

SKRIPSI

AGUSTUS 2020

**PRETOMANID SEBAGAI OBAT ANTI-TUBERKULOSIS:
SEBUAH STUDI KAJIAN SISTEMATIS**



Oleh:

Rasiha

C011171019

Pembimbing :

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**PRETOMANID SEBAGAI OBAT ANTI-TUBERKULOSIS:
SEBUAH STUDI KAJIAN SISTEMATIS**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Rasiha
C011171019

Pembimbing :

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK.

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Mikrobiologi Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

“PRETOMANID SEBAGAI OBAT ANTI-TUBERKULOSIS: SEBUAH STUDI KAJIAN SISTEMATIS”

Hari, Tanggal : Senin, 31 Agustus 2020

Waktu : 15.30 Wita - Selesai

Tempat : Zoom Cloud Meeting

Makassar, 31 Agustus 2020

(Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK.)
NIP. 19670910 199603 1 001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Rasiha
NIM : C011171019
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Sarjana Kedokteran
Judul Skripsi : Pretomanid Sebagai Obat Anti-Tuberkulosis:
Sebuah Studi Kajian Sistematis

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK.



(.....)

Penguji 1 : dr. Rizalinda Sjahrir, M.Sc., Ph.D.



(.....)

Penguji 2 : dr. A. R. Sultan, DMM, M.Sc. I&I



(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 31 Agustus 2020

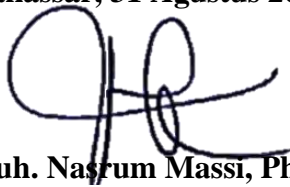
DEPARTEMEN ILMU MIKROBIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“PRETOMANID SEBAGAI OBAT ANTI-TUBERKULOSIS:
SEBUAH STUDI KAJIAN SISTEMATIS”**

Makassar, 31 Agustus 2020



**(Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK.)
NIP. 19670910 199603 1 001**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

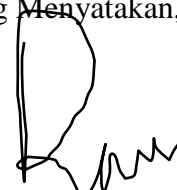
Nama : Rasiha
NIM : C011171019
Tempat & tanggal lahir : Makassar, 17 Mei 1999
Alamat Tempat Tinggal : Perdos Unhas, Jalan Al Ikhlas 2 No. 5
Alamat email : rasiha.05@gmail.com
Nomor HP : 085342526102

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Pretomanid Sebagai Obat Anti-Tuberkulosis: Sebuah Kajian Sistematis" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 31 Agustus 2020

Yang Menyatakan,



Rasiha

C011171019

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Peran Hipertensi Sebagai Faktor Risiko Glaukoma Sudut Terbuka: Kajian Sistematis dan Meta-Analisis”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Kedua Orangtua kandung, Bapak Drs. Muhdar, M.Si. dan Ibu Nahlah, S.Si., M.Si., serta kakak dan adik yang berkontribusi besar dalam penyelesaian skripsi ini dan tak pernah henti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia dan akhirat.
4. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
5. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
6. Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK. selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya

memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.

7. dr. Rizalinda Sjahrir, M.Sc., Ph.D. dan dr. A. R. Sultan, DMM, M.Sc. I&I selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
8. Guys Penghuni Surga, Naila Syahirah, Annisa Apriliani, Nur Afifah, dan Sri Heryana Abrar yang setia menemani saya *through my ups and downs*.
9. 19 FKUH Aisyah Mutmainnah, Andhika, Dhani, Fafa, Adem, Firda, Kalila, Nur Hikmatin, Reynita, Salas, Sarah dan Taufik yang sangat membantu dalam menghadapi masa-masa awal kuliah kedokteran.
10. Deklarasi Hasanuddin Squad, Ahmad Taufik Fadillah Zainal, M. Salas Al Aldi, Syawal Fitriadi, Roy Hosea, Reza Maulana Sigala, A. Muhammad Rifky, Efryan Iswara, A. Rahmi Harifuddin, Andi Nurramadhani, Nurul Azisah, Liani Elisabeth, Leony Octavia, Aunul, Muthia Kintan Fais, dan Retno Nurul yang setia menemani masa-masa awal preklinikkku dengan keburengan tanpa batas.
11. Apatis, Ade Fahirah, Faiz Batara, Fany Mayanti, Melinda Mustari, Kintan, Widya Bali yang senantiasa mewarnai hari-hari preklinikkku dengan berbagai keseruan, kelucuan dan doa-doa dari mereka.
12. KKN Desa Penari Squad, Ahmad Taufik Fadillah Zainal, Indah Nurul Khairunnisa, Nur Indah Asni Puspita Dewi, Muthia Kintan Fais Nursyahidah Idris dan Aunul yang setia menemani menghabiskan masa pre-klinik tak pernah berhenti untuk saling mendoakan, menyemangati, dan mengingatkan untuk bahagia dalam menjalani kehidupan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
13. Anatomi Gengs, mulai dari Kak Reza, Kak Lina, Kak Ipul, Kak Fadiyah, Kak Erde, Bu Cia, dan rekan-rekan asisten anatomi yang mewarnai kehidupan tahun ke 3 pre-klinikkku, yang menampungku ketika ngantuk dan ketika lapar.
14. Presidum-Koordinator MYRC terkeren, Andi Aunul, Rahayu Besse Tenri, Anfauziyah Eka Lestari, Andi Nur Fakhirah, Ade Fahira, Nurul Azizah,

Muhammad Mustajab, dan Adrian Hosea yang senantiasa memusingkanku tahun ketiga preklinikkku juga.

15. Medical Youth Research Club (MYRC) dan Medical Muslim Family (M2F) FK UNHAS, yang sudah menerima dan menjadi wadahku untuk berorganisasi.
16. Teman-teman V17REOUS, Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung dan memotivasi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
17. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

SKRIPSI

FAKULTAS KEDOKTERAN, UNIVERSITAS HASANUDDIN

AGUSTUS 2020

Rasiha (C011171019)

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK.

Pretomanid Sebagai Obat Anti-Tuberkulosis: Sebuah Studi Kajian Sistematis

Abstrak

Latar Belakang: Sekitar 10 juta penduduk di seluruh dunia menderita penyakit tuberkulosis (TB) dan 1,5 juta di antaranya meninggal akibat penyakit tersebut. Regimen oral dengan durasi pengobatan yang lebih singkat, efektif, dan dapat ditoleransi daripada regimen yang telah ada saat ini adalah hal yang sangat diperlukan untuk mengatasi epidemi TB, baik pada *drug-susceptible* TB, MDR-TB serta XDR-TB. Pada bulan Agustus tahun 2019, *US Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui pretomanid sebagai obat anti TB. Namun, data terkait efektifitas dan keamanan dari regimen yang mengandung pretomanid masih sangat dibutuhkan.

Metode: Pada ulasan kajian sistematis ini, dilakukan pencarian studi *randomized controlled study* (RCT) atau *cohort* pada beberapa *database*; Pubmed; NIH Clinical Trial. Kami menginklusi studi dengan partisipan penderita TB/MDR-TB/XDR-TB yang mendapatkan pengobatan pretomanid serta melaporkan luaran studi berupa laporan efektifitas dan keamanan.

Tujuan: untuk menilai efektifitas dan keamanan pretomanid sebagai intervensi dalam pengobatan pasien tuberkulosis.

Hasil: Dari 206 studi yang diseleksi, diperoleh 6 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan gambaran efektifitas pretomanid melalui aktivitas bakterisid dan keamanan dengan *adverse event* (AE) yang muncul pada penderita tuberkulosis. Aktivitas bakterisid regimen yang mengandung pretomanid memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan regimen tanpa pretomanid. AE yang muncul umumnya berupa efek yang ringan-sedang. Namun, terdapat juga efek yang berat seperti hemoptisis dan peningkatan enzim hati ALT *grade 4*.

Simpulan: Pretomanid memiliki aktivitas bakterisid yang efektif pada dosis 200 mg/hari. Namun, efek samping sering terjadi, utamanya kenaikan enzim hati dan efek *gastrointestinal*.

Kata kunci: pretomanid, PA-824, tuberkulosis

Rasiha (C011171019)

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK.

Pretomanids as Anti-Tuberculosis Drugs: A Systematic Review

Abstract

Background: About 10 million people worldwide suffer from tuberculosis (TB) and 1.5 million of them die from the disease. An oral regimen with a shorter, more effective, and tolerable duration of treatment than the existing regimens is indispensable for overcoming the TB epidemic, both drug-susceptible TB, MDR-TB and XDR-TB. In August 2019, the US Food and Drug Administration (FDA) approved pretomanid as an anti-TB drug. However, data regarding the effectiveness and safety of regimens containing pretomanid are still needed.

Objective: to assess the effectiveness and safety of pretomanid as an intervention in the treatment of tuberculosis patients.

Methods: In this systematic review, a randomized controlled study (RCT) or cohort was searched in several databases; Pubmed; NIH Clinical Trial. We included studies with participants with TB / MDR-TB / XDR-TB who received pretomanid treatment and reported study outcomes in the form of reports of effectiveness and safety.

Results: From 206 selected studies, 6 were obtained that met the inclusion criteria and provided a description of the effectiveness of pretomanid through bactericidal activity and safety with adverse events (AE) that occurred in tuberculosis patients. The bactericid activity of regimens containing pretomanid had higher values than regimens without pretomanid. The AE that appears is generally a light-to-medium effect. However, there are also serious effects such as hemoptysis and elevated grade 4 ALT liver enzymes.

Conclusion: Pretomanid has an effective bactericidal activity at a dose of 200 mg /day. However, side effects are common, mainly elevated liver enzymes and gastrointestinal effects.

Key words: pretomanid, PA-824, tuberculosis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL.....	xiii
PENDAHULUAN.....	1
METODE.....	2
2.1 Pencarian Studi Literatur.....	2
2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi.....	2
2.3 Asesmen Risiko Bias.....	2
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	3
3.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur.....	3
3.2 Hasil Asesmen Risiko Bias.....	3
3.3 Karakteristik Studi Inklusi.....	7
3.4 Pengaruh Pretomanid Terhadap Aktivitas Bakterisid.....	7
3.5 Keamanan Pretomanid Terhadap Pasien Tuberkulosis.....	11
3.6 Mekanisme Aksi Pretomanid Terhadap Bakteri Tuberkulosis.....	11
KESIMPULAN.....	12
SARAN.....	12
DAFTAR PUSTAKA.....	13

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

Gambar 1 Alur Hasil Penyaringan Studi Inklusi dengan Kaidah PRISMA.....	4
Gambar 2 Hasil Asesmen Risiko Bias Studi Inklusi.....	4
Gambar 3 Mekanisme Kerja Pretomanid Terhadap Bakteri MTB.....	11
Tabel 1 Karakteristik studi inklusi.....	5
Tabel 2 Data Aktivitas Bakterisid Studi Inklusi.....	8
Tabel 3 Rincian Data Keamanan Intervensi Studi Inklusi.....	9

PENDAHULUAN

Sekitar 10 juta penduduk di seluruh dunia menderita penyakit tuberkulosis (TB) dan dan 1,5 juta di antaranya meninggal akibat penyakit tersebut (WHO, 2019). WHO telah menetapkan visi dari strategi “*End TB*”, yaitu dunia bebas TB pada tahun 2035 (WHO, 2014). Hambatan utama dalam menyukkseskan strategi ini ialah durasi pengobatan yang lama, kepatuhan pasien yang buruk, peningkatan identifikasi *multidrug-resistant* (MDR) dan *extensively drug-resistant* (XDR) TB (Migliori GB, 2013; Zumla A, 2014, 2013). Regimen oral dengan durasi pengobatan yang lebih singkat, efektif, dan dapat ditoleransi daripada regimen yang telah ada saat ini adalah hal yang sangat diperlukan untuk mengatasi epidemi TB, baik pada *drug-susceptible* TB, MDR-TB serta XDR-TB.

Pada bulan Agustus tahun 2019, US Food and Drug Administration (FDA) menyetujui pretomanid sebagai obat anti TB di bawah *Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs* (LPAD) sebagai bagian dari kombinasi regimen dengan bedaquiline dan linezolid (Nix-TB) untuk mengobati pasien dewasa dengan MDR atau XDR-TB (FDA, 2019). Pretomanid sendiri telah diujicobakan secara *in vitro* melawan strain *Mycobacterium tuberculosis* yang rentan maupun yang resisten terhadap obat TB dan secara *in vivo* pada hewan coba dengan T B (Stover CK, 2000; Tyagi S, 2005).

Persetujuan dari FDA atas bergabungnya pretomanid dalam regimen Nix-TB menjadi sebuah harapan bagi banyak orang dan memberi isyarat selangkah lebih maju. Namun, hal ini juga menjadi kerisauan tersendiri bagi sebagian yang lain karena persetujuan obat ini didasarkan pada uji klinis tanpa kontrol dan *non-randomized* terhadap 109 pasien (Conradie et al., 2020). Hal ini berisiko menurunkan standar pembuktian uji klinis yang dibutuhkan untuk obat TB yang baru. Sehingga, lebih banyak data sangat diperlukan untuk menilai efektifitas dan keamanan dari regimen yang mengandung pretomanid.

Oleh karena itu, kami membuat sebuah kajian sistematis/*systematic review* menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *cochrane guideline for systematic*

review terhadap studi yang menilai efektivitas dan keamanan pretomanid sebagai intervensi dalam pengobatan pasien tuberkulosis.

METODE

Kajian sistematis ini dibuat dengan melakukan pencarian studi dari berbagai sumber jurnal valid seperti PubMed, NIH Clinical Trial, dan *Directory of Open Access Journal* (DOAJ) menggunakan kata kunci “Tuberculosis” AND “Pretomanid” mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement* (PRISMA).

Kriteria dan Penyaringan Studi

Studi yang memenuhi syarat untuk diinklusi ke dalam kajian sistematis ini apabila memenuhi kriteria berikut: 1) *Randomized controlled trials* (RCTs), dan *cohort studies* pada manusia; 2) Pasien TB/MDR-TB/XDR-TB yang mendapatkan pengobatan pretomanid; 3) Luaran studi berupa laporan efektivitas dan keamanan (*adverse events*) terhadap intervensi yang diberikan serta tanpa menggunakan limitasi bahasa dan tahun publikasi. Kriteria eksklusi berupa studi dengan kasus kurang dari 3, duplikat, studi pada hewan/in vitro dan *review*. Sebagai langkah awal, akan dilakukan penyaringan judul dan abstrak studi, studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi. Studi yang sesuai dengan kriteria akan masuk ke tahap penyaringan teks secara penuh sehingga akan tersaring beberapa studi yang akan digunakan pada tahap kajian sistematis berupa *qualitative synthesis*.

Asesmen Risiko Bias

Penilaian dilakukan dengan menggunakan *risk of bias* (RoB) *tool* yang direkomendasikan dalam *Cochrane Reviewer’s Handbook v5.0.1* untuk mengevaluasi risiko bias dan kualitas dari berbagai studi. Tiap studi RCT yang diinklusi akan dinilai beberapa aspek risiko bias antara lain: 1) *Random sequence generation*; 2) *Allocation concealment*; 3) *Blinding of participants and personnel*; 4) *Blinding of outcome assessment*; 5) *Incomplete outcome data*; 6) *Selective reporting*; 7) *Other bias*. Hasil dari asesmen tiap aspek berupa risiko bias tinggi,

rendah, atau tidak jelas. Kemudian hasil dari seluruh asesmen akan disajikan dalam bentuk ringkasan dan grafik.

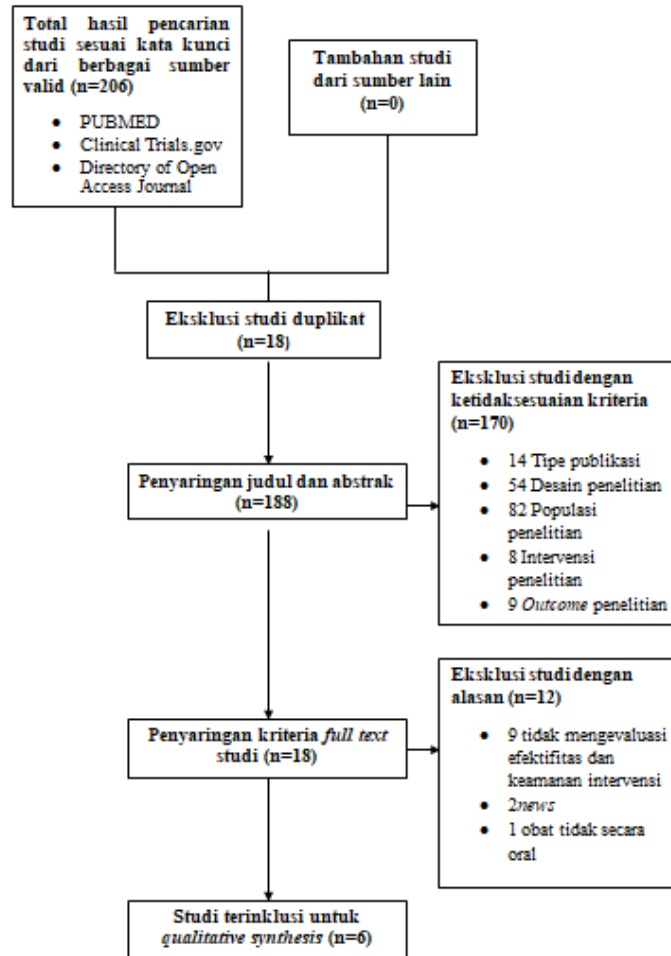
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penyaringan Studi

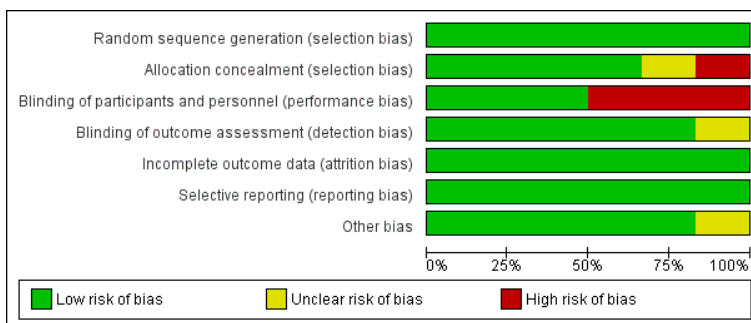
Pencarian studi menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan memberikan hasil 206 studi. Setelah melakukan eksklusi studi duplikat (n=18), didapatkan 188 studi. Penyaringan selanjutnya dilakukan dengan membaca judul dan abstrak dari seluruh studi yang mengeksklusi 170 studi. Setelah melakukan *review* secara *full article* pada 18 studi tersisa, sebanyak 12 studi dieksklusi dengan alasan 1) studi tidak mengevaluasi efektifitas dan keamanan intervensi yang diberikan (Bashiri et al., 2008; Chaudhari and Pahelkar, 2019; Choi et al., 2001; Gotham et al., 2017; Jarrad et al., 2018; Li et al., 2008; Mohamed et al., 2016; Purwantini and Mukhopadhyay, 2013; Wallis et al., 2012); 2) studi berupa *news* (Kmietowicz, 2012; Mushtaq, 2019); 3) studi menggunakan intervensi obat tidak secara oral (Momin et al., 2017). Akhirnya diperoleh 6 studi inklusi untuk selanjutnya dilakukan *qualitative synthesis* (Dawson et al., 2015; Andreas H Diacon et al., 2012; Andreas H. Diacon et al., 2012; Diacon et al., 2015, 2010; Tweed et al., 2019) (**Gambar 1**).

Asesmen Risiko Bias Studi Inklusi

Secara keseluruhan, studi inklusi memiliki risiko bias yang rendah. Namun, terdapat empat studi (Dawson et al., 2015; Andreas H. Diacon et al., 2012; Diacon et al., 2015; Tweed et al., 2019) yang memiliki risiko bias tinggi pada salah satu dari enam kategori penilaian risiko bias. Tiga studi (Dawson et al., 2015; Diacon et al., 2015; Tweed et al., 2019) memiliki risiko bias yang tinggi pada kategori *blinding of participants and personnel* karena partisipan dalam studi tersebut mengetahui intervensi yang diberikan dan satu studi (Andreas H. Diacon et al., 2012) memiliki risiko bias yang tinggi pada kategori *allocation concealment* karena pembagian kelompok intervensi dan kontrol tidak dilakukan secara acak (**Gambar 2**).



Gambar 1. Alur Hasil Penyaringan Studi Inklusi dengan Kaidah PRISMA.



Gambar 2. Hasil Asesmen Risiko Bias Studi Inklusi.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dawson 2015	+	+	-	+	+	+	+
Diacon 2010	+	+	+	+	+	+	+
Diacon 2012 (1)	+	+	+	+	+	+	+
Diacon 2012 (2)	+	-	+	?	+	+	+
Diacon 2015	+	?	-	+	+	+	+
Tweed 2019	+	+	-	+	+	+	?

Studi	Desain Studi	Tempat	Waktu	Usia	Intervensi	Kontrol	Durasi Pengujian	Jumlah Partisipan			Luaran
								Intensi	Kontrol	Total	
Diacon 2010	RCT	Afrika Selatan	NR	18-64	PA-824 200 mg	Standar (INH, RIF, PZA, EMB)	14 hari	13	8	21	AB, AE
Diacon 2012	RCT	Afrika Selatan	2010-2011	18-65	PA-824 200 mg a day + pyrazinamide 25 mg/kg (range 20–30 mg/kg) bodyweight a day	Bedaquiline 400 mg a day + pyrazinamide 25 mg/kg bodyweight (range 20–30 mg/kg) a day	14 hari	15	15	29	AB, AE
Diacon 2012	RCT	Afrika Selatan	NR	18-64	PA-824 200 mg/day	Standar (INH, RIF, PZA, EMB)	14 hari	16	8	24	AB, AE
Diacon 2015	RCT	Afrika Selatan	2012-2013	18-64	B-Pa-Z (Bedaquiline 400 mg on Day 1, 300 mg on day 2, 200 mg on Days 3–14; pretomanid 200 mg; pyrazinamide 1,500 mg)	B-Z-C (Bedaquiline 400 mg on Day 1, 300 mg on Day 2, 200 mg on Days 3–14; pyrazinamide 1,500 mg; clofazimine 300 mg on Days 1–3, 100 mg on Days 4–14.)	14 hari	15	15	30	AB, AE
Daws	RCT	Afrika	2012-	18-64	Moxifloxacin, 200 mg	Moxifloxacin, 100 mg	56 hari	62	60	122	AB,

on 2015		Selatan dan Tanzania	2013		pretomanid, and pyrazinamide	pretomanid, and pyrazinamide					AE
Twee d 2019	RCT	Afrika Selatan, Tanzania, Uganda	2014- 2015	>18 tahun	pretomanid (oral 200 mg daily) and pyrazinamide (oral 1500 mg daily), bedaquiline 200 mg daily (B200PaZ)	Standar (INH, RIF, PZA, EMB)	56 hari	60	61 - -59	121	TTP, AE

Tabel 1. Rincian Tabel Koleksi Data.

Keterangan: RCT : Randomized Controlled Trial; NR : Not Reported; AB : Aktivitas Bakterisid; AE: Adverse Event; TTP: Time to Positive Signal

Karakteristik Studi Inklusi

Seluruh studi inklusi menggunakan desain studi *randomized controlled trials* (RCTs). Total populasi seluruh studi adalah 348 pasien tuberkulosis yang terbagi dalam kelompok intervensi sebanyak 181 sampel dan kelompok kontrol sebanyak 167 sampel. Besar populasi yang digunakan setiap studi bervariasi, mulai dari 8 hingga 62 pasien. Pengobatan yang diberikan pada kelompok intervensi berupa pretomanid atau regimen obat yang mengandung pretomanid, sedangkan pada kelompok kontrol diberikan obat tanpa pretomanid. Setiap studi inklusi melaporkan efektivitas intervensi yang diberikan melalui hasil aktifitas bakterisid (Dawson et al., 2015; Andreas H Diacon et al., 2012; Andreas H. Diacon et al., 2012; Diacon et al., 2015, 2010) dan perubahan *time to positive signal* (TTP) (Tweed et al., 2019) serta keamanan obat dengan melihat *adverse event* yang muncul (**Tabel 1**).

Pengaruh Pretomanid Terhadap Aktivitas Bakterisid

Aktivitas bakterisid didefinisikan sebagai penurunan *colony forming units* (CFUs) bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada sputum pasien TB paru yang memiliki hasil *smear* positif dalam merespon obat yang diberikan (Dawson et al., 2015). Aktivitas bakterisid diukur berdasarkan besar rata-rata penurunan harian CFU bakteri *M. tuberculosis* (MTB) per ml. Dua studi (Andreas H. Diacon et al., 2012; Diacon et al., 2010) inklusi yang membandingkan efek aktifitas bakterisid selama 14 hari dengan pemberian pretomanid 200 mg dan obat anti tuberkulosis (OAT) standar menunjukkan hasil yang lebih baik pada pemberian OAT standar. Namun, hal ini menunjukkan efek simplifikasi pengobatan tuberkulosis dengan hasil yang cukup imbang. Tiga studi (Dawson et al., 2015; Andreas H Diacon et al., 2012; Diacon et al., 2015) lainnya menunjukkan aktifitas bakterisid yang lebih baik dengan hadirnya pretomanid dalam regimen pengobatan TB (selama 14 hari) (Andreas H Diacon et al., 2012; Diacon et al., 2015) serta dengan dosis 200 mg dibandingkan 100 mg (selama 56 hari) (Dawson et al., 2015) (**Tabel 2**).

Studi	Intervensi (hari)	Aktivitas bakterisid (log ₁₀ /mL sputum)	
		Kelompok Intervensi (SD)	Kelompok kontrol (SD)
Diacon 2010	PA vs HRZE (0-14)	0,106 (0,049)	0,148 (0,055)
Diacon 2012	PA-Z vs B-Z (0-14)	0,154 (0,040)	0,131 (0,102)
Diacon 2012	PA vs HRZE (0-14)	0,112 (0,07)	0,177 (0,042)
Diacon 2015	B-Pa-Z vs B-Z-C (0-14)	0,167 (0,075-0,257)	0,124 (0,035-0,214)
Dawson 2015	M-PA200-Z vs M-PA100-Z (0-56)	0,155 (0,133-0,178)	0,133 (0,109-0,155)

Tabel 2. Data Aktivitas Bakterisid Studi Inklusi.

Selain aktivitas bakterisid, efektivitas obat juga diukur berdasar *time to culture positivity* (TTP) pada medium cair pada sebuah studi inklusi (Tweed et al., 2019) yang menunjukkan hasil lebih baik pada regimen obat pretomanid, pirazinamid dan bedaquiline (5,17%) dibandingkan regimen OAT standar (4,04%).

Faktor	Diacon 2010		Diacon 2012		Diacon 2012		Diacon 2015		Dawson 2015		Tweed 2019	
	PA	HRZE	PA-Z	B-Z	PA	HRZE	B-Pa-Z	B-Z-C	M-PA200-Z	M-PA100-Z	B-200Pa-Z	HRZE
Partisipan	13	8	15	15	16	8	15	15	62	60	60	61
Meninggal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Intervensi yang Selesai	13/13	8/8	14/15	15/15	14/16	8/8	14/15	14/15	62/62	60/60	56/60	59/61
Total AE	7%	25 %	3 (20%)	2 (13%)	44%	50%	4 (26%)	4 (26%)	57 (87%)	52 (57%)	NR	NR
AE berat	1 (hemoptisis)	1 (hemoptisis)			1 (pneumonia)		2 (ALT dan 4)	1 (Creatin Kinase grade 3)				1
Mayoritas AE	NR	NR	Kerusakan kulit atau subkutan,	Sakit kepala, ALT dan AST meningkat	Kerusakan kulit atau subkutan (25%)	Kerusakan kulit atau subkutan, (25%)	Sakit kepala, gastrointestinal (abdomi	Sakit kepala, QT interval memanjang	Hiperurikemia (27%), mual (13%),	Hiperurikemia (28%), mual (23%),	Peningkatan enzim hati ALT	Peningkatan enzim hati ALT

peningk atan ALT	at	nal tenderne ss), ALT meningk at	ang, ALT meningk ta	muntah (11%)	muntah (12%)	atau AST ≥5 × ULN (7%)	atau AST ≥5 × ULN (5%)
------------------------	----	--	------------------------------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---------------------------------

Tabel 3. Rincian Data Keamanan Intervensi Studi Inklusi.

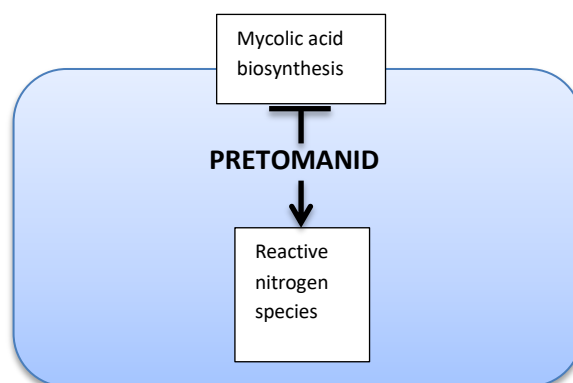
Keterangan : AE: Adverse Event; NR: Not Reported; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartate Aminotransferase; ULN: Upper Limit of Normal.

Keamanan Pretomanid Terhadap Pasien Tuberkulosis

Kebanyakan *adverse event* (AE) yang dilaporkan berupa efek yang ringan hingga sedang seperti kerusakan pada kulit/subkutan, sakit kepala, nyeri perut, hiperurisemia, mual, muntah serta peningkatan enzim hati ALT/AST. Terdapat empat studi (Andreas H. Diacon et al., 2012; Diacon et al., 2015, 2010; Tweed et al., 2019) yang melaporkan AE berat dengan kondisi hemoptisis, pneumonia, dan peningkatan enzim hati ALT *grade* 4. Satu studi (Tweed et al., 2019) juga melaporkan partisipan yang meninggal selama pengobatan, namun penyebab meninggal dilaporkan akibat pneumothorax dan dianggap tidak memiliki kaitan dengan pengobatan yang diberikan. Secara umum, semua studi inklusi menyimpulkan bahwa penggunaan pretomanid terhadap pasien TB paru aman dan dapat ditoleransi pada dosis 200 mg/hari (**Tabel 3**).

Mekanisme Aksi Pretomanid Terhadap Bakteri Tuberkulosis

Pretomanid (sebelumnya dikenal sebagai PA-824) adalah molekul nitroimidazol bisiklik dengan mekanisme aksi ganda terhadap bakteri MTB, yaitu memblokir sintesis dinding sel bakteri (seperti isoniazid), dan dalam kondisi anaerobik melepaskan nitrat oksida intraseluler yang menyebabkan keracunan pernapasan pada sel bakteri (seperti sianida)(Clain and Escalante, 2016) (**Gambar 3**).



Gambar 3. Mekanisme Kerja Pretomanid Terhadap Bakteri MTB.