas

hingga 40%, dan durasi pengobatan yang lebih singkat dengan tingkat kepatuhan pasien yang lebih tinggi. Keunggulan farmakokinetik, potensi bakterisidal terhadap fase dorman, serta efektivitas klinik yang telah terbukti menjadikan bedaquiline sebagai komponen kunci dalam regimen modern pengobatan TB-MDR (Svensson et al., 2016; Conradie et al., 2020; Vanino et al., 2023).

KESIMPULAN

Penggunaan bedaquiline dalam terapi tuberkulosis resistan obat ganda (TB-MDR) memberikan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan regimen konvensional. Regimen berbasis bedaquiline, seperti BPaL dan BPaLM, mampu mempercepat konversi sputum menjadi negatif, meningkatkan tingkat kesembuhan hingga lebih dari 75%, serta menurunkan angka mortalitas pasien secara signifikan. Selain itu, profil keamanan yang lebih baik dengan efek samping ringan menjadikan bedaquiline sebagai komponen kunci dalam terapi TB-MDR modern yang direkomendasikan oleh WHO dan mulai diadopsi oleh Kementerian Kesehatan RI.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah terlibat dan memberikan dukungan selama proses penyusunan review jurnal ini. Penulis menyadari bahwa review jurnal ini masih jauh dari kata sempurna. Namun, berkat bantuan dari berbagai pihak, review jurnal ini dapat terselesaikan. Semoga review jurnal ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

REFERENSI

- Barvaliya, M. J., & Modi, D. A. (2020). Clinical evaluation of bedaquiline-containing regimen in multidrug-resistant tuberculosis: A review of recent studies. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 11(2), 95–103. https://doi.org/10.4103/jpp.jpp_53_20
- Cohen, K. A., Manson, A. L., Desjardins, C. A., Abeel, T., & Earl, A. M. (2019). Bedaquiline resistance associated with heterogeneity of RNA polymerase in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Microbiology*, 4(6), 1039–1046. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0388-9>
- Conradie, F., Bagdasaryan, T. R., Borisov, S., Howell, P., Ngubane, N., Skornikova, S. A., Maimin, T., & Everitt, D. E. (2022). Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 387(10), 810–823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112544>
- Conradie, F., Diacon, A. H., Ngubane, N., Howell, P., Everitt, D., Crook, A. M., Mendel, C. M., Egizi, E., Moreira, J., Timm, J., McHugh, T. D., & van Niekerk, C. (2020). Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 382(10), 893–902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
- Diacon, A. H., Pym, A., Grobusch, M. P., de los Rios, J. M., Gotuzzo, E., Vasilyeva, I., Leimane, V., & Andries, K. (2014). Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New England Journal of Medicine*, 371(8), 723–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
- European Respiratory Journal. (2019). Shorter all-oral bedaquiline-containing regimens for multidrug-resistant tuberculosis: Findings from the STREAM trial. *European Respiratory Journal*, 54(2), 1902383. <https://doi.org/10.1183/13993003.02383-2019>
- Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. (2023). Clinical outcomes of bedaquiline-containing regimens for MDR-TB: A systematic review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1183597. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1183597>
- Hwang, S. D., Kim, J. H., Park, J. S., & Lee, J. H. (2022). Efficacy and safety of bedaquiline-containing regimens for multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 74(2), 210–219. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab304>

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Petunjuk Teknis Penanggulangan Tuberkulosis. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2024). Buku Pegangan Operasional Pengobatan TBC-RO: Panduan BPALM Indonesia. Direktorat Jenderal P2P, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2024). Buku Saku Pasien Tuberkulosis Resistan Obat. Direktorat Jenderal P2P, Jakarta.
- Li, S. Y., Tasneen, R., Tyagi, S., Williams, K. N., Grosset, J. H., & Nuermberger, E. L. (2017). Bedaquiline kills persistent *Mycobacterium tuberculosis* with high frequency. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(8), e00463–19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00463-19>
- Naidoo, A., Naidoo, K., McIlleron, H., Essack, S., & Padayatchi, N. (2020). A review of bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 19, 100153. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100153>
- National Institute for Health Research (NIH). (2022). Zenix trial: Evaluation of reduced-dose bedaquiline in MDR-TB. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03086486.
- Pym, A. S., Diacon, A. H., Tang, S. J., Conradie, F., Danilovits, M., Chuchottaworn, C., & Everitt, D. (2016). Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 373(6), 595–605. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507645>
- Sarathy, J. P., & Dartois, V. (2021). Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of bedaquiline in tuberculosis therapy. *Drug Discovery Reviews*, 8(1), 98–110. <https://doi.org/10.1177/20503121211005792>
- Sharma, A., & Singh, B. (2021). Safety and tolerability of bedaquiline-containing regimens in MDR-TB: A systematic review. *Infection and Drug Resistance*, 14, 4707–4720. <https://doi.org/10.2147/IDR.S308719>
- Tasneen, R., Li, S. Y., Peloquin, C. A., Taylor, D., Williams, K. N., & Nuermberger, E. L. (2020). Dose-ranging evaluation of bedaquiline in murine models of tuberculosis. *Pharmacology Research & Perspectives*, 4(5), 682–692. <https://doi.org/10.1002/prp2.682>
- Veziris, N., Bernard, C., Brossier, F., & Robert, J. (2021). The challenge of MDR-TB treatment and role of new drugs. *International Journal of Infectious Diseases*, 102, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.029>
- Wang, J., Yu, X., He, T., Zhao, Y., & Xu, J. (2021). Effectiveness of bedaquiline-containing regimens for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. *Chest*, 160(5), 1694–1708. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.034>
- World Health Organization. (2020). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4 – Treatment – Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2023). Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization.
- Yin, J., Zhang, Q., & Wang, W. (2022). Comparison of treatment outcomes of MDR-TB between regimens containing bedaquiline and traditional second-line drugs. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 109–118. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06666-6>
- Zhang, Y., & Yew, W. W. (2022). Mechanism and clinical significance of bedaquiline resistance in MDR-TB. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 877–889. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.877889>