

BEDAQUILINE SEBAGAI TATALAKSANA MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR- TB): SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS

Belva Bhadranyta Buana,¹ Vanessa Essianda,¹ Muhammad Abdurrosyid,¹
Abiyyu Didar Haq²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram,
Mataram

²Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram,
Mataram

Korespondensi:

Belva Bhadranyta Buana

Email Korespondensi:

belvabuana@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 23 – 11 – 2022

Selesai revisi: 07 – 02 – 2023

DOI :

10.53366/jimki.v10i2.554

ABSTRAK

Pendahuluan: MDR-TB adalah TBC yang resisten terhadap sekurang-kurangnya 2 jenis obat lini pertama anti-tuberkulosis yaitu isoniazid dan rifampisin. Pengobatannya memerlukan durasi yang lebih lama dan disertai dengan adanya efek samping yang lebih buruk, biaya yang lebih tinggi, serta kendala logistic. *Bedaquiline* (BDQ) merupakan senyawa *diarylquinoline* yang berefek positif pada waktu dan kultur konversi. Meta analisis ini bertujuan untuk menilai efek pemberian BDQ pada pasien TB MDR serta aspek terkait lainnya.

Metode: Kajian sistematik dilakukan mengikuti kaidah PRISMA dengan menggunakan pusat data daring yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Cochrane*. Studi yang menilai efek dari BDQ pada pasien TB MDR serta sesuai dengan kriteria inklusi dilibatkan dalam kajian sistematik ini. Risiko bias dari setiap studi inklusi dinilai menggunakan kriteria CONSORT, TREND dan STROBE. Meta-analisis dengan metode *fixed-effects* selanjutnya dilakukan untuk mendapatkan *Mean Difference* (MD) gabungan dari seluruh studi inklusi beserta 95% *Confidence Interval* (CI).

Hasil: 17 studi yang melibatkan 2454 pasien dilibatkan dalam kajian sistematik ini. Ditemukan bahwa pemberian BDQ pada pasien MDR-TB mampu meningkatkan kemungkinan terjadinya kultur konversi menjadi negatif dengan RR sebesar 1.39 (95% CI= 1,26-1,53 ; $I^2 = 29\%$; $p < 0,00001$), serta menurunkan kemungkinan kambuh dengan RR sebesar 0.40 (95% CI= 0,21-0,75 ; $I^2 = 0\%$; $p = 0,004$) secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Serta mampu menurunkan angka kematian akibat TB MDR.

Kesimpulan: Pemberian BDQ menunjukkan efek positif terhadap kemungkinan kultur konversi lebih dini, mencegah kemungkinan kambuh dan kematian pada pasien MDR-TB.

Kata Kunci: MDR-TB, Bedaquiline, Konversi Kultur, Kekambuhan, Kematian

BEDAQUILINE SEBAGAI TATALAKSANA MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR- TB): SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS

ABSTRACT

Background: MDR TB is TB that is resistant to at least 2 types of first-line anti-tuberculosis drugs, namely isoniazid and rifampicin. Treatment requires a longer duration and is accompanied by worse side effects, high costs, and logistical constraints. Bedaquiline (BDQ) is a diarylquinoline compound which exhibits earlier culture conversion and minimal side effects, compared to other MDR TB drugs, making it possible to eliminate adherence problems in MDR TB patients. This meta-analysis aims to assess the effect of BDQ administration on MDR TB patients and other related aspects.

Methods: Systematic studies were carried out following the PRISMA rules using online databases, namely PubMed, ScienceDirect, and Cochrane. Studies assessing the effect of BDQ in MDR TB patients and compliance with inclusion criteria were included in this systematic review. The risk of bias of each inclusion study was assessed using the CONSORT, TREND and STROBE criteria. Meta-analysis with the fixed-effects method was then performed to obtain the combined Mean Difference (MD) of all inclusion studies along with the 95% Confidence Interval (CI).

Discussion: 17 studies involving 2454 patients were included in this systematic review. It was found that administration of BDQ in MDR TB patients increased the likelihood of conversion culture becoming negative with an RR of 1.39 (95% CI = 1.26-1.53 ; I² = 29% ; p < 0.00001), and decreased the likelihood of relapse with RR of 0.40 (95% CI = 0.21-0.75 ; I² = 0% ; p = 0.004) significantly compared to the control group. As well as being able to reduce the death rate from MDR TB.

Conclusions: BDQ administration showed a positive effect on the possibility of earlier culture conversion, the possibility of relapse, and the mortality rate

Keywords : MDR-TB, Bedaquiline, Culture conversion, Relapse, Death

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) dan menyebabkan infeksi pernafasan yang menular.^[1] Tuberkulosis terus berkembang dengan munculnya varian yang resistan terhadap obat-obatan anti-tuberkulosis yang dikenal sebagai *multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB). MDR-TB

adalah TBC yang resisten terhadap sekurang-kurangnya 2 jenis obat lini pertama anti-tuberkulosis yaitu isoniazid dan rifampisin.^[2] Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO)^[3] kasus MDR-TB di dunia mencapai 157.842 kasus dan diantaranya 7.921 kasus di Indonesia pada tahun 2020.

MDR-TB dapat terjadi akibat mutasi dari Mtb, yang dapat

disebabkan oleh permeabilitas dari dinding sel bakteri yang rendah dengan banyak *efflux pump* dan lambatnya laju metabolisme.^[4] Mutasi pada bakteri tersebut memiliki mekanisme yang berbeda pada setiap resistensi obat. Mutasi pada *rpoB* RNA polimerase mengakibatkan resistansi tubuh pada rifampisin.^[5] Sedangkan resistansi pada isoniazid berhubungan dengan mutasi pada *S315T* di *KatG* dan *inhA*.^[4] Bakteri yang telah mengalami mutasi dan menjadi resisten akan berduplikasi. Duplikasi bakteri ini didorong oleh interupsi pada pengobatan, kepatuhan, dan kualitas obat. MDR-TB muncul apabila duplikasi dari bakteri resisten menjadi tidak terkontrol.^[6]

MDR-TB memiliki berbagai faktor risiko diantaranya kepatuhan pasien dalam pengobatan, paparan terhadap tempat dengan prevalensi MDR-TB yang tinggi, koinfeksi HIV sebelumnya, dan kegagalan pengobatan lini pertama.^[7, 8] Selain itu, pengobatan TBC sebelumnya yang tidak terselesaikan dengan baik juga dapat menjadi faktor risiko dari MDR-TB.^[9]

MDR-TB dapat berkembang menjadi XDR-TB, yaitu bentuk MDR-TB dengan resistensi tambahan terhadap lebih banyak obat anti-TB. Beberapa kasus telah ditemukan di 117 negara di seluruh dunia.^[13] Penularan kuman TBC resistan obat, MDR-TB maupun XDR-TB sama seperti penularan kuman TBC yang tidak resistan obat pada umumnya.^[12] Angka kesembuhan pasien MDR-TB cenderung lebih sedikit dibandingkan dengan TB yang tidak resistan obat. Pengobatan MDR-TB juga memerlukan durasi yang lebih lama sehingga kemungkinan penderita untuk menularkan kepada populasi

sehat lainnya menjadi lebih besar. Tantangan lain yang ditemukan adalah efek samping yang lebih buruk, biaya yang lebih tinggi, serta logistic yang cenderung sulit di beberapa negara.^[10] Biaya pengembangan obat baru yang sangat mahal mencapai sekitar 115-240 juta dolar AS menyebabkan pengobatan MDR-TB juga cenderung mahal.^[11]

Bedaquiline merupakan senyawa *diarylquinoline* yang bekerja secara spesifik menghambat adenosin trifosfat (ATP) sintase dengan menghalangi aliran pompa proton mikrobakteri. BDQ telah terbukti memiliki efek samping yang paling sedikit dibandingkan obat lainnya.^[16] BDQ memiliki efek bakterisida yang bergantung pada konsentrasi dengan menyebabkan kematian sel pada mikrobakteri yang bereplikasi dan tidak bereplikasi. Penggunaan BDQ pada pasien TB MDR menunjukkan waktu untuk konversi kultur lebih dini dan tingkat kesembuhan yang lebih tinggi pada 120 minggu bila dibandingkan dengan plasebo, dengan dosis 400 mg setiap hari selama 14 hari diikuti oleh 200 mg tiga kali seminggu selama 22 minggu.^[17]

2. METODE

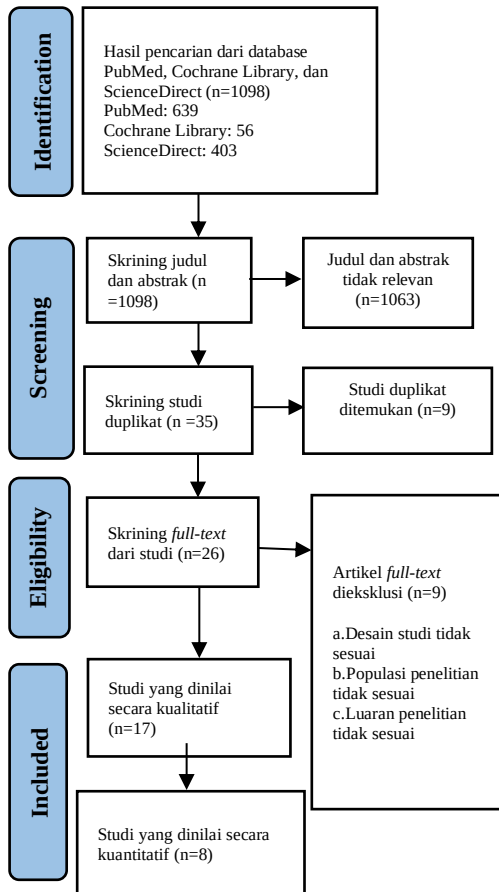
Pencarian Studi

Tiga orang *reviewer* (B.B, V.E, dan M.A) melakukan pencarian studi dari berbagai pusat data daring yang valid yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *Cochrane Library*, hingga tanggal 2 Januari 2022 mengikuti alur dan kaidah pencarian dari *Preferred Reporting System for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) untuk mencari seluruh studi yang mengidentifikasi kinerja *bedaquiline* pada pasien MDR-TB. Pencarian studi pada kajian sistematis

ini menggunakan kata kunci “(bedaquiline OR TMC207 OR Sirturo) AND (Multidrug-resistant tuberculosis OR MDR-TB)”.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Studi yang memenuhi syarat



Bagan I. Alur pencarian studi

untuk masuk ke dalam kriteria kajian sistematis ini adalah studi yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: 1) merupakan penelitian tentang efek dari *bedaquiline* pada pasien MDR-TB; 2) memiliki desain penelitian uji acak terkendali atau *Randomized Controlled Trial* (RCT), uji eksperimental, atau observasional; 3) luaran dari penelitian yang dijadikan luaran utama pada kajian sistematis ini adalah tingkat konversi kultur bakteri, tingkat kekambuhan, dan tingkat kematian. Kami

mengeksklusi studi yang memiliki salah satu atau lebih kriteria eksklusi yang kami tetapkan yaitu: 1) studi yang dilaksanakan dan/atau dipublikasikan sebelum tahun 2007; 2) studi tidak dipublikasikan dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia; 3) tidak tersedia *full text* dari studi tersebut. Alur pencarian dapat dilihat pada **Bagan I**.

Penyaringan Studi

Penyaringan artikel studi dilakukan oleh tiga orang *reviewer* (B.B, V.E, dan M.A) dalam beberapa tahap. Tahap pertama, dilakukan penyaringan judul dan abstrak studi. Studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi sedangkan studi yang memenuhi kriteria akan dilibatkan ke dalam tahap penyaringan yang selanjutnya yaitu tahap penyaringan studi duplikat serta ketersediaan *full-text* dari studi tersebut. Apabila data atau artikel pada studi yang bersangkutan tidak lengkap, maka studi tersebut akan dieksklusi. Akhirnya akan tersaring beberapa studi yang akan digunakan pada *qualitative synthesis* dan *quantitative synthesis*.

Analisis Statistik

Meta-analisis dilakukan menggunakan aplikasi *Review Manager ver. 5.4* (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration). Kami menghitung *Odds Ratio* (OR) beserta dengan 95% *Confidence Interval* (CI) sebagai hasil pengukuran pemberian BDQ terhadap luaran yang telah ditetapkan. Hasil analisis dianggap signifikan secara statistik jika *p-value* kurang dari 0.05. Untuk menilai heterogenitas dari seluruh studi yang dimasukkan ke dalam analisis, kami menggunakan model statistik *Higgins I-squared* (I^2). Heterogenitas

tergolong bisa diabaikan jika nilai I^2 sebesar 0-24%, tergolong rendah jika nilai I^2 sebesar 25-49%, tergolong sedang jika nilai I^2 sebesar 50-74%, dan tergolong tinggi jika nilai I^2 sebesar >75%.^[19]

Pengumpulan data dan Penilaian Kualitas Publikasi

Data dari masing – masing studi yang telah diinklusi dalam kajian sistematis ini kemudian akan dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam tabel. Data yang diambil dan selanjutnya dimasukkan ke dalam tabel tersebut adalah: 1) Karakteristik populasi studi. (informasi diagnostik dan ukuran sampel); 2) Prosedur intervensi yang dilakukan (jenis obat, dosis, dan durasi); 3) Luaran utama dari artikel ini yaitu tingkat konversi kultur bakteri, tingkat kekambuhan dan tingkat kematian; dan 4) Luaran lain terkait. Data dikumpulkan oleh satu *reviewer* (B.B) lalu kemudian disesuaikan kembali oleh dua *reviewer* lainnya (V.E, dan M.A). Data yang telah terkumpul nantinya akan disajikan dalam bentuk tabel.

Kualitas studi inklusi dinilai menggunakan kriteria CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*) untuk artikel jenis Uji Acak Terkendali atau *Randomized Controlled Trial* (RCT), TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) untuk artikel jenis eksperimental tanpa randomisasi, dan STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) untuk artikel jenis observasional. Kriteria tersebut terdiri dari atas 25 butir (CONSORT), 22 butir (TREND), dan 22 butir (STROBE) penjabaran dengan masing-masing butir bernilai 1 poin. Penilaian kualitas artikel dilakukan

secara bersamaan oleh ketiga penulis. Hasil penelitian kualitas studi inklusi dapat dilihat pada **Lampiran 1**.

3. HASIL

Hasil Penyaringan Studi

Dari pencarian studi di pusat data daring serta dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan menghasilkan 1098 studi. Selanjutnya, dilakukan penyaringan terkait studi duplikat dan didapatkan 26 artikel yang dilanjutkan ke tahap penyaringan *full-text* terkait desain penelitian serta luaran dari penelitian tersebut. Akhirnya didapatkan sebanyak 17 artikel yang diinklusi pada artikel kajian sistematis ini untuk yang selanjutnya akan dilakukan analisis.

Karakteristik Studi Inklusi

Karakteristik studi yang diinklusi pada kajian sistematis ini bisa dilihat pada **Tabel 1**. Sejumlah 2454 pasien (range: 6-477) dilibatkan dalam kajian sistematik ini dengan rata-rata berusia 28 tahun (range: 22-33 tahun). Seluruh studi yang dilibatkan memiliki desain penelitian *randomized clinical trial*. Lokasi penelitian dari studi-studi inklusi berada di benua Eropa (Belgia, Perancis, Belanda), Asia (Tiongkok, Jepang, Filipina, Korea Selatan, Nepal, Kazakhstan), Amerika (Amerika Serikat, Brazil), Afrika (South Africa, Uganda), dan Rusia.

Luaran dari studi inklusi adalah: 1) tingkat konversi kultur; 2) tingkat kekambuhan; dan 3) tingkat kematian. Hasil penilaian kualitas publikasi menunjukkan bahwa total poin terendah yang didapatkan pada kriteria CONSORT adalah 18.00/25.00 (range:18.00-20.00), pada kriteria TREND adalah 17.00/22.00 (range: 17.00-19.50),

sedangkan pada kriteria STROBE sebesar 17.70/22.00 (range: 17.70-18.50). Hal ini menunjukkan bahwa pada seluruh studi memiliki kualitas baik yang ditandai dengan melebihi 2/3 dari total skor masing-masing ceklis.

4. PEMBAHASAN

Konversi kultur dari positif ke negatif dianggap sebagai indikator awal yang berguna untuk menilai efikasi dan efektivitas pengobatan, karena hasil pengobatan pada pasien TB MDR hanya tersedia 18-24 bulan setelah pengobatan.^[20] Sebanyak 15 dari 17 studi inklusi yang dinilai secara kualitatif menilai konversi kultur sebagai luaran dari *bedaquiline* sebagai tatalaksana TB MDR. Delapan studi yang kami nilai secara kuantitatif menunjukkan konversi kultur negatif pada pasien TB MDR yang diberikan intervensi. Seluruh studi melakukan intervensi dengan pemberian BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, lalu BDQ 200 mg 3x seminggu selama 22 minggu. Lamanya waktu konversi kultur sputum berkaitan dengan bertambahnya beban ekonomi karena memperpanjang durasi pengobatan dan kepatuhan pengobatan yang buruk, sehingga memungkinkan pengobatan gagal. Hal ini juga terkait dengan tingkat kematian kasus yang lebih tinggi (50-80%) sebagai akibat dari toksisitas obat, yang menyebabkan munculnya TB XDR.^[21] Dari sudut pandang kesehatan masyarakat, mengurangi waktu untuk konversi kultur merupakan tindakan pengendalian yang penting.^[20]

Pada tahun 2009 studi oleh Diacon et al. menemukan bahwa pemberian *bedaquiline* pada pasien TB MDR mempercepat konversi

kultur sputum negatif, dibandingkan dengan kelompok placebo.^[22] Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukannya kembali dan menunjukkan bahwa kultur konversi lebih cepat 58 hari pada kelompok intervensi di tahun 2012, dan 42 hari lebih cepat pada tahun 2014.^[23, 24]

Studi analisis oleh Diacon et al. 2009 melaporkan *bedaquiline* memiliki efek positif pada pasien TB MDR, terlihat dari konversi kultur menjadi negatif dengan presentase sebesar 48% pada kelompok intervensi (10 dari 21 pasien) dan 9% pada kelompok placebo (2 dari 23 pasien). Secara kontinyu Diacon et al. 2012 menunjukkan pada minggu ke 24, sebanyak 90.5% kelompok intervensi mengalami konversi kultur, dibandingkan 69.6% pada kelompok placebo seperti yang tercantum pada **Bagan 1**^[23].

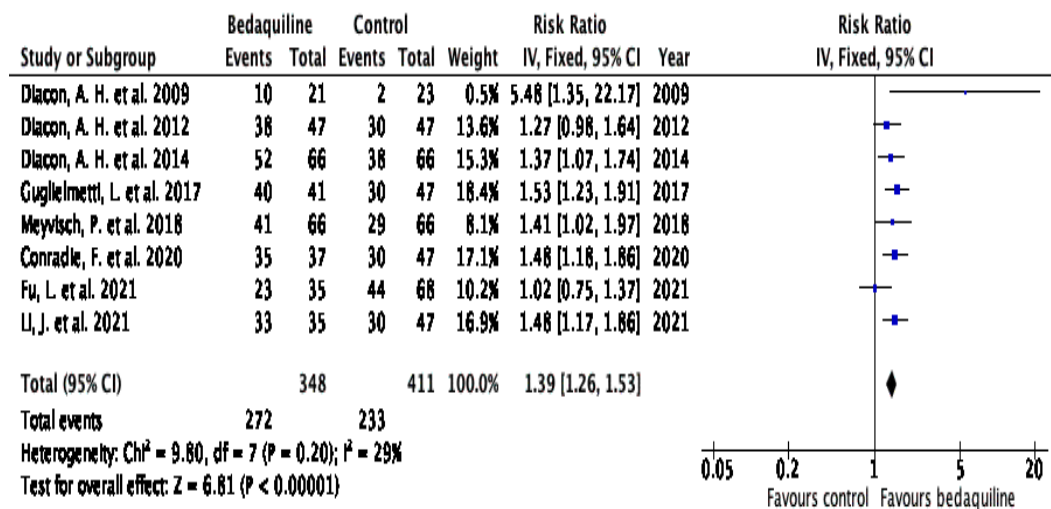
Pada kelompok studi Guglielmetti, L et al 2017, Conradie, F. et al 2020, Li et al 2021 menggunakan proses matching dengan studi Diacon, A. H. et al 2012 sebagai kelompok kontrol.^[25, 26, 27]

Ketiga penelitian ini menunjukkan hasil yang positif dibandingkan kelompok kontrol hasil proses *matching* oleh studi Diacon, A. H. et al 2012 seperti yang tampak pada **bagan 1**. Efek positif terendah oleh Fu et al. 2021 dengan angka konversi kultur 23 dari 35 pasien pada kelompok intervensi dan 44 dari 68 pasien pada kelompok kontrol.^[28] Hal ini diduga disebabkan oleh fakta bahwa terdapat pasien yang resisten terhadap *fluoroquinolone* pada kedua kelompok dengan proporsi yang lebih besar pada kelompok intervensi. Menurut studi oleh Lee et al. 2019, adanya resistensi pada *fluoroquinolone* memengaruhi efek kerja BDQ pada pasien TB MDR.^[29] Hal ini ditambah dengan fakta bahwa

dari 35 orang pada kelompok intervensi, 12 orang resistan *fluoroquinolone* dibanding 20 orang resistan *fluoroquinolone* dari 68 orang kelompok kontrol. Secara keseluruhan, hasil meta-analisis pada delapan studi menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0.001$), dengan heterogenitas 29%. Artinya, pemberian *bedaquiline* pada pasien TB MDR memberikan efek positif yang signifikan dalam konversi kultur sputum.

Tabel 1. Pencarian Data Studi Inklusi Kuantitatif

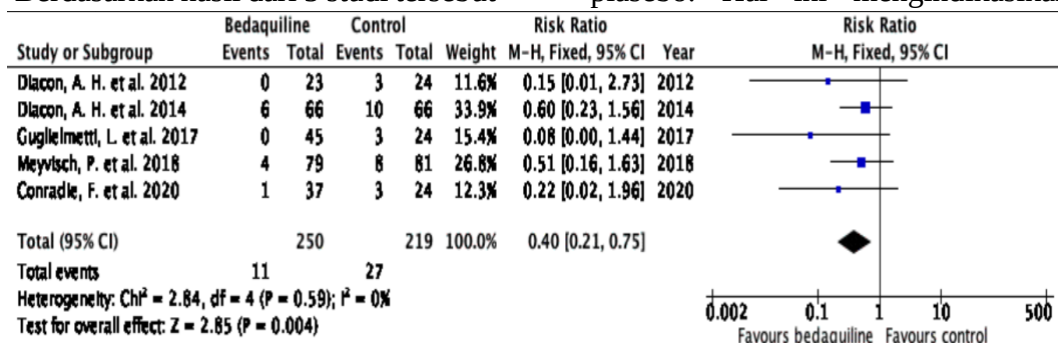
Nama Peneliti, Tahun	Karakteristik Populasi (n)	Intervensi	Kontrol	Luaran		
				Culture Conversion	Death	Relapse
Pym, A. S. et al. 2015	233 Pasien MDR-TB. Usia >18 tahun yang memiliki hasil kultur positif TB, berdasarkan DST atau dengan rapid nucleic acid screening test dalam 6 bulan terakhir	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	-	163 pada 24 minggu dan 148 pada 120 minggu (dari 205)	12/233	8/233
Moodliar, R. et al. 2021	Cohort 1, 15 Pasien MDR-TB, usia ≥12 - <18 tahun. Cohort 2, 15 Pasien MDR-TB, usia ≥5 - <12 tahun. Terkonfirmasi atau probable MDR-TB	Cohort 1, BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT Cohort 2, BDQ at 200 mg 1x1 selama 2 minggu, lalu 100 mg 3x/minggu selama 22 minggu.		6/8 (75%) di 12-18 tahun ; 3/3 (100%) di 5-12 tahun pada 24 minggu	-	0/30 (0%)
Diacon, A. H. et al. 2009	47 Pasien MDR-TB	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 6 minggu	Plasebo	Intervensi: 10/21 (48%) ; Kontrol: 2/23 (9%) pada 24 minggu [p = 0.003]	-	-
Tsuyuguchi, K. et al. 2019	6 pasien MDR-TB. Usia ≥20 tahun terkonfirmasi MDR-TB, berdasarkan DST dalam 6 bulan terakhir atau dengan test genotip dalam 2 bulan terakhir atau hasil tes AFB positif dalam 3 bulan terakhir	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	-		-	0/6 (0%)
Meyvisch, P. et al. 2018	160 Pasien MDR-TB	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	Plasebo	Intervensi: 41/66; Kontrol: 29/66 pada 24 minggu [p = 0.009]	-	BDQ=4/79 (5%). Placebo=8/81 (9,9%)
Fu, L. et al. 2021	103 Pasien MDR-TB. Usia 15-80 tahun, terkonfirmasi MDR-TB dengan immuno assay	BDQ+OAT	OAT	2 MO intervensi: 19/35 (91%); kontrol: 35/68 (80%) [p = 0.02]. 4 MO intervensi 23/35 (96%); kontrol: 44/68 (94%) [p = 0.072]	-	0/103 (0%)
Guglielmetti, L. et al. 2017	45 Pasien MDR-TB. Usia 30-42 tahun, terkonfirmasi dengan DST	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT		23/41 (56,1%) pada 90 hari; 40/41 (97%) pada 180 hari [p = 0.021]	3/45 (6%)	0/45 (0%)
Diacon, A. H. et al. 2014	132 Pasien MDR-TB. Usia 18-65 tahun positif RST atau tes genotip	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	Plasebo	Intervensi: 52/66 (79%); Kontrol: 38/66 (58%) pada 24 minggu [p = 0.008] Intervensi: 41/66 (62%) ; 29/66 (44%) pada 120 minggu [p = 0.04]	12/132 (9%)	BDQ=6/66 (9%), placebo=10/66 (15%)
Diacon, A. H. et al. 2012	47 Pasien MDR-TB. Usia 18-57 tahun	BDQ 400 mg 1x1 + kombinasi OAT selama 8 minggu	Plasebo	Intervensi: 81% ; Kontrol: 65,2% pada 24 minggu [p = 0.031]	1/47 (2%)	Placebo =3/24, BDQ = 0/23 (0%) 8 minggu= 2, 104 minggu =1
Conradie, F. et al. 2020	109 Pasien MDR-TB. Usia ≥14 tahun terkonfirmasi dalam 3 bulan terakhir,	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 24 minggu. Pretomanid 200 mg 1x1 selama 26 minggu. Linezolid 1200 mg 1x1 selama 26 minggu.		Intervensi: 35/37 (95%) pada 42 minggu (6 bulan)	6/109 (5%)	Total = 1/37
Liu, Y. et al. 2020	277 Pasien MDR-TB	BDQ+kombinasi OAT selama 24 minggu	-		-	-
Maretbayeva, S. M. et al. 2021	220 Pasien MDR-TB. Usia 16-64 tahun	85% BDQ, 47% DLM --> sebagian besar (32%) dapet BDQ+DLM. Hampir seluruhnya (99%) dapet Linezolid. Lainnya clofazimine (84%), fluoroquinolone (60%), carbapenem (39%)		Intervensi: 195/220 (89%) pada 42 minggu (6 bulan)	-	-
Li, J. et al. 2021	35 Pasien MDR-TB. Usia 19-73 tahun	BDQ selama 24 minggu		Intervensi: 33/35 pada 24 minggu	1/35 (2.8%)	-
Koirala, S. 2021	477 Pasien MDR-TB. Usia 28-49 tahun	BDQ dan atau DLM		Intervensi: 324/365 (88,8%) pada 60 hari	38/477 (7,9%)	-
Gao, M. et al. 2020	177 Pasien MDR-TB. Usia >18 tahun, terkonfirmasi dengan DST	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT		Intervensi: 151/177 (85,3%) pada 24 minggu	3/177 (1,6%)	-
Kang, H. et al. 2020	282 Pasien MDR-TB. Usia 33-65 tahun	Dari 282 pasien (88.7%), 107 BDQ, 108 DLM, 67 BDQ+DLM		Invertensi: 81/141 (57,4%) pada 8 minggu [p = 0.598] Intervensi: 126/141 (89,4%) pada 42 minggu [p = 0.692]	23/282 (8%)	-

Gambar 1. Forest plot *bedaquiline* terhadap konversi kultur

Kekambuhan atau relapse

Relapse didefinisikan sebagai "Penurunan kondisi pasien setelah mengalami pemulihan". *Relapse* dinyatakan apabila ada perlunya kontak kembali dengan intervensi dalam bentuk penyakit akut lainnya yang umumnya memerlukan rawat inap. [30] *Relapse* pada TB dapat terjadi karena perkembangan ulang dari rantai bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang sama atau melalui rantai bakteri yang berbeda. [31] Hasil 5 dari 17 studi inklusi kami menemukan adanya *relapse*. Berdasarkan hasil dari 5 studi tersebut

intervensi *bedaquiline*. Kelima hasil studi menunjukkan bahwa kelompok intervensi BDQ menunjukkan hasil yang lebih positif dibandingkan kelompok kontrol. Hasil analisis dari studi yang dilakukan oleh Meyvisch, P. *et al* pada tahun 2018 bahwa hubungan antara *surrogate endpoint* dan *true endpoint* menunjukkan hubungan yang signifikan untuk pasien dengan intervensi BDQ dan pasien plasebo. Namun, hasil menunjukkan bahwa hubungan tersebut lebih kuat pada kelompok BDQ dibandingkan pada kelompok plasebo. Hal ini mengindikasikan

Gambar 2. Forest plot *bedaquiline* terhadap tingkat kekambuhan

menunjukkan bahwa *relapse* lebih banyak terjadi pada kelompok yang tidak diberi intervensi *bedaquiline* dibandingkan dengan yang diberi

bahwa tambahan intervensi BDQ memberi pengaruh yang besar sebagai proporsi dari pasien CC (Culture Conversion) dan lebih

sedikit terjadinya *relapse* pada kelompok BDQ. BDQ tidak hanya mengurangi waktu CC tetapi juga mencegah adanya *relapse* selama berbulan - bulan setelah perawatan BDQ dihentikan.^[32] Menurut Diacon et al, penambahan BDQ untuk pasien TB MDR juga menunjukkan hasil dengan sputum CC yang lebih cepat serta tingkat CC yang lebih tinggi pada minggu ke 24. Intervensi dengan BDQ ini memberikan efek yang signifikan dengan kejadian kambuh yang lebih sedikit.^[33] Pada hasil studi oleh Diacon et al pada tahun 2012, terdapat 3 subyek yang mengalami *relapse* pada minggu ke-24 sebelum menghentikan perawatan.^[34] Menurut hasil studi yang dilakukan oleh Conradie et al pada tahun 2020 terdapat 2 pasien yang mengalami kekambuhan an salah satunya dikonfirmasi mengalami kambuh dengan rantai bakteri M tuberculosis yang sama. *Relapse* terjadi pada bulan ke 6 setelah selesai perawatan.^[35] Sedangkan dari hasil studi Guglielmetti, L et al 2017, pasien idak ada yang mengalami *relapse* saat diberikan intervensi BDQ. Namun, ada kejadian kegagalan intervensi akibat pemberian *linezolid*, *p-aminosalicylic acid*, dan *amikacin* yang menyebabkan terjadinya neuropatipерiferal, gangguan pencernaan, serta gangguan pendengaran. Pasien yang sebelumnya telah mencapai awal CC menunjukkan resistensi terhadap BDQ pada bulan ke -14 setelah perawatan.^[36] Kami melakukan meta-analisis pada 5 studi dengan kejadian *relapse* sebagai luarannya dengan total 11 pada kelompok *bedaquiline* dan 27 pada kelompok kontrol. Pada kelompok studi Guglielmetti, L et al 2017 dan Conradie, F. et al 2020 menggunakan

proses penyetaraan dengan studi Diacon, A. H. et al 2012 sebagai kelompok kontrol bagi kedua studi tersebut. *Odds ratio* menunjukkan hasil 0.40 (95% CI: 0.21, 0.75; p=0.004). Meskipun begitu, uji heterogenitas pada kelima studi tersebut menunjukkan tidak adanya heterogenitas ($I^2=0\%$).

Angka Kematian

MDR-TB diketahui merupakan penyakit dengan resiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan *tb-susceptible* dengan tingkat kasus *adverse event* yang tinggi.^[37] Penggunaan *bedaquiline* untuk mengatasi penyakit ini diketahui dapat menurunkan tingkat mortalitas MDR-TB.^[38] Tetapi, penggunaan *bedaquiline* dalam terapi MDR-TB juga diketahui memiliki resiko yaitu reaksi obat yang merugikan, sampai menyebabkan kematian.^[39]

19 penelitian yang menggunakan intervensi *bedaquiline* pada pasien MDR-TB, 10 diantaranya melaporkan kejadian mortalitas sebagai luaran penelitiannya. Secara keseluruhan tingkat mortalitas dari intervensi *bedaquiline* berada di bawah 10% dan rata-rata dibawah 5%. Tingkat mortalitas tertinggi dilaporkan oleh Diacon et al. pada tahun 2014 dengan persentase 9% atau 12/132 pasien dan mortalitas pada kelompok *bedaquiline* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok placebo.^[24] Akan tetapi, penyebab kematian pasien tidak berhubungan dengan pemberian obat. Hal ini selaras dengan penelitian oleh Pym et al. pada tahun 2015 dan Diacon et al. pada tahun 2012 yang menemukan bahwa mortalitas pada kelompok *bedaquiline* lebih tinggi dibandingkan pada kelompok placebo tetapi tidak ditemukan hubungan

antara kasus kematian dan pemberian *bedaquiline*.^[40, 23] Selain itu, penelitian dari Kang et al. pada tahun 2020 dengan tingkat mortalitas 8% juga menemukan bahwa kebanyakan mortalitas pada pasien MDR-TB berhubungan dengan usia lanjut dan komorbiditas.^[41] Penelitian multinasional Koirala et al pada tahun 2021 menunjukkan bahwa dari 38 kasus kematian 18 kematian di Estiwani berasal dari kelompok *bedaquiline* tetapi dengan prevalensi HIV yang lebih tinggi dibandingkan negara lain. Namun, studi ini memiliki keterbatasan yaitu terdapat kasus kematian tidak dapat dihubungkan dengan terapi pengobatan. Sementara itu, pada 5 studi lainnya tidak menggunakan kelompok control sebagai pembandingan kasus kematian. Dengan demikian,^[42] mortalitas dan terapi *bedaquiline* belum memiliki hubungan yang jelas dan masih perlu diteliti lebih lanjut.

5. KESIMPULAN

Kajian sistematis dan meta-analisis ini secara keseluruhan mendukung pemberian BDQ pada pasien TB MDR. Kami menemukan bahwa pemberian BDQ mampu memberikan dampak positif yang signifikan terhadap kemungkinan terjadinya kultur konversi, kemungkinan *relapse*, dan angka kematian.

DAFTAR PUSTAKA

1. M. Pai, M. A. Behr, D. Dowdy, K. Dheda, M. Divangahi, C. C. Boehme, A. Ginsberg, S. Swaminathan, M. Spigelman, H. Getahun, D. Menzies dan M. Raviglione, "Tuberculosis," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 2, no. 1, p. 16076, 2016.
2. World Health Organization, "Global Tuberculosis Report 2021," World Health Organization, Geneva, 2021.
3. World Health Organization, "TB Country, Regional and Global Profiles," 2021. [Online]. Available: www.worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles. [Diakses 1 February 2022].
4. A. O. Abraham, A. U. Nasiru, A. K. Abdulazeez, O. O. Seun dan D. W. Ogbonna, "Mechanism of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis," *American Journal of Biomedical Science & Research*, vol. 7, no. 5, pp. 378-383, 2020.
5. N. Dookie, S. Rambaran, N. Padayatchi, S. Mahomed dan K. Naidoo, "Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 73, no. 5, pp. 1138-1151, 2018.
6. K. Dheda, T. Gumbo, N. R. Gandhi, M. Murray, G. Theron, Z. Udwadia, G. B. Migliori dan R. Warren, "Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis," *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 2, no. 4, pp. 321-338, 2014.
7. A. P. Khairani, P. Santoso dan E. P. Setiawati, "Role of Risk Factors

- in the Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis,” *International Journal of Integrated Health Science*, vol. 5, no. 2, pp. 57-63, 2017.
8. K. J. Seung, S. Keshavjee dan M. L. Rich, “Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 5, no. 9, p. a017863, 2015.
 9. C. M. Rumende, “Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis,” *Acta Medica Indonesiana*, vol. 50, no. 1, pp. 1-2, 2018.
 10. J. Heyckendorf, C. Lange dan J. Martensen, “Multidrug-Resistant Tuberculosis,” *Academic Press*, vol. 19, pp. 239-253, 2014.
 11. J. v. d. Boogaard, G. S. Kibiki, E. R. Kisanga, M. J. Boeree dan R. E. Aarnoutse, “New Drugs against Tuberculosis: Problems, Progress, and Evaluation of Agents in Clinical Development,” *American Society for Microbiology Antimicrobial Agents and Chemoteraphy*, vol. 53, no. 3, pp. 849-862, 2009.
 12. Kemenkes Republik Indonesia, “Manajemen Terpadu Pengendalian TB Resistan Obat (MTPTRO),” TBC Indonesia, 2021. [Online]. Available: <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/informasi/teknis/tb-mdr/>. [Diakses Januari 2022].
 13. World Health Organization WHO, “Tuberculosis: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB),” WHO, Januari 2018. [Online]. Available: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-\(mdr-tb\)](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb)). [Diakses Januari 2022].
 14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, “Rencana Aksi Nasional Pengendalian Tuberkulosis Indonesia 2011-2014,” Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, 2011.
 15. Centers for Disease Control and Prevention CDC, “Drug-Resistant TB,” U.S. Department of Health & Human Services, Januari 2017. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm>. [Diakses Januari 2022].
 16. World Health Organization WHO, WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module, Geneva: WHO, 2020.
 17. J. G. & C. J. H. Jang, “Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis,” *Journal of Yeungnam Medical Science*, vol. 37, no. 4, p. 277–285, 2020.
 18. R. D. Riley, K. G. Moons, K. I. E. Snell, J. Ensor, L. Hooft, D. G. Altman, J. Hayden, G. S. Collins dan t. P. A. Debray, “A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies,” *BMJ*, vol. 364, p. k4597, 2019.
 19. J. P. T. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks dan D. G. Altman, “Measuring inconsistency in

- meta-analyses,” *BMJ*, vol. 327, p. 557, 2003.
20. S. V. Patel, K. B. Nimavat, A. B. Patel, K. Mehta, K. Shringarpure dan L. K. Shukia, “Sputum Smear and Culture Conversion in Multidrug Resistance Tuberculosis Patients in Seven Districts of Central Gujarat, India: A Longitudinal Study,” *Indian Journal of Community Medicine*, vol. 43, pp. 117-119, 2018.
 21. T. Y. Akalu, K. F. Muchie dan K. A. Gelaye, “Time to sputum culture conversion and its determinants among Multi-drug resistant Tuberculosis patients at public hospitals of the Amhara Regional State: A multicenter retrospective follow up study,” *PLoS ONE*, vol. 13, no. 6, 2018.
 22. A. H. Diacon, A. Pym, M. Grobusch dan R. Patientia, “The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 23, 2009.
 23. A. H. Diacon, P. R. Donald, A. Pym, M. Grobusch, R. F. Patientia, R. Mahanyele, N. Bantubani, R. Narasimooloo, T. De Marez, R. van Heeswijk, N. Lounis, P. Meyvisch, K. Andries dan D. F. McNeeley, “Randomized Pilot Trial of Eight Weeks of Bedaquiline (TMC207) Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Long-Term Outcome, Tolerability, and Effect on Emergence of Drug Resistance,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, no. 6, pp. 3271-3276, 2012.
 24. A. H. Diacon, A. Pym, M. P. Grobusch, J. M. de los Rios, E. Gotuzzo, I. Vasilyeva, V. Leimane, K. Andries, N. Bakare, T. De Marez, M. Haxaire-Theeuwes, N. Lounis, P. Meyvisch, E. De Paepe, R. P. van Heeswijk dan B. Dannemann, “Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline,” *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 8, pp. 723-732, 2014.
 25. L. Guglielmetti, M. Jaspard, D. L. Du dan M. Lachatre, “Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis,” *European Respiratory Journal*, vol. 49, 2016.
 26. F. Conradie, A. H. Diacon, N. Ngubane, P. Howell, D. Everitt dan A. M. Crook, “Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 10, 2020.
 27. J. Li, G. Yang, Q. Cai, Y. Wang, Y. Xu dan R. Zhang, “Safety, efficacy, and serum concentration monitoring of bedaquiline in Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis,” *International Journal of Infectious Disease*, vol. 110, pp. 179-186, 2021.
 28. L. Fu, T. Weng, F. Sun, P. Zhang, H. Li, Y. Li dan Q. Yang, “Insignificant difference in culture conversion between

- bedaquilline-conatining and bedaquilline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis,” *International Journal of Infectious Disease*, vol. 111, pp. 138-147, 2021.
29. E. H. Lee, S. H. Yong, A. Y. Leem, S. H. Lee, S. Y. Kim dan K. S. Chung, “Improved Fluoroquinolone-Resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis treatment Outcomes,” *Open Forum Infectious Disease*, 2019.
 30. Australian Government Department of Health, “health.gov.au,” Commonwealth of Australia, 2006. [Online]. Available: <https://www1.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/mental-pubs-p-mono-toc~mental-pubs-p-mono-rel~mental-pubs-p-mono-rel-def>. [Diakses 2022].
 31. J. P. S. E. O. A. C. M. M. J. M. C. J. A. & B. T. R. W. G. Millet, “Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse?,” *PloS one*, vol. 8, no. 6, 2013.
 32. P. Meyvisch, C. Kambili, K. Andries, N. Lounis, M. Theeuwes, B. Dannemann, A. Vandebosch, W. V. d. Elst, G. Molenberghs dan A. Alonso, “Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug resistant-tuberculosis trial,” *PLoS ONE*, vol. 13, no. 7, 2018.
 33. A. H. Diacon, A. Pym, M. P. Grobusch, J. M. d. l. Rios, E. Gotuzzo, M. Vasilyeva, V. Leimane, K. Andries dan N. Bakare, “Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline,” *The new england journal of medicine*, 2014.
 34. A. H. Diacon, P. R. Donald, A. Pym, M. Grobusch, R. F. Patientia, R. Mahanyele, N. Bantubani, R. Narasimooloo, T. D. Marez, R. v. Heeswijk, N. Lounis, P. Meyvisch, K. Andries dan D. F. McNeeleyd, “Randomized Pilot Trial of Eight Weeks of Bedaquiline (TMC207) Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Long-Term Outcome, Tolerability, and Effect on Emergence of Drug Resistance,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, no. 6, 2012.
 35. F. Conradie, A. H. Diacon, N. Nguban, P. Howell, D. Everitt, A. M. Crook, C. M. Mendel, E. Egizi, J. Moreira dan J. Timm, “Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 10, 2020.
 36. L. Guglielmetti, M. Jaspard, D. L. Dû, M. Lachâtre, D. Marigot-Outtandy, C. Bernard, N. Veziris, J. Robert, Y. Yazdanpanah, E. Caumes dan M. Fréchet-Jachym, “Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis,” *European*

- Respiratory Journal*, vol. 49, 2017.
37. K. Chung-Delgado, S. Guillen-Bravo, A. Revilla-Montag dan A. Bernabe-Ortiz, "Mortality among MDR-TB Cases: Comparison with Drug-Susceptible Tuberculosis and Associated Factors," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 3, p. e0119332, 2015.
 38. M.-G. Wang, S.-Q. Wu dan J.-Q. He, "Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis," *BMC Infectious Diseases*, vol. 21, no. 1, p. 970, 2021.
 39. J. Jones, V. Mudaly, J. Voget, T. Naledi, G. Maartens dan K. Cohen, "Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases," *BMC Infectious Diseases*, vol. 19, no. 1, p. 544, 2019.
 40. A. S. Pym, A. H. Diacon, S.-J. Tang, F. Conradie, M. Danilovits, C. Chuchottaworn, I. Vasilyeva, K. Andries, N. Bakare, T. De Marez, M. Haxaire-Theeuwes, N. Lounis, P. Meyvisch, B. Van Baelen, R. P. van Heeswijk dan B. Dannemann, "Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis," *European Respiratory Journal*, vol. 47, no. 2, pp. 564-574, 2016.
 41. H. Kang, K.-W. Jo, D. Jeon, J.-J. Yim dan T. S. Shim, "Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea," *Respiratory Medicine*, vol. 167, p. 105956, 2020.
 42. S. Koirala, S. Borisov, E. Danila, A. Mariandyshev, B. Shrestha, N. Lukhele, M. Dalcolmo, S. Shakya, S. Miliauskas, L. Kuksa, S. Manga, A. Aleksa, J. Denholm, H. Khadka, A. Skrahina, S. Diktanas, M. Ferrarese, J. Bruchfeld, A. Koleva, A. Piubella, G. S. Koirala, Z. Udwadia, D. Palmero, M. Munoz-Torrico, R. GC, G. Gualano, V. Grecu, I. Motta, A. Papavasileiou, Y. Li, W. Hoefsloot, H. Kunst, J. Mazza-Stalder, M. Payen, O. Akkerman, E. Bernal, V. Manfrin, A. Mattelli, H. Mustafa Hamdan, M. Nieto Marcos, J. Cadiñanos Loidi, J. Cebrian Gallardo, R. Duarte, N. Escobar Salinas, R. Gomez Rosso, R. Laniado-Laborín, E. Martínez Robles, S. Quirós Fernandez, A. Rendon, I. Solovic, M. Tadolini, P. Viggiani, E. Belilovski, M. Boeree, Q. Cai, E. Davidavičienė, L. Forsman, J. De Los Rios, J. Drakšienė, A. Duga, S. Elamin, A. Filippov, A. Garcia, I. Gaudiesiute, B. Gavazova, R. Gayoso, V. Gruslys, J. Jonsson, E. Khimova, G. Madonsela, C. Magis-Escurra, V. Marchese, M. Matei, C. Moschos, B. Nakčerienė, L. Nicod, F. Palmieri, A. Pontarelli, A. Šmite, M. Souleymane, M. Vescovo, R. Zablockis, D. Zhurkin, J. Alffenaar, J. Caminero, L. Codecasa, J. García-García, S. Esposito, L. Sadari, A. Spanevello, D. Visca, S. Tiberi, E. Pontali, R. Centis, L. D'Ambrosio, M. van den Boom, G. Sotgiu dan

G. Migliori, “Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global

cohort,” *Pulmonology*, vol. 27, no. 5, pp. 403-412, 2021.

Lampiran 1. Kriteria CONSORT

CONSORT	<i>Diacon, A. H. et al. 2009</i>	<i>Meyvisch, P. et al. 2018</i>	<i>Diacon, A. H. et al. 2014</i>	<i>Diacon, A. H. et al. 2012</i>
Title and Abstract	0.5	0.5	0.5	1
Introduction				
Background and Objective	1	1	1	1
Methods				
Trial Design	1	1	0.5	1
Participants	1	0.5	1	1
Intervention	1	1	1	1
Outcomes	1	1	1	1
Sample size	1	0.5	0.5	0.5
Randomization				
Sequence Generation	0.5	1	0.5	0.5
Allocation concealment mechanism	1	0	0	0
Implementation	1	0	0	0
Blinding	0.5	0	1	1
Statistical Methods	0.5	0.5	1	0.5
Results				
Participant flow	1	1	1	1
Recruitments	1	0	1	1
Baseline data	1	1	1	1
Numbers analysed	1	1	1	1
Outcomes and estimation	1	1	1	1
Ancillary analyses	1	1	1	0
Harms	1	0	1	1
Discussion				
Limitations	0	1	1	1
Generalisability	1	1	0	0
Interpretation	1	1	1	1
Other Information				
Registration	0	1	1	0
Protocol	0	1	1	1
Funding	1	1	1	1
Total	20	18	20	18.5

Lampiran 2. Kriteria TREND

TREND	<i>Pym, A. S. et al. 2015</i>	<i>Moodliar, R. et al. 2021</i>	<i>Conradie, F. et al. 2020</i>	<i>Liu, Y. et al. 2020</i>	<i>Tsuyuguchi, K. et al. 2019</i>	<i>Fu, L. et al. 2021</i>
Title and Abstract						
<i>Title and Abstract</i>	0.6	1	1	0.6	1	1
Introduction						
<i>Background</i>	1	1	1	1	1	1
Methods						
<i>Participants</i>	1	1	1	1	1	0.75
<i>Intervention</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Objective</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Outcome</i>	1	1	0.6	1	1	1
<i>Sample Size</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Assignment Method</i>	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	1
<i>Blinding (masking)</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Unit of analysis</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Statistical Method</i>	0.6	0.6	0.75	1	0.3	1
Results						
<i>Participant flow</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Recruitment</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Baseline data</i>	0.75	0.75	0.5	0.75	0.75	0.75
<i>Baseline equivalence</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Numbers analyzed</i>	1	1	1	1	0.5	1
<i>Outcomes and estimation</i>	1	1	1	0.3	1	1
<i>Ancillary analysis</i>	1	1	1	0	1	1
<i>Adverse events</i>	1	1	1	1	1	1
Discussion						
<i>Interpretation</i>	0.75	0.75	0.5	0.75	0.75	1
<i>Generalizability</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Overall evidence</i>	1	1	1	1	1	1
Total	18.3		17.95	17	17.9	19.5

Lampiran 3. Kriteria STROBE

STROBE	<i>Guglielmetti, L. et al. 2017</i>	<i>Lee, H. H. et al. 2020</i>
Title and Abstract	0.5	0.5
Introduction		
Background/rationale	1	1
Objectives	1	1
Methods		
Study design	1	1
Setting	1	1
Participants	1	1
Variables	1	1
Data Sources/ measurement	1	1
Bias	0	1
Study Size	1	0
Quantitative Variables	1	1
Statistical Methods	0.6	0.4
Results		
Participants	1	1
Descriptive Data	1	1
Outcome Data	1	1
Main Results	0.6	0.6
Other Analysis	0	0
Discussion		
Key Results	1	1
Limitations	1	1
Interpretation	1	1
Generalisability	1	1
Other		
Funding	0	1
Total	17.7	18.5