

**EFEKTIFITAS DAN KEAMANAN PRETOMANID DALAM PENGOBATAN
TUBERKULOSIS LINI KEDUA****Heryanti Pusparisa^{1*}, Fauna Herawati²**¹⁻²Surabaya University, Surabaya, Indonesia

Email Korespondensi: HeryantiHeryanti@yahoo.com

Disubmit: 14 Juli 2022

Diterima: 24 Juli 2022

Diterbitkan: 01 November 2022

DOI: <https://doi.org/10.33024/mnj.v4i11.7216>**ABSTRACT**

Tuberculosis (TB) is a serious threat to public health around the world. Recent advances in drug development and new regimens give hope that tuberculosis (TB) treatment is well tolerated, effective, and has a shorter duration. This review includes drug trials and new TB regimens with activity against drug-sensitive and drug-resistant bacilli, optimizing safety. Combination therapy is an approach that has successfully treated tuberculosis in patients who are susceptible to Mycobacterium tuberculosis. The emergence of resistant strains requires the identification of new effective therapies. Current 6-month tuberculosis (TB) therapy is less than optimal with significant side effects and problems with poor patient adherence to medications. The problem of drug-resistant TB is increasing the need to develop new and more effective drugs. Significant advances are being made with several new drug candidates in clinical trials. The literature search process is carried out using the PUBMED database and the keywords "Pretomanid" and "TB" combined with the Boolean operator, namely "AND". In total there were 227 studies from the final study. We conducted a systematic review of studies involving resistance mutations via sequencing and phenotyping before and / or after spontaneous resistance evolution, as well as experiments. Focuses on new pretomanid drugs. A database of 111 diverse controls across MTB, isolated from patients not exposed to this drug, was used to further assess associations. The ultimate goal of anti-tuberculosis treatment research is the development of a completely new regimen that is highly effective, cures in a short time, is well tolerated, is affordable and does not have significant resistance to existing ones. By considering these positive impacts, it is hoped that this new Pretomanid treatment can be implemented in health institutions in Indonesia by taking into account the availability of resources and the local cultural context.

Keywords: Drug Administration, Effectiveness, Tuberculosis**ABSTRAK**

Tuberkulosis (TB) menjadi ancaman serius bagi kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Kemajuan baru-baru ini dalam pengembangan obat dan rejimen baru memberikan harapan pengobatan tuberkulosis (TB) ditoleransi dengan baik, efektif, dan jangka waktunya lebih pendek. Ulasan ini mencakup uji coba obat dan rejimen TB baru dengan aktivitas melawan basil peka obat dan resistan

terhadap obat, yang mengoptimalkan keamanan. Terapi kombinasi adalah pendekatan yang berhasil mengobati tuberkulosis pada pasien yang rentan *Mycobacterium tuberculosis*. Munculnya strain resisten membutuhkan identifikasi terapi baru yang efektif. Terapi tuberkulosis (TB) 6 bulan saat ini kurang optimal dengan efek samping signifikan dan masalah kepatuhan pasien yang buruk terhadap obat. Masalah TB resistan terhadap obat semakin meningkat perlu mengembangkan obat baru dan lebih efektif. Kemajuan signifikan dibuat dengan beberapa kandidat obat baru dalam uji klinis. Proses penelusuran Pustaka dilakukan dengan menggunakan basis data PUBMED dan kata kunci "Pretomanid" dan "TB" yang dikombinasikan dengan Boolean operator yaitu "AND". Total terdapat 227 penelitian dari kajian akhir. Kami melakukan tinjauan sistematis terhadap studi melibatkan mutasi resistensi melalui pengurutan dan fenotipe sebelum dan / atau setelah evolusi resistensi spontan, serta eksperimen. Berfokus pada obat baru pretomanid. Sebuah database dari 111 kontrol beragam seluruh MTB, diisolasi dari pasien yang tidak terpapar obat ini, digunakan untuk menilai lebih lanjut asosiasi. Tujuan akhir dari penelitian pengobatan anti-tuberkulosis adalah pengembangan rejimen yang benar-benar baru yang sangat efektif, menyembuhkan dalam waktu singkat, dapat ditoleransi dengan baik, terjangkau dan tidak resistensi signifikan yang sudah ada. Dengan mempertimbangkan dampak positif tersebut, sangat diharapkan agar pengobatan baru Pretomanid ini dapat diimplementasikan pada institusi Kesehatan di Indonesia dengan memperhatikan ketersediaan sumber daya dan konteks budaya lokal.

Kata Kunci: Pemberian Obat, Efektivitas, *Tuberkulosis*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) digambarkan sebagai 'pembunuh utama' kedua di antara penyakit menular di seluruh dunia. Pada tahun 2012, Badan Kesehatan Dunia (WHO) mencatat sekitar 8,6 juta kasus kejadian tuberkulosis dan 1,3 juta kematian terkait penyakit ini (Gowski MP, dkk, 2017). TB adalah salah satu dari 10 penyebab kematian teratas di seluruh dunia dan penyakit menular yang paling mematikan. Epidemi TB diperumit resistansi obat, diperkirakan pada 2018 ada 420.000-560.000 kasus baru (Kadura S, King N, Nakhoul M, et al. 2020). Pengobatan lini pertama untuk TB adalah kombinasi dari empat obat rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol. TB disebabkan oleh strain *M. tuberculosis* tanpa resistansi terhadap keempat obat ini dianggap rentan terhadap obat (DS). Pada 2017, sekitar 558.000 orang

mengembangkan TB yang resistan terhadap rifampisin; 82% dari subjek ini juga resisten terhadap isoniazid, suatu kondisi yang dikenal sebagai TB yang resistan terhadap beberapa obat (TB-MDR). Di antara yang paling sulit diobati *M. tuberculosis* strain yang menyebabkan TB yang resistan terhadap obat secara ekstensif (TB-XDR), didefinisikan sebagai TB-MDR dengan resistansi tambahan terhadap setidaknya satu fluoroquinolone dan agen suntik lini kedua (amikacin, capreomycin, atau kanamycin) (Nedelman JR, Salinger SDH, Subramoney V, et al. 2021). The Lancet Respiratory Medicine TBC resistan terhadap obat yang tahun 2017, yang secara komprehensif meninjau dan memberikan rekomendasi berbagai aspek penyakit. Beberapa perkembangan baru penting mengenai tuberkulosis yang resistan terhadap obat.

Pedoman WHO tentang pengobatan tuberkulosis resistan terhadap obat diperbarui pada tahun 2019 dengan klasifikasi ulang obat anti tuberkulosis lini kedua. Rejimen pengobatan TB MDR bebas injeksi sekarang direkomendasikan. Selama 3 tahun terakhir, kemajuan dalam pengobatan termasuk pengakuan dari manfaat keamanan dan kematian dari bedaquiline, temuan bahwa rejimen 'Bangladesh' berbasis suntikan 9-11 bulan tidak lebih rendah daripada rejimen yang lebih lama, dan hasil sementara yang menjanjikan dari rejimen 'Bangladesh' rejimen obat baru 6 bulan 3 (bedaquiline, pretomanid, dan linezolid). Studi tentang paru-paru yang dieksplorasi dari pasien dengan tuberkulosis yang resistan terhadap obat telah menunjukkan gradien spesifik obat yang substansial di seluruh rongga paru, menunjukkan bahwa dosis alternatif dan strategi pemberian obat diperlukan untuk mengurangi monoterapi fungsional di lokasi penyakit. Beberapa kontroversi dibahas termasuk rute optimal pemberian obat, jumlah optimal obat yang membentuk rejimen, pemilihan obat individu untuk rejimen, durasi rejimen, dan standar minimum penatalayanan antibiotik yang diinginkan. Platform uji amplifikasi asam nukleat cepat yang lebih baru, termasuk sistem titik perawatan yang memfasilitasi penemuan kasus secara aktif, dibahas. Diagnosis cepat resistensi terhadap obat lain, (terutama fluoroquinolones) (Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. 2019). Di antara kasus TB-MDR pada tahun 2017, 8,5% diperkirakan memiliki TB-XDR. Oleh karena itu, kebutuhan akan rejimen antituberkulosis yang inovatif sangat dibutuhkan (Salinger DH, Subramoney SV, Everitt SD, Nedelman R. 2019). Pengobatan TB rentan terhadap obat relatif efektif,

pengobatan multidrug-Tuberculosis (TB) penyebab utama kematian agen infeksius dunia- resisten (MDR) (resisten terhadap rifampisin dan isoniazid) TB dan resisten obat secara luas (XDR) (resisten terhadap rifampisin, isoniazid, dan fluoroquinolon dan obat suntik lini kedua) TB memiliki tingkat keberhasilan pengobatan lebih rendah yaitu 56% dan 39%. Untuk keberhasilan pengobatan TB-MDR / XDR dan memperpendek durasi pengobatan, diperlukan rejimen baru (Toksitasitas M, Linezolid D. 2020). *Mycobacterium tuberculosis* menjadi pembunuh utama di antara agen penular yang mengganggu umat manusia, menyebabkan sekitar 1,45 juta kematian pada tahun 2018. Muncul dan menyebar resisten rifampisin (RR), resisten multidrug (MDR) dan resisten obat secara ekstensif (XDR) *M. tuberculosis* membuat pengendalian tuberkulosis (TB) lebih sulit. Perbedaan antara, bentuk TB resistan memerlukan konfirmasi laboratorium TB oleh uji molekuler cepat atau kultur dan uji kerentanan obat genotipik atau fenotipik (DST). Hanya sepertiga perkiraan jumlah kasus RR / MDR / XDR-TB terdeteksi dan dimulai pada pengobatan. Tergantung pada profil resistensi obat, pengobatan pemberian obat lini kedua dan ketiga yang lebih toksik dan kurang efektif setidaknya 9 bulan dan sampai 2 tahun (Johns U, et al. 2020).

PA-824 kandidat pengobatan tuberkulosis (TB), dalam uji klinis fase II sebagai bagian dari rejimen pertama yang dirancang baru mengandung beberapa obat antituberkulosis baru (PA-824 dalam kombinasi dengan moxifloxacin dan pirazinamid). Namun, mengingat bahwa gen yang terlibat dalam resistensi terhadap PA-824 tidak sepenuhnya terkonservasi di *Mycobacterium tuberculosis*

kompleks (MTBC), dua gen resisten PA-824 (fgd1 [Rv0407] dan ddn [Rv3547]) di 65 strain MTBC yang mewakili garis keturunan filogenetik utama. MIC strain representatif ditentukan metode proporsi dimodifikasi dalam sistem Bactec MGIT 960. Analisis kami "Mycobacterium Canettii" Strain menampilkan MIC lebih tinggi dari 8 g / ml. Kami menemukan keragaman genetik pada gen resisten PA-824 yang tidak menyebabkan peningkatan MIC PA-824. Sebaliknya, M. canettii strain memiliki MIC berada di atas konsentrasi plasma PA-824. Sebagai M. canettii secara intrinsik resisten terhadap pirazinamida, rejimen baru mengandung PA-824 dan pirazinamida tidak efektif dalam M. canettii infeksi M. canettii infeksi (Feuerriegel S, Köser CU, Baù D, et al. 2011). Pengobatan dengan PA-824 atau OPC-67683 mengganggu pembentukan asam mikolat, unsur utama dari selubung sel Mtb. Bahwa des-nitro PA-824 dibentuk oleh transfer hidrida dari F 420 H 2 ke C-3 dari cincin imidazol diikuti protonasi dari asam nitronat yang dihasilkan dapat menghilangkan asam nitrat (Moonzwe Davis L, Schensul SL, Schensul JJ, et al. 2009).

Uji coba Nix-TB baru-baru ini menunjukkan bahwa rejimen oral jangka pendek terdiri dari bedaquiline (B), pretomanid (Pa), dan linezolid (L) diberikan selama 26 minggu menghasilkan hasil jangka panjang yang menguntungkan pada 98 (90%) pasien. 109 pasien dengan MDR / XDR-TB tidak memiliki pilihan pengobatan lain (Toksitas M, Linezolid D. 2020). Meskipun Nitroimidazopyran PA-824 sangat aktif melawan pertumbuhan dan non-pertumbuhan M. Tuberculosis dan MDR-TB. PA-824 menghambat biosintesis lipid dinding sel. PA-824 memiliki dosis efektif minimal 12,5 mg / kg / hari, dosis bakterisidal

minimal 100 mg / kg / hari, dan aktivitas bakterisidal fase awal dan lanjutan pengobatan pada tikus. Meskipun PA-824 yang dikombinasikan dengan RIF dan PZA memiliki aktivitas sterilisasi lebih tinggi dibandingkan dengan INH standar p RIF p PZA selama 2 bulan pertama pengobatan pada tikus (Zhang Y. 2007). Senyawa baru seperti PA-824 dalam berbagai kombinasi menggunakan model tikus dan studi Fase II pada pasien (Murray S, Mendel C, Spigelman M. 2016).

Tingkat keberhasilan pengobatan hanya 52% pada tahun 2013 untuk kohort MDR-TB karena kemanjuran lebih rendah dan profil keamanan buruk dari obat lini kedua. Tantangannya adalah mengevaluasi kembali penggunaan molekul yang ada dan mengembangkan protokol yang lebih efektif, untuk mempersingkat durasi pengobatan TB (Barthod L, Lopez JG, Curti C, et al. 2018). Upaya sebelumnya untuk memperpendek pengobatan membuahkan hasil yang beragam, karena itu kumpulan peserta heterogen serta tantangan lanjutan dalam pengendalian TB adalah durasi dan kompleksitas rejimen pengobatan (Ignatius EH, Mahmoud S, Abdelwahab T, Hendricks B, Gupte N, Narunsky K. 2020). Perkembangan klinis dari kombinasi tuberkulosis (TB) dipersulit oleh penemuan dosis fase II parsial atau terbatas. Hambatan termasuk kecenderungan resistensi obat dengan monoterapi, batasan praktis pada jumlah kelompok pengobatan untuk kombinasi dosis komponen, dan aplikasi terbatas dari metode pemilihan dosis saat ini untuk rejimen multidrug (Lyons MA. 2020). Obat baru, rejimen yang ditoleransi lebih baik untuk mengatasi beban tuberkulosis oleh resistansi obat, peneliti menyelidiki kombinasi beberapa agen baru selama 14 hari pertama pengobatan

untuk menilai kesesuaiannya untuk perkembangan masa depan (Diacon AH, Dawson R, Von Groote-Bidlingmaier F, et al. 2012).

KAJIAN PUSTAKA

Mycobacterium tuberculosis (MTB), terutama multidrugresistant (MDR-) dan TB resistan terhadap obat secara ekstensif (XDR-TB) Pretomanid telah memasuki uji klinis fase III untuk pengobatan TB, senyawa ini tergolong kelas antimikroba, maka pretomanid memberikan wawasan baru penggunaan klinis dari nitroimidazol poten melawan tuberculosis (Wen S, Jing W, Zhang T, et al. 2019). Pretomanid menjanjikan saat ini pada fase klinis III, tetapi mekanismenya masih belum jelas. Perawatan pretomanid menghasilkan profil metabolit khas yang unik bila dibandingkan dengan ampisilin, etambutol, etionamida, isoniazid, kanamisin, linezolid, rifampisin dan streptomisin. Metabolisme yang berbeda secara signifikan hanya dengan pengobatan pretomanid diidentifikasi dan dipetakan ke jalur metabolisme bakteri (Baptista R, Fazakerley DM, Beckmann M, Baillie L, Mur LAJ. 2018).

Pretomanid belum komersial tersedia di Amerika Serikat, TB Alliance memerlukan aplikasi obat baru investigasi pasien tunggal yang disetujui FDA dan menyediakan pretomanid selama 6 bulan yang diperoleh secara internasional (Obat T, Haley CA, Macias P, et al. 2021).

Pretomanid, agen antimikobakteri nitroimidazooxazine oral yang diberikan sebagai regimen BPaL (bedaquiline, pretomanid dan linezolid) dan BPaMZ (bedaquiline, pretomanid, moxifloxacin dan pyrazinamide), dikembangkan oleh Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance) di bawah lisensi dari Novartis, untuk

pengobatan tuberculosis (TBC). TB Alliance telah melisensikan Mylan untuk memproduksi dan mengkomersialkan pretomanid untuk digunakan sebagai bagian dari regimen BPaMZ dan BpaL (Keam SJ. 2019). Persetujuan pertama pada 14 Agustus 2019 di bawah jalur LPAD di USA, sebagai bagian dari rejimen kombinasi dengan bedaquiline dan linezolid, untuk pengobatan orang dewasa dengan XDR paru atau TB MDR yang tidak toleran pengobatan atau tidak responsive (Keam SJ. 2019). Studi fase 2b tentang aktivitas bakterisidal sebagai penurunan unit pembentuk koloni (CFU) dari *Mycobacterium tuberculosis* dalam dahak pasien dengan mikroskopik TB paru BTA-positif di delapan lokasi di Afrika Selatan dan Tanzania (Dawson R, Diakon AH, Everitt D, et al. 2015). Penelitian ini bertujuan untuk: (i) mengungkap metabolisme *Mycobacterium smegmatis* di bawah perawatan pretomanid; (ii) sumber utama variasi metabolit yang sebanding pada bakteri yang diobati dengan pengobatan pretomanid dan antibiotik lain; dan (iii) menargetkan metabolit bertanggung jawab atas aktivitas membunuh inmycobacteria pretomanid (Baptista R, Fazakerley DM, Beckmann M, Baillie L, Mur LAJ. 2018).

METODE PENELITIAN

Strategi pencarian dan kriteria inklusi

Penelusuran Pustaka terpublikasi dilakukan oleh satu peneliti (HP) menggunakan basis data *online* PUBMED tanpa dilakukan pembatasan tipe penelitian maupun tahun publikasi. Kata kunci yang digunakan dalam penelitian ini yaitu "Pretomanid" dan "TB" dikombinasikan dengan sebuah Boolean operator "AND". Seluruh artikel terpublikasi sampai tanggal 1

Mei 2021 yang berpotensi dalam kajian sistematis ini. Kriteria inklusi artikel penelitian adalah : 1) Kriteria inklusi artikel penelitian adalah artikel yang: 1) institusi tempat pelaksanaan penelitian, 2) memberikan penjelasan terkait metode TB yang diterapkan, dan 3) memaparkan dampak dari implementasi TB terhadap minimal satu aspek luaran berikut: profil penggunaan antibiotik, biaya penggunaan atau pengadaan antibiotik, aspek klinis pasien, maupun profil resistensi bakteri terhadap antibiotik tertentu. Penelitian dalam bentuk kajian artikel (review) atau metaanalisis serta implementasi TB pada setting di luar rumah sakit tidak dilibatkan dalam penelitian ini. Penelusuran pustaka yang digunakan sebagai referensi dalam artikel terpublikasi lain terkait TB dilakukan dalam kajian sistematis ini sebagai upaya untuk memperoleh tambahan artikel literatur. Jika ditemukan lebih dari satu artikel penelitian yang dilakukan di sebuah institusi Kesehatan yang sama, seluruh artikel penelitian akan diikutsertakan dalam kajian apabila terdapat modifikasi pelaksanaan intervensi TB. Hanya penelitian yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris yang diikutkan dalam kajian akhir. Seluruh artikel yang memenuhi kriteria inklusi, walaupun terbit lebih dari 10 tahun sejak dilakukannya kajian sistematis ini, tetap digunakan dalam analisis demi mendapatkan gambaran yang komprehensif.

Data diekstraksi dari setiap artikel penelitian meliputi: 1) identitas artikel (nama jurnal, nama peneliti, dan tahun penelitian), 2) setting tempat pelaksanaan penelitian (negara dan jenis institusi kesehatan), 3) jenis intervensi Pretomanid yang diberlakukan, 4) dampak dari implementasi Pretomanid (profil penggunaan

antibiotik, biaya antibiotik, aspek klinis, dan profil resistensi). Jenis institusi kesehatan yang dimaksud dalam penelitian ini adalah institusi kesehatan sekunder dan tersier serta status afiliasi institusi, contohnya rumah sakit yang berafiliasi dengan institusi pendidikan tinggi (university affiliated hospitals). Identitas TI (tidak terdapat informasi) ditulis jika kategori institusi kesehatan tidak dinyatakan secara jelas di dalam artikel tersebut. Aspek klinis pasien yang dicatat meliputi lama tinggal di rumah sakit atau bangsal tertentu (misalnya intensive care unit/ICU), mortalitas, angka kejadian (dapat berupa insiden maupun prevalensi) keterulangan infeksi dan masuk rumah sakit kembali.

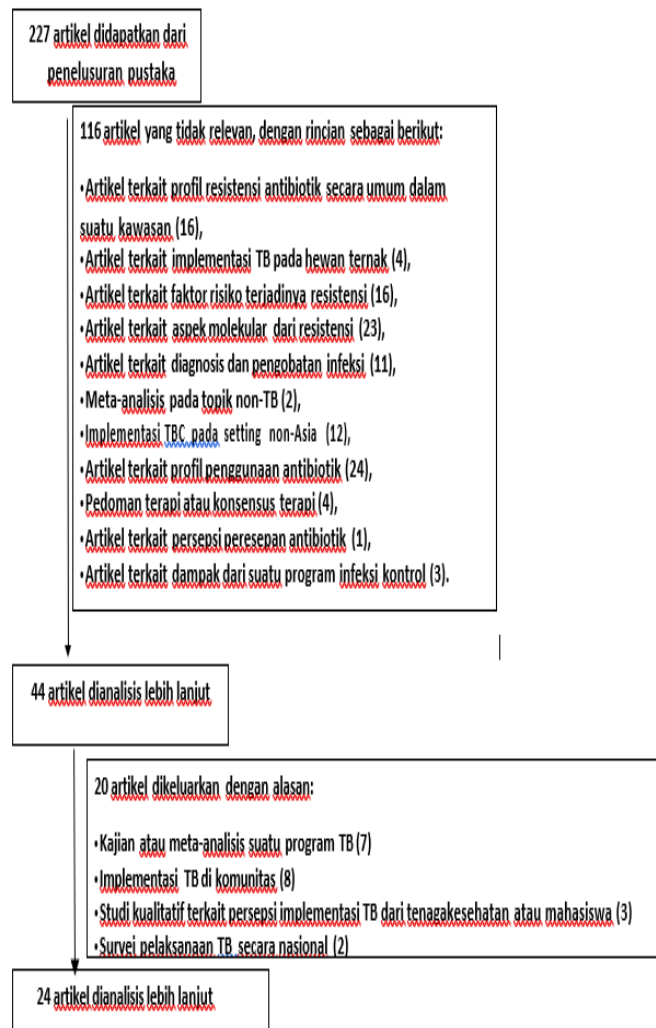
Analisis di dalam kajian sistematis ini dilakukan secara deskriptif naratif. Diskusi antara dua orang peneliti (HP, FH) dilakukan sebagai upaya untuk memaparkan temuan secara sistematis dan komprehensif.

HASIL PENELITIAN

Jumlah artikel yang teridentifikasi saat proses penelusuran pustaka adalah 227 artikel, dan hanya sejumlah 24 dari antaranya yang digunakan dalam kajian akhir (Gambar 1). Artikel yang masuk dalam kajian akhir berasal dari beberapa negara yang berbeda. Data terkait asal negara tempat dilakukannya penelitian. Dari total 24 artikel penelitian, hanya terdapat satu penelitian yang secara khusus melihat implementasi dari Pengobatan Tuberkulosis Pretomanid pada penggunaan obat golongan antibakterial. Pada kajian sistematis ini, belum ditemukan adanya bukti penelitian terpublikasi terkait implementasi Pengobatan Tuberkulosis Pretomanid pada lini kedua di Indonesia. Terdapat beberapa kemungkinan yang dapat

menjadi penyebab tidak ditemukannya penelitian terkait Pengobatan Tuberkulosis Pretomanid lini kedua di Indonesia. Pertama, tuntutan implementasi Pengobatan Tuberkulosis Pretomanid lini kedua yang relatif belum diberlakukan di Indonesia. Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance) di bawah lisensi dari Novartis, pengobatan tuberkulosis (TBC). TB Alliance telah melisensikan Mylan untuk memproduksi dan mengkomersialkan pretomanid digunakan sebagai bagian dari regimen BPamZ dan BPaL. Lisensi ini tidak eksklusif di negara

berpenghasilan rendah dan menengah dan eksklusif di pasar berpenghasilan tinggi. Pretomanid, bagian dari regimen BPaL, disetujui di AS di bawah Jalur Populasi Terbatas untuk Obat Antibakteri dan Antijamur (LPAD) untuk pengobatan orang dewasa dengan TB resisten terhadap obat secara ekstensif (XDR) paru atau TB yang tidak toleransi terhadap pengobatan/tidak responsif beberapa obat (MDR). Pretomanid juga sedang dalam peninjauan peraturan di UE. Perkemangan uji coba obat mulai dari preklinis sampai tahap III dapat dilihat tabel 1.



Gambar 1. Alur uji coba dan seleksi literature

Artikel ini merangkum tonggak penting dalam pengembangan pretomanid yang mengarah pada persetujuan regulasi pertama ini. Penggunaan basis data PUBMED dalam penelusuran pustaka dapat berkontribusi terhadap tidak ditemukannya artikel terkait Tuberkulosis yang dipublikasikan bahasa. Namun demikian, tidak dapat diartikan bahwa proses penelusuran pustaka dalam kajian sistematis ini tidak komprehensif sebab PUBMED adalah salah satu basis data terbaik yang memuat artikel penelitian kesehatan berkualitas dari berbagai negara, termasuk Indonesia.²¹

Percobaan 1: Perbandingan BPamZ dan BMZ mencit BALB / c dan mencit telanjang athymic.

Pada awal pengobatan 14 hari pasca infeksi, mencit BALB / c dan telanjang tikus menyimpan sekitar 7,95 dan 7,56 log₁₀ CFU di paru-paru mereka masing-masing. Setelah 1 bulan pengobatan, penambahan PMD pada bedaquiline, moxi fl oxacin, dan pyrazin- amida (BMZ) menghasilkan pengurangan tambahan sekitar 1 log₁₀ pada tikus BALB / c dan tikus telanjang (P. 0,01). Kedua regimen menghasilkan hasil yang jauh lebih baik penurunan jumlah CFU paru pada tikus BALB / c dibandingkan dengan jumlah pada tikus telanjang, dengan tambahan 1.1-log₁₀ penurunan diamati pada tikus BALB / c setelah 1 bulan pengobatan dengan BPamZ dan BMZ (P. 0,01). Berdasarkan pengalaman sebelumnya (4), mencit BALB / c diharapkan biakan negatif setelah 2 bulan pengobatan dan tidak dinilai pada titik waktu itu. Di antara tikus telanjang, semua tikus dalam kelompok BPamZ dan 7 dari 10 tikus dalam kelompok BMZ kultur negatif pada 2 bulan meskipun pelapisan

homogenat seluruh paru. Hanya sedikit CFU yang terdeteksi pada 3 tikus lain dari kelompok BMZ. Relaps dinilai 3 bulan setelah menyelesaikan 1,5 dan 2 bulan pengobatan pada tikus BALB / c dan setelah 2,5 bulan pengobatan pada tikus telanjang (Tabel 1). Pada tikus BALB / c, tidak ada perbedaan signifikan yang diamati dalam proporsi tikus yang kambuh setelah pengobatan dengan BPamZ (3/15 [20%]) atau BMZ (2/15 [13%]) selama 1,5 bulan (P. 1.0). Kedua kelompok bebas kambuh setelah 2 bulan pengobatan. Di antara tikus telanjang, yang membutuhkan durasi pengobatan yang lebih lama untuk sembuh, proporsinya kambuh setelahnya 2,5 bulan pengobatan lebih tinggi pada tikus yang diobati BMZ (4/16 [25%]) dibandingkan pada tikus yang diobati BPamZ (1/18 [6%]), tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik (P. 0,16). Tiga tikus telanjang dalam kelompok BMZ disuntik mati ketika mereka hampir mati hanya 6 minggu setelah menyelesaikan pengobatan. Meskipun beberapa koloni yang diisolasi dari paru-paru homogen memiliki morfologi atipikal, mereka dipastikan M. tuberculosis dengan pewarnaan tahan asam dan sekuensing 16S rRNA. Oleh karena itu, tikus ini dihitung kambuh. Tiga tikus telanjang dalam kelompok BPamZ juga membutuhkan eutanasia ketika mereka hampir mati 9 minggu setelah menyelesaikan pengobatan. Namun homogenat paru dari 3 mencit ini tidak menghasilkan pertumbuhan, kecuali 1 koloni dari paru-paru salah satu mencit yang kemudian diidentifikasi dengan morfotipe koloni, pewarnaan AFB, dan pengurutan 16S rRNA sebagai Staphylococcus epidermidis. Oleh karena itu, tikus tersebut tidak dihitung sebagai kambuh.

Eksperimen 2: konfirmasi kontribusi PMD pada rejimen BPamZ dan BPAL pada mencit BALB / c dan evaluasi dampak resistansi awal PZA atau PMD.

Eksperimen kedua dilakukan untuk mengkonfirmasi hasil eksperimen 1, untuk mengevaluasi kontribusi PMD ke BPamZ dalam hal resistensi PZA dasar, untuk menilai kontribusi PMD untuk aktivitas sterilisasi BPAL, dan untuk memastikan bahwa kontribusi PMD untuk BPamZ dan BPAL secara langsung dikaitkan dengan aktivitas antituberkulosis setelah aktivasi oleh Ddn. Skema untuk percobaan ini ditunjukkan pada Tabel S3 dan S4. Tikus terinfeksi secara paralel dengan strain H37Rv atau salah satunya dari mutan yang resisten terhadap PZA atau PMD isogenik. Rata-rata jumlah CFU paru melebihi $4 \log_{10}$ CFU pada hari setelah infeksi (Tabel 2). Pada awal pengobatan 2 minggu kemudian, rata-rata jumlah CFU sekitar $8 \log_{10}$ CFU di H37Rv dan pncA kelompok infeksi mutan, masing-masing, dan sedikit lebih rendah di ddn kelompok mutan. Antara mencit yang terinfeksi dengan induk H37Rv, penambahan PMD ke BMZ tidak menghasilkan penurunan yang signifikan secara statistik pada jumlah CFU paru setelah 1 bulan pengobatan. Namun, penambahan PMD dikaitkan dengan lebih sedikit kekambuhan setelah 1,5 bulan pengobatan (P. 0,02), serta jumlah CFU yang lebih rendah pada penilaian kekambuhan setelah 1 (P. 0,001) dan 1,5 bulan pengobatan. Isolat dari tikus yang kambuh setelah 2 bulan pengobatan BMZ tidak resisten terhadap BDQ.

Percobaan 3: Perbandingan BPamZ dan BMZ pada mencit C3HeB / FeJ.

Pada awal pengobatan 4 minggu setelah infeksi pertama, jumlah CFU rata-rata meningkat

menjadi $9,43 \pm 0,33 \log_{10}$. Karena beban infeksi yang sangat tinggi dan paru-paru yang berkembang pesat kerusakan yang terjadi pada permulaan pengobatan, kematian substansial telah diamati selama ini setelah periode pengobatan 2 bulan meskipun efek bakterisidal kuat dari kedua rejimen. Penambahan PMD ke rejimen BMZ memperpanjang kelangsungan hidup rata-rata dari 21 hari menjadi lebih dari 60 hari (P. 0,0001) dan secara signifikan meningkatkan aktivitas bakterisidal. Setelah 1 bulan pengobatan, jumlah CFU paru rata-rata adalah 2,4 catatan 10 lebih rendah di antara tikus yang menerima BPamZ daripada yang menerima BMZ. Setelah 2 bulan pengobatan, hanya 2 tikus yang diobati dengan BMZ yang bertahan, sedangkan 10 BPamZ- tikus yang dirawat selamat. Selain 1 tikus yang diberi BPamZ dengan 2 CFU, semua tikus kultur negatif. Tidak ada koloni yang diisolasi pada piring yang mengandung BDQ (0,06 g / ml) atau PMD (2 g / ml) di kedua titik waktu tersebut. Pada 4 minggu pasca infeksi (D0) dengan dosis aerosol tinggi M. tuberculosis HN878 di bawah protokol penyakit yang dipercepat, tikus C3HeB / FeJ menunjukkan keterlibatan paru yang luas dengan lesi seluler dan kaseasi. Lesi seluler terdiri dari kelompok neutrofilik yang diselingi dengan limfosit dan makrofag epiteloid. Lesi kaseasi termasuk granuloma yang terisolasi dan menyatu dengan berbagai derajat kaseasi sentral dan seluler. Infiltrasi neutrofilik padat dan basil tahan asam intraseluler dan ekstraseluler yang melimpah terlihat jelas pada antarmuka makrofag-kaseum berbusa, sedangkan proporsi basil ekstraseluler lebih tinggi ke arah pusat lesi kaseus yang lebih aseluler. Setelah 6 minggu pasca infeksi (minggu ke-2 [W2] pengobatan), tingkat penyakit paru-paru telah

meningkat meskipun telah diobati. Sementara beberapa lesi kaseasi menunjukkan struktur yang lebih terorganisir dengan tepi serat yang semakin jelas, kaseasi sentral yang lebih luas, dan bahkan kavitas, area lain menunjukkan infiltrasi ekstensif dengan pneumonitis eksudatif. Bakteri ekstraseluler semakin banyak terlihat pada caseum aseluler. Pada 8 minggu pasca infeksi (M1 pengobatan), paru volume didominasi oleh area nekrosis yang luas dengan kaseasi sentral dan lesi kavitas. Jenis lesi multipel disajikan saat ini, menunjukkan perkembangan penyakit yang heterogen. Setelah 1 bulan pengobatan dengan BPaMZ atau BMZ, pewarnaan tahan asam lebih menyebar, mungkin mencerminkan kerusakan struktural bakteri oleh regimen bakterisidal tinggi. Setelah 2 bulan pengobatan, perubahan patologis serupa terlihat pada pewarnaan H&E, tetapi tidak ada basil tahan asam utuh yang terlihat pada kedua kelompok perlakuan (Eksperimental T. 2019).

Interval kepercayaan 95% yang dihasilkan simulasi Monte Carlo ditampilkan di sekitar tingkat penurunan bakteri untuk kombinasi 3 obat. Rejimen 3 obat membersihkan beban bakteri pada hari ke-14, seminggu lebih awal dari rejimen 2 obat, dan berada di luar interval kepercayaan 95% yang lebih rendah pada hari ke-14, yang menunjukkan bahwa peningkatan laju penurunan bakteri secara statistik signifikan. Yang menarik, rejimen moxifloxacin plus bedaquiline dengan metabolit M2-nya tidak mempercepat laju pembunuhan. Namun, hal itu tetap berada di dalam interval kepercayaan 95%, sehingga perubahan tingkat tidak signifikan., jumlah agen baru membuat identifikasi rejimen yang optimal menjadi sulit, mahal, dan memakan

waktu (Regimen M, Kombinasi K, Obat T, et al. 2020).

Sebuah studi dosis naik tunggal menetapkan tolerabilitas dosis pretomanid dari 50 sampai 1.500 mg. Sebuah studi 7-hari dosis-naik-multi- menetapkan toleransi dosis harian 200, 600, dan 1.000 mg. Kelompok 1.000 mg dihentikan setelah hari ke-5 dari 7 hari yang direncanakan karena peningkatan kadar kreatinin serum peningkatan kemudian dibuktikan disebabkan oleh penghambatan sekresi tubular kreatinin dan bukan efek negatif pada filtrasi glomerulus. Aktivitas bakterisidal awal (EBA) pretomanid dievaluasi dalam dua studi 14 hari pada pasien TB. Yang pertama menilai dosis dari 200 sampai 1.200 mg QD. Semua dosis menunjukkan aktivitas bakterisidal tanpa respons dosis. Penelitian berikutnya menilai rentang yang lebih rendah dari 50, 100, 150, dan 200 mg QD. Sebuah tes untuk kesetaraan respon pada 50 mg dengan rata-rata respon pada tiga dosis yang lebih tinggi P. nilai 0,0605 untuk EBA berdasarkan penghitungan CFU dan 0,0511 untuk EBA berdasarkan time to positivity (TTP) dalam kultur cair, yang dapat diartikan sebagai bukti lemah bahwa 50 mg memiliki EBA yang lebih rendah. Pretomanid dinilai aman dan dapat ditoleransi dengan baik, meskipun kejadian efek samping (AE) berpotensi terkait dengan pretomanid tampaknya terkait dosis. Dengan demikian, kisaran 100 sampai 200 mg diidentifikasi untuk evaluasi lebih lanjut dari pretomanid dalam rejimen antituberkulosis baru.³ Keuntungan terapi kombinasi selama kedua fase intensif (rifampisin [RIF], Pengobatan tradisional yang rentan terhadap obat Mycobacterium tuberculosis mengambil iklan- isoniazid, pirazinamid, dan etambutol) dan fase lanjutan (rifampisin dan isoniazid). Yang paling umum in vitro

negara bagian dari *M. tuberculosis* digunakan untuk mewakili ini in vivo Skenario tersebut adalah fase pertumbuhan logaritmik (fase log), fase pertumbuhan asam yang bereplikasi perlahan (fase asam), dan fase nonreplicating-persister (NRP) (Silva CDM, Hajihosseini SA, Myrick SJ, et al. 2018). Evaluasi

efektivitas aerosol serbuk kering PA-824 dalam pengobatan TB. PA-824, biasanya diberikan secara oral, sangat menjanjikan dalam mengobati TB aktif dan laten, dengan potensi untuk mengobati TB-MDR (Garcia-contreras L, Sung JC, Muttill P, et al. 2010).

Tabel 1 Pengembangan Obat

Tahap	Molekul atau [Obat Regimen] diuji	Target	Pasien	Nama Percobaan / Sponsor	Registri Percobaan Pengenal
Preklinis pengembangan	CPZEN-45 SQ-609 TB-166 DC-159a BTZ-043 PBTZ-169	Biosintesis dinding sel Biosintesis asam mikolat Rantai pernapasan DNA gyrase A Biosintesis dinding sel Biosintesis dinding sel			
Tahap I	P203	Rantai pernapasan	Orang dewasa yang sehat relawan	Terapi Quirent	NCT02858973
	PBTZ 169 (lengkap) DLM	Biosintesis dinding sel Biosintesis asam mikolat	Orang dewasa sehat relawan TB-MDR anak	Nearmedic Plus LLC Otsuka 232	NCT03036163 NCT01856634
Tahap I / II	BDQ (Belum Merekrut)	Rantai pernapasan	TB-MDR Pediatri HIV +/-		NCT02906007
Tahap II	BDQ	Rantai pernapasan	TB-MDR Pediatri HIV +	Janssen C211	NCT02354014
	BDQ	Rantai pernapasan	TB-MDR Jepang HIV +	Janssen Japan Trial	NCT02365623
	Levofloxacin INH dosis tinggi	DNA gyrase A Biosintesis asam mikolat	MDR-TB Dewasa INH-suscep- tibel atau resisten	Opti-Q ACTG5312	NCT01918397 NCT01936831
	DLM	Biosintesis asam mikolat	TB Pediatric MDR-TB table atau resisten HIV +	Otsuka 233	NCT01859923
	BDQ + MFX + PTM + PZA BDQ + DLM		DS-TB atau MDR-TB MDR-TB HIV +/- pa- tient	NC-005 DELIBERATE (ACTG NCT02583048 S343)	NCT02193776
	DLM + LZD + LFX + PZA		Quinolone Sensitive MDR-TB	MDR-END	NCT02619994
Tahap II / III	BDQ + PTM berisi rejimen		MDR-TB	TB-PRACTECAL	NCT02589782
Tahap III	DLM	Biosintesis asam mikolat	MDR-TB (subtrial termasuk HIV + pasien)	Otsuka 213	NCT01424670
	LFX	DNA gyrase A	MDR-TB dari 15 tahun	V-QUIN	AC- TRN12616000215426
	LFX	DNA gyrase A	TB-MDR anak Anak-anak berusia 5 tahun STREAM Tahap 1 yang tinggal dengan MDR- Orang dewasa TB	TB-CHAMP STREAM Tahap 2	ISRCTN92634082 ISRCTN78372190 NCT02409290
	BDQ + LZD + LFX + P- ZA + ETH / dosis tinggi INH		MDR-TB	Lanjut	NCT02454205 / PAC- TR201409000848428
	BDQ + LZD + PTM		MDR-TB dan XDR- TB	NIX-TB	NCT02333799
	MFX + PTM + PZA		MDR-TB dan DS-TB	serciti	NCT02342886
	Kombinasi dari baru disetujui nawata (Belum Merekrut)		Fluoroquinolone sensitif MDR-TB dari usia 15 tahun	endTB	NCT02754765

Singkatan: BDQ: bedaquiline, CFZ: clofazimine, CS: cycloserine, DLM: delamanid, EMB: ethambutol, ETO: ethionamide, INH: isoniazide, KM: kanamycin, LFX: levofloxacin, LZD: linezolid, MCX: Meropenem-clav: moxifloxacin, OFX: ofloxacin, PTH: prothionamide, PTM: pretomanid, PZA: pyrazinamide, RMP: rifampicin, TRD: terizidone.

PEMBAHASAN

Batasan dari tinjauan sistematis ini, dengan mencari PubMed untuk studi tentang aktivitas bakterisidal awal (EBA) yang diterbitkan sejak tahun 1945 dengan istilah pencarian "aktivitas bakterisidal", "kuantifikasi mikobakteri dalam dahak", dan "penilaian efektivitas obat antituberkulosis". Hanya studi yang diterbitkan dalam bahasa Inggris, Jerman, Prancis, Spanyol, atau Italia yang disertakan. Referensi silang mengidentifikasi studi awal yang berpotensi relevan. Studi formal agen antituberkulosis EBA telah dilakukan sejak 1980 dan mengukur aktivitas agen dengan penurunan harian dalam unit pembentuk koloni.

Mycobacterium tuberculosis dalam sputum yang memastikan bahwa agen terkait memang membunuh mikobakteri. Sebagian besar penelitian dilakukan selama dua hari pengobatan pertama tetapi baru-baru ini telah menjadi jelas bahwa beberapa agen yang lebih baru, terutama bedaquiline, PA-824, dan delamanid, seperti agen pyrazinamide, memiliki onset aksi yang tertunda yang mungkin tidak terbukti beberapa hari. Studi terbaru telah dilakukan selama 14 hari. Respon terhadap pengobatan juga seringkali bifasik dengan aktivitas yang lebih besar selama 2 hari pertama pengobatan. Agen tunggal paling sering digunakan untuk menetapkan efektivitas, menilai dosis optimal, dan tolerabilitas dan efek toksik. Kombinasi obat telah dipelajari.

KESIMPULAN

Kemajuan terbesar dalam penatalaksanaan terapeutik TB adalah pengembangan obat baru melawan jenis yang resistan. PA-824 menunjukkan aktivitas bakterisidal lebih besar pada organisme non-replikasi (persister) di bawah pH normal dibandingkan dengan RIF dan PZA, yang dapat membantu memperpendek durasi pengobatan. Dengan dosis 12,5 µg / ml dan perlakuan 21 hari diamati memiliki kemampuan untuk mengurangi jumlah bakteri menjadi nol, menawarkan wawasan penting saat menetapkan dosis untuk in vivo / studi klinis menunjukkan dosis optimal yang diperlukan untuk mengatasi mekanisme detoksifikasi *M. tuberculosis* dan menyebabkan kematiannya. Molekul konjugat nitroimidazole - oxazolidinone memiliki potensi untuk pengobatan infeksi bakteri anaerob.

Tinjauan sistematis ini tentang pemahaman terkini hubungan kausal dan asosiatif antara mutasi genetik dan resistansi fenotipik terhadap obat TB baru dan digunakan kembali. Akses beberapa obat TB baru tetap terbatas dan pengujian fenotipik hanya tersedia di beberapa laboratorium mikobakteriologi di seluruh dunia.

Pada saat yang sama, data MTB WGS sedang dibuat dengan kecepatan meningkat inferensi transmisi dan diagnosis resistensi. Basis pengetahuan untuk membantu repurposing data WGS untuk deteksi / pengawasan resistensi obat baru akan mendukung eksplorasi penelitian mekanisme resistensi dan pengembangan diagnostik molekuler baru, tujuan akhirnya terapi antibiotik yang lebih personal untuk pasien resisten TB. Meskipun tuberkulosis yang resistan terhadap obat mengancam menggagalkan program pengendalian tuberkulosis yang sudah rapuh di seluruh dunia,

muncul strategi kesehatan masyarakat baru, teknologi diagnostik, obat-obatan, dan intervensi untuk mencegah resistansi. Pada pertemuan Tingkat Tinggi Majelis Umum PBB 2018 tentang pengakhiran tuberkulosis, kemajuan menandakan kemampuan untuk mengurangi dan akhirnya menyelesaikan masalah tuberkulosis yang resistan terhadap obat. Pembunuh bakteri dari rejimen multidrug (pretomanid, moxifloxacin, bedaquiline, dan metabolit M2-nya serta moxifloxacin, bedaquiline, dan metabolit M2) memungkinkan penentuan apakah rejimen baru lebih baik, sama, atau lebih buruk daripada pretomanid plus moxifloxacin regimen sebagai fungsi dari apakah regimen baru membunuh bakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- Baptista R, Fazakerley DM, Beckmann M, Baillie L, Mur LAJ. (2018). Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824). *Sci Rep.* 2018;8(1):1-7. doi:10.1038/s41598-018-23110-1
- Barthod L, Lopez JG, Curti C, et al. (2018). News on therapeutic management of MDR-tuberculosis: a literature review. *J Chemother.* 2018;30(1):1-15. doi:10.1080/1120009X.2017.1338845
- Dawson R, Diacon AH, Everitt D, et al. (2015). Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: A phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pul. *Lancet.* 2015;385(9979):1738-1747. doi:10.1016/S0140-6736(14)62002-X
- Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. (2019). The Lancet Respiratory Medicine Commission: 2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):820-826. doi:10.1016/S2213-2600(19)30263-2
- Diacon AH, Dawson R, Von Groote-Bidlingmaier F, et al. (2012). 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: A randomised trial. *Lancet.* 2012;380(9846):986-993. doi:10.1016/S0140-6736(12)61080-0
- Eksperimental T. (2019). Pretomanid Pretomanid untuk Regimen Baru yang Mengandung Bedaquiline dengan Linezolid atau Moxifloxacin dan Pyrazinamide dalam Model Tuberkulosis Murine. 2019;63(April):1-14.
- Feuerriegel S, Köser CU, Baù D, et al. (2011). Rumit In Vitro Kerentanan terhadap PA-824. 2011;55(12):5718-5722.
- Garcia-contreras L, Sung JC, Muttill P, et al. (2010). Dry Powder PA-824 Aerosol untuk Perawatan Tuberkulosis di Guinea Pigs. 2010;54(4):1436-1442.
- Gowski MP, Zbrzezna MAG, Bujalska-zadroony M, Farmakodinamik D, Pusat L, Preklinik T. (2017). Keuntungan dalam farmakoterapi tuberkulosa. 2017;74(1):3-11.

- Ignatius EH, Mahmoud S, Abdelwahab T, Hendricks B, Gupte N, Narunsky K. (2020). Farmakokinetik pretomanida dengan adanya rifamycin: hasil semen: Diunduh dari: dari uji coba acak pada anggota tuberculosis: Diunduh dari: <http://aac.asm.org/> pada 29 November 2020 di University of Western Ontario: Dalam analisis ini, data dikumpul. 2020;42(November):1-28.
- Johns U, et al. (2020). Tuberculosis PP, Kedokteran F, Diunduh dari: Diunduh dari: Published online 2020:1-42.
- Kadura S, King N, Nakhoul M, et al. (2020). Review sistematis yang mutasi terkait dengan resistensi baru dan digunakan kembali Mycobacterium tuberculosis obat bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid dan pretomanid. Published online 2020:2031-2043.
- Keam SJ. (2019). Pretomanid: First Approval. *Drugs*. 2019;79(16):1797-1803. doi:10.1007/s40265-019-01207-9
- Lyons MA. (2020). Pretomanid dose selection for pulmonary tuberculosis: An application of multi-objective optimization to dosage regimen design. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;10(3):211-219. doi:10.1002/psp4.12591
- Murray S, Mendel C, Spigelman M. (2016). Pengembangan rejimen TB Alliance untuk TB yang resistan terhadap berbagai obat. 2016;20(12):38-42.
- Moonzwe Davis L, Schensul SL, Schensul JJ, et al. (2009). NIH Akses Publik. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;17(1):2419-2424.
- [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=19232810%0Ahttp://www.eif.gov.cy/mlsi/dl/genderequality.nsf/0/12D2A22FAC60DA74C22579A6002D950A/\\$file/pakistan.pdf](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=19232810%0Ahttp://www.eif.gov.cy/mlsi/dl/genderequality.nsf/0/12D2A22FAC60DA74C22579A6002D950A/$file/pakistan.pdf)<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=expNedelman>
- JR, Salinger SDH, Subramoney V, et al. (2021). crossm Perspektif Respon Paparan pada Dosis Klinis Pretomanid. 2021;65:1-10.
- Obat T, Haley CA, Macias P, et al. (2021). Pengobatan Novel 6-Bulan untuk. 2021;27(1):27-29.
- Regimen M, Kombinasi K, Obat T, et al. (2020). Membangun Regimen Kemoterapi Kombinasi Tiga Obat yang Optimal. 2020;64(November):1-13.
- Salinger DH, Subramoney SV, Everitt SD, Nedelman R. (2019). crossm Farmakokinetik Populasi dari Agen Antituberculosis Pretomanid. 2019;(September):1-10.
- Silva CDM, Hajihosseini SA, Myrick SJ, et al. (2018). crossm Pengaruh Moxi fl oxacin plus Pretomanid terhadap Mycobacterium tuberculosis di Log Phase, Acid Phase, dan Nonreplicating- Persister Phase di In Vitro Pengujian kadar logam. 2019;63(November 2018):1-8.
- Toksitas M, Linezolid D. (2020). Efektivitas yang Dipertahankan dan Mengurangi Toksisitas dengan Dosis Linezolid Intermiten dalam Kombinasi dengan Bedaquiline dan Pretomanid dalam Model Tuberculosis Murine. 2020;(September):1-13.
- Wen S, Jing W, Zhang T, et al. (2019). Perbandingan aktivitas

in vitro dari nitroimidazoles delamanid dan pretomanid terhadap TB yang resistan terhadap beberapa obat dan yang resistan terhadap obat secara luas Diskusi Hasil Konsentrasi penghambatan minimal. 2019;(Mic):10-13.

Zhang Y. (2007). Kemajuan dalam Pengobatan Tuberkulosis. 2007;82(September):595-600.