

## Gambaran Terapi dan Luaran Klinik Bedaquiline Pada Pasien MDR TB di RSUP Dr Kariadi Semarang

*Overview of Therapy and Clinical Outcomes of Bedaquiline in MDR TB patient in Dr Kariadi Central General Hospital Semarang*

**Niken Puspitasari<sup>1</sup>, Ika Puspitasari<sup>2\*</sup>, Titik Nuryastuti<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Mahasiswa Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Rumah Sakit Akademik, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Ika Puspita Sari: Email: ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 09-09-2022

Revised: 11-11-2022

Accepted: 11-11-2022

### ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi penyebab kematian terbanyak di dunia. Bedaquiline adalah antimikroba baru yang mempunyai aktivitas spesifik melawan *Mycobacterium tuberculosis*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran terapi dan luaran klinik Bedaquiline pada pasien MDR TB di RSUP Dr Kariadi Semarang. Subyek penelitian yaitu pasien MDR TB di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2017 sampai dengan 31 Juli 2021. Analisis data dilakukan secara deskriptif menggunakan metode univariat meliputi data karakteristik subyek, gambaran penggunaan obat, luaran klinik pasien. Terdapat 125 pasien MDR TB yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Rata-rata usia pasien 46,6 tahun  $\pm$  13,1 tahun; 57,6% merupakan laki-laki; 53,6% berpendidikan SMA; 67,2% pasien mempunyai pekerjaan; 8,2% pasien berstatus menikah; dan 88,0% pasien mempunyai IMT normal. Jenis obat tuberkulosis yang paling banyak digunakan bersamaan dalam regimen mengandung Bedaquiline yaitu Clofazimin (87,2%), Cycloserin dan Ethambutol (82,4%), Pyrazinamid (80,8%), Isoniazid (69,6%), Ethionamid (65,6%), Levofloxacin (64,8%) dan Linezolid (48,8%). Pasien mengalami konversi kultur sputum rata-rata 52,2 hari dengan SD 42 hari. Tingkat keberhasilan terapi mencapai 74,4% (pasien sembuh 73,6% dan pengobatan lengkap 0,8%). Pasien yang meninggal dunia sebanyak 18 pasien (14,4%); putus berobat 8 pasien (6,4%); dan gagal pengobatan 6 pasien (4,8%).

**Kata Kunci:** Bedaquiline; Luaran Klinik; MDR TB

### ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that causes the most death in the world. Bedaquiline is a new antimicrobial which has specific activity against *Mycobacterium tuberculosis*. The purpose of this study was to determine the description of the therapy and clinical outcome of Bedaquiline in MDR TB patients at Dr Kariadi Hospital Semarang. The research subjects were MDR TB patients at Dr. RSUP. Kariadi Semarang for the period January 1, 2017 to July 31, 2021. Data analysis was carried out descriptively using the invert method including data on subject characteristics, description of drug use, and patient clinical outcomes. There were 125 MDR TB patients who met the inclusion and exclusion criteria. The mean age of the patients was 46.6 years  $\pm$  13.1 years; 57.6% were male; 53.6% have a high school education; 67.2% of patients had a job; 8.2% of patients were married; and 88.0% of patients had a normal BMI. The most common types of tuberculosis drugs used concurrently in the regimen containing Bedaquiline were Clofazimin (87.2%), Cycloserin and Ethambutol (82.4%), Pyrazinamide (80.8%), Isoniazid (69.6%), Ethionamide (65 .6%), Levofloxacin (64.8%) and Linezolid (48.8%). Patients experienced an average sputum culture conversion of 52.2 days with SD of 42 days. The success rate of therapy reached 74.4% (patients recovered 73.6% and complete treatment was 0.8%). Patients who died were 18 patients (14.4%); dropped out of treatment 8 patients (6.4%); and failed treatment in 6 patients (4.8%).

**Keyword:** Bedaquiline; Clinical Outcomes; MDR TB

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. WHO menyatakan bahwa sejak 2015 TB telah melampaui HIV/AIDS sebagai penyakit infeksi terbanyak penyebab kematian di dunia, dan hampir 2/3 populasi dunia (2,5 milyar orang) telah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*<sup>1</sup>. TB paling banyak ditemukan di negara Asia Tenggara dengan persentase sebesar 44% dari seluruh dunia. Indonesia merupakan negara dengan beban TB terbesar kedua setelah India dengan kenaikan jumlah kasus baru sebesar 69% dari 331.703 di tahun 2015 menjadi 562.049 orang di tahun 2019. Sebanyak 2,4% dari kasus baru tersebut merupakan kasus baru MDR TB<sup>2</sup>. Di provinsi Jawa Tengah terdapat kenaikan jumlah kasus MDR TB dari 518 pasien di tahun 2018 menjadi 1085 pasien di tahun 2019. Kota Semarang menduduki peringkat ketiga se-Jawa Tengah dengan 78 kasus baru MDR TB yang terdata di tahun 2019<sup>3</sup>.

Rekomendasi terapi untuk TB adalah terapi selama 6 bulan dengan paduan berisi Isoniazid, Rifampisin, Etambutol, dan Pirasinamid. Terapi untuk MDR TB lebih panjang dan memerlukan obat yang lebih mahal<sup>2</sup>. Bedaquiline adalah antimikroba baru golongan *diarylquinoline* yang mempunyai aktivitas spesifik melawan *Mycobacterium tuberculosis* dan beberapa *Mycobacteria* non tuberculosis<sup>4</sup>. Penggunaan Bedaquiline telah disetujui oleh FDA sebagai terapi MDR TB dewasa pada akhir tahun 2012<sup>5</sup>. Peraturan Menteri Kesehatan RI no. 67 tahun 2016 menyebutkan Bedaquiline dikelompokkan sebagai obat baru Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini kedua golongan D2. Namun, saat itu jumlah dan pemakaiannya masih terbatas untuk uji pendahuluan<sup>6</sup>. Bedaquiline mulai disosialisasikan untuk digunakan sebagai salah satu pilihan obat dalam paduan obat MDR TB individual pada pertemuan evaluasi Short Therapy Regimen di Jakarta tahun 2018.

Bedaquiline memiliki potensi besar untuk pengobatan MDR TB karena sifat bakterisidanya. Beberapa penelitian telah mengkaji efektivitas regimen yang mengandung Bedaquiline pada pasien dengan MDR TB. Sebuah studi multisenter yang menganalisis 428 pasien MDR TB yang menerima paduan terapi berisi Bedaquiline menunjukkan tingkat keberhasilan pengobatan sebesar 71,3% (pasien sembuh 62,4% dan pengobatan lengkap 8,9%)<sup>7</sup>. Penelitian terhadap pasien MDR TB yang diobati Bedaquiline di Prancis, Georgia, Armenia, Afrika Selatan dan penelitian multinasional menunjukkan tingkat konversi kultur menjadi negatif dalam 6 bulan sebesar 78% dan tingkat keberhasilan pengobatan sebesar 65,8%<sup>8</sup>. Mase dkk., (2020) melakukan studi *case-series* secara *retrospective* pada pasien MDR TB yang diobati Bedaquiline dari September 2012 hingga Agustus 2016 di Amerika Serikat. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua pasien (14 pasien) mencapai konversi kultur sputum dalam waktu rata-rata 71 hari, 86% pasien menyelesaikan terapi dan 7% pasien dipindahkan keluar negeri<sup>9</sup>. Sebuah review sistematis dan meta analisis dari delapan studi (2 studi *randomized control* dan enam studi *cohort*) menemukan tingkat konversi kultur yang lebih tinggi pada kelompok Bedaquiline daripada kelompok kontrol<sup>10</sup>. Sebuah studi *cohort* di Belarus menunjukkan bahwa regimen yang berisi Bedaquiline memiliki efektivitas tinggi dan profil keamanan yang dapat diterima pasien MDR TB dan XDR TB yang terlihat dari luaran terapi yang baik dan konversi kultur yang lebih cepat dibandingkan dengan paduan standar tanpa Bedaquiline<sup>11</sup>.

Berdasarkan uraian yang telah disampaikan, perlu diketahui tingkat efektivitas Bedaquiline pada penduduk Indonesia yang merupakan negara dengan beban TB terbesar kedua di dunia, khususnya pasien RSUP dr. Kariadi Semarang. RSUP dr. Kariadi Semarang adalah rumah sakit tipe A dan rumah sakit rujukan pasien MDR TB pertama di Semarang<sup>3</sup>. Oleh karena itu, RSUP dr Kariadi memiliki pasien MDR TB terbanyak di Semarang. Penelitian ini dilakukan sebagai upaya meningkatkan kualitas pelayanan rumah sakit dengan mengetahui lebih dekat gambaran luaran terapi Bedaquiline pada pasien MDR TB di RSUP dr. Kariadi Semarang.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini telah mendapatkan ijin kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang No. 1024/EC/KEPK-RSDK/2022. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling* pada bulan Maret-Mei 2022 dan diperoleh jumlah sampel sebanyak 125 pasien.

Data diambil secara retrospektif dari rekam medik pasien periode 1 Januari 2017 sampai dengan 31 Juli 2021 di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosa MDR TB yang dipastikan dengan TCM dan atau LPA, pasien yang mendapat terapi

obat Bedaquiline, dan pasien yang dilakukan pemeriksaan EKG, mikroskopis dan elektrolit setiap bulan selama 6 bulan. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien MDR TB *on treatment*, pasien MDR TB ekstra paru, dan data rekam medis yang tidak lengkap.

Data yang digunakan berupa usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, status pernikahan, IMT, status DM, riwayat terapi TB, status HIV, profil resistensi, masa konversi sputum, hasil akhir terapi, durasi terapi, gambaran penggunaan obat TB. Analisis deskriptif digunakan untuk memperoleh gambaran distribusi frekuensi dari variabel yang diteliti disajikan dalam bentuk tabel dan persentase. Hasil analisis data ini berupa gambaran karakteristik pasien dan gambaran luaran terapi Bedaquiline.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Umum

Terdapat 125 pasien yang terkonfirmasi MDR TB dan menggunakan paduan terapi berisi Bedaquiline pada periode 1 Januari 2017-31 Juli 2021. Karakteristik umum subyek penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, status pernikahan, dan IMT dan ditampilkan pada tabel I.

Jumlah pasien terbanyak adalah pasien usia 45-64 tahun yaitu sebanyak 62 pasien (49,6%). Variabel usia berhubungan dengan tingkat keberhasilan terapi MDR TB<sup>12</sup>. Semakin tua usia pasien maka semakin tinggi kemungkinan putus berobat/meninggal/gagal<sup>13</sup>. Hal ini didukung dengan data pasien usia  $\geq 65$  tahun dengan pengobatan putus berobat/meninggal/gagal lebih banyak dibandingkan pasien sembuh yaitu 5 pasien (15,7%). Peningkatan usia pasien dapat meningkatkan ketidakpatuhan minum obat. Hal ini dapat disebabkan karena usia tua membutuhkan dukungan tambahan untuk mendapatkan terapi. Kondisi lanjut usia menyebabkan terbatasnya kemampuan pasien untuk datang dan mendapatkan obat di fasilitas kesehatan secara rutin.

Pasien MDR TB dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibanding perempuan ( $n=72$ ; 57,6%). Jumlah pasien laki-laki yang sembuh/lengkap juga lebih banyak daripada pasien perempuan yaitu 61;3%. Tidak ada perbedaan signifikan secara statistik antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap tingkat keberhasilan terapi MDR TB<sup>13</sup>. Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien perempuan cenderung harus meminta izin dari suami mereka untuk datang ke fasilitas kesehatan untuk mendapatkan terapi MDR TB sehingga membuat angka keberhasilan terapi MDR TB perempuan lebih kecil<sup>14</sup>.

Tingkat pendidikan pasien paling banyak dalam penelitian ini adalah SMA ( $n=67$ ; 53,6%). Tingkat pendidikan dapat meningkatkan angka keberhasilan terapi MDR TB<sup>13</sup>. Penelitian lain menunjukkan adanya hubungan antara tingkat pendidikan dengan kepatuhan terapi yang dapat meningkatkan keberhasilan terapi TB<sup>15</sup>.

Jumlah pasien MDR TB yang bekerja sebanyak 84 orang (67,2%) lebih banyak dibanding pasien MDR TB yang tidak bekerja. Penelitian sebelumnya menunjukkan tingkat keberhasilan terapi rendah pada pasien yang tidak bekerja<sup>16</sup>. Sedangkan penelitian Kuchukhidze dkk., (2014) menunjukkan tidak ada hubungan antara pasien bekerja dan tidak bekerja<sup>17</sup>.

Pada penelitian ini sebanyak 104 pasien (83,2%) merupakan pasien menikah. Tidak ada hubungan antara status pernikahan dengan keberhasilan terapi MDR TB<sup>13</sup>. Hal ini juga didukung oleh penelitian Kuchukhidze dkk., (2014) yang menunjukkan tidak adanya hubungan antara status pernikahan dengan jumlah kasus putus berobat pasien TB<sup>17</sup>.

Sebanyak 110 pasien (88,0%) dalam penelitian ini mempunyai IMT normal. Keberhasilan terapi MDR TB dapat dilihat dari peningkatan berat badan untuk pasien *underweight*. Namun, menurut penelitian Tupasi dkk., (2016) tidak ada hubungan antara status nutrisi pasien dengan kemungkinan pasien putus berobat<sup>18</sup>. Hal ini didukung oleh penelitian Widyasrini dkk., (2017) yang menunjukkan tidak adanya hubungan status nutrisi dengan keberhasilan terapi MDR TB<sup>13</sup>. Sebuah penelitian menemukan bahwa berat badan yang stabil atau bahkan menurun pada pasien MDR TB dapat menjadi suatu tanda bahwa respon pengobatan kurang baik. Terdapat hubungan antara peningkatan IMT dan konversi kultur sputum yang lebih cepat, sehingga pengukuran berat badan rutin dapat menjadi prediktor respon terapi MDR TB<sup>19</sup>. Pada penelitian ini terdapat pasien *underweight* ( $n=8$ ; 6,4%) dan *overweight* ( $n=7$ ; 5,6%) dengan tingkat keberhasilan terapi lebih besar

**Tabel I. Karakteristik Umum pasien MDR TB yang menggunakan Bedaquiline di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2017 – 31 Juli 2021**

Karakteristik	Jumlah n (%) (N=125)	Sembuh/ Lengkap (N=93)	Putus berobat/ meninggal/ gagal (N=32)
<b>Usia (Mean ± SD)</b>	46,6 ± 13,1 tahun		
15-44 tahun	54 (43,2)	41 (44,1)	13 (40,6)
45-64 tahun	62 (49,6)	48 (51,6)	14 (43,7)
≥ 65 tahun	9 (7,2)	4 (4,3)	5 (15,7)
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	72 (57,6)	57 (61,3)	15 (46,9)
Perempuan	53 (42,4)	36 (38,7)	17 (53,1)
<b>Pendidikan</b>			
SD	19 (15,2)	15 (16,1)	4 (12,5)
SMP	25 (20,0)	18 (19,4)	7 (21,9)
SMA	67 (53,6)	47 (50,5)	20 (62,5)
S1	12 (9,6)	11 (11,8)	1 (3,1)
S3	1 (0,8)	1 (1,1)	0
Tidak Sekolah	1 (0,8)	1 (1,1)	0
<b>Pekerjaan</b>			
Bekerja	84 (67,2)	68 (73,1)	16 (50,0)
Tidak bekerja	41 (32,8)	25 (26,9)	16 (50,0)
<b>Status Pernikahan</b>			
Menikah	104 (83,2)	79 (85,0)	25 (78,1)
Belum Menikah	14 (11,2)	12 (12,9)	2 (6,3)
Duda/Janda	7 (5,6)	2 (2,1)	5 (15,6)
<b>IMT</b>			
Normal	110 (88,0)	80 (86,0)	30 (93,8)
<i>Overweight</i>	7 (5,6)	6 (6,5)	1 (3,1)
<i>Underweight</i>	8 (6,4)	7 (7,5)	1 (3,1)

**Tabel II. Penggunaan Obat dalam Paduan Terapi MDR TB di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2017 – 31 Juli 2021**

Penggunaan Obat-Obat TB	Jumlah n	%
Clofazimin	109	87,2
Cycloserin	103	82,4
Etambutol	103	82,4
Pyrazinamid	101	80,8
Isoniazid	87	69,6
Ethionamid	82	65,6
Levofloxacin	81	64,8
Linezolid	61	48,8
Moxifloxacin	51	40,8
Kanamycin	35	28,0
Delamanid	29	23,2
Capreomycin	11	8,8
PAS	6	4,8

pada pasien *underweight* (7,5%). Dosis terapi pasien MDR TB diberikan sesuai dengan pengukuran berat badan pasien.

#### Karakteristik Penggunaan Obat

Karakteristik penggunaan obat dalam paduan terapi MDR TB periode 1 Januari 2017 – 31 Juli 2021 di RSUP Dr. Kariadi Semarang dapat dilihat pada tabel II. Jenis obat tuberculosis yang paling

**Tabel III. Luaran Terapi MDR TB yang Menggunakan Bedaquiline di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2017 – 31 Juli 2021**

<b>Masa Konversi Kultur Sputum (Mean ± SD)</b>	52,2 ± 42 hari
<b>Hasil Akhir Terapi</b>	
Sembuh	92 (73,6)
Meninggal Dunia	18 (14,4)
Putus Berobat	8 (6,4)
Gagal	6 (4,8)
Lengkap	1 (0,8)

banyak digunakan bersamaan dalam regimen mengandung Bedaquiline yaitu Clofazimin (n=109; 87,2%); Cycloserin dan Ethambutol (n=103; 82,4%); Pyrazinamid (n=101; 80,8%); Isoniazid (n=87; 69,6%); Ethionamid (n=82; 65,6%); Levofloxacin (n=81; 64,8%) dan Linezolid (n=61; 48,8%). Diantara obat-obat tersebut, Clofazimine, Levofloxacin, dan Linezolid diketahui dapat menyebabkan pemanjangan interval QT<sup>20-22</sup>.

### Luaran Terapi

Luaran terapi MDR TB yang menggunakan Bedaquiline periode 1 Januari 2017 – 31 Juli 2021 di RSUP Dr. Kariadi Semarang dapat dilihat pada tabel III. Dari 125 pasien MDR TB yang menggunakan Bedaquiline di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2017 – 31 Juli 2021, didapatkan data rata-rata masa konversi kultur sputum 52,2 hari dengan SD 42 hari. Dari 125 pasien tersebut, tingkat keberhasilan terapi mencapai 74,4% (sembuh 73,6% dan pengobatan lengkap 0,8%), meninggal dunia 18 pasien (14,4%), putus berobat 8 pasien (6,4%), dan gagal pengobatan 6 pasien (4,8%).

Sebuah penelitian multisenter menyebutkan masa konversi kultur sputum 80,5% pasien MDR TB dengan regimen berisi Bedaquiline mencapai 90 hari dengan tingkat keberhasilan terapi yaitu 71,3% (sembuh 62,4% dan pengobatan lengkap 8,9%); 13,4% meninggal dunia; 7,3% putus berobat; dan 7,7% gagal pengobatan<sup>7</sup>.

Penelitian *cohort* pada pasien MDR TB atau XDR TB di Belarus periode tahun 2015-2016 menyebutkan tingkat keberhasilan terapi pasien yang menggunakan Bedaquiline sebesar 92,2% (81,0% pasien sembuh dan 11,2% pengobatan lengkap); 2,2% meninggal dunia; 1,7% gagal pengobatan serta 3,9% tidak dievaluasi. Konversi kultur sputum pada bulan keenam terjadi pada 87,4% pasien dengan regimen berisi Bedaquiline dan 60,7% pasien dengan regimen standar<sup>11</sup>.

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil yang sudah dijabarkan di atas dapat diketahui bahwa pada pasien MDR TB RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan paduan terapi berisi Bedaquiline periode 1 Januari 2017-31 Juli 2021, mengalami konversi kultur sputum rata-rata 52,2 hari dengan SD 42 hari. Tingkat keberhasilan terapi mencapai 74,4% (sembuh 73,6% dan pengobatan lengkap 0,8%). Pasien yang meninggal dunia 18 pasien (14,4%), putus berobat 8 pasien (6,4%), dan gagal pengobatan 6 pasien (4,8%).

### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penelitian ini, khususnya kepada pihak RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan ijin penelitian dan membantu peneliti dalam proses pengambilan data penelitian.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Cameron LH, Starke JR. Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Vol 242. 21st ed. Elsevier; 2020:1565-1582. Accessed September 13, 2021. <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.ugm.ac.id/#!/content/book/3-s2.0-B978032352950100242X>
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. World Health Organization; 2020:32.

3. Dinkes Provinsi Jawa Tengah. *Buku Saku Kesehatan Tahun 2019*. Dinkes Provinsi Jawa Tengah; 2020.
4. Palomino JC, Martin A. TMC207 becomes bedaquiline, a new anti-TB drug. *Future Microbiol.* 2013;8(9):1071-1080.
5. Cox E, Laessig K. FDA Approval of Bedaquiline — The Benefit–Risk Balance for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371(8):689-691.
6. Kementerian Kesehatan RI. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis*. Kemenkes RI; 2016.
7. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1700387.
8. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):11.
9. Mase S, Chorba T, Parks S, et al. Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71(4):1010-1016.
10. Wang MG, Wu SQ, He JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):970.
11. Zhurkin D, Gupta RK, Gadoev J, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens among adults with multidrug- or extensively drug-resistant pulmonary TB in Belarus: a nationwide cohort study. 2019;5(4):9.
12. Anderson LF, Tamne S, Watson JP, et al. Treatment outcome of multi-drug resistant tuberculosis in the United Kingdom: retrospective-prospective cohort study from 2004 to 2007. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(40):20601.
13. Widyasrini ER, Masters Program in Family Medicine, Sebelas Maret University, Probandari AN, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, - R, Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Dr. Moewardi, Surakarta. Factors Affecting the Success of Multi Drug Resistance (MDR-TB) Tuberculosis Treatment in Residential Surakarta. *J Epidemiol Public Health.* 2017;02(01):45-57.
14. Ibrahim LM, Hadejia IS, Nguku P, et al. Factors associated with interruption of treatment among Pulmonary Tuberculosis patients in Plateau State, Nigeria. 2011. *Pan Afr Med J.* 2014;17:78.
15. Kondoy PPH, Rombot DV, Palandeng HMF, Pakasi TA. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Berobat Pasien Tuberkulosis Paru di Lima Puskesmas di Kota Manado. *J Kedokt KOMUNITAS DAN Trop.* 2014;2(1). Accessed August 2, 2022. <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/JKKT/article/view/4038>
16. Aibana O, Bachmaha M, Krasiuk V, et al. Risk factors for poor multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Kyiv Oblast, Ukraine. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):129.
17. Kuchukhidze G, Kumar AMV, de Colombani P, et al. Risk factors associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients in Georgia. *Public Health Action.* 2014;4(Suppl 2):S41-S46.
18. Tupasi TE, Garfin AMCG, Kurbatova EV, et al. Factors Associated with Loss to Follow-up during Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis, the Philippines, 2012–2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(3):491-502.
19. Diallo A, Diallo BD, Camara LM, et al. Different profiles of body mass index variation among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020;20:315.
20. Wallis RS. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1526-1527.
21. Kervezee L, Gotta V, Stevens J, et al. Levofloxacin-Induced QTc Prolongation Depends on the Time of Drug Administration. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2016;5(9):466-474.
22. Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2019;16(7):1018-1022.