

The Influence of Propolis as Supplement in Tuberculosis Therapy In Conjunction With Anti Tuberculosis Drug toward White Blood Cells

Pengaruh Propolis Sebagai Suplemen Pada Terapi Tuberkulosis Bersamaan Dengan Pemberian Obat Anti Tuberkulosis Terhadap Angka Leukosit

Septian Wisnu Sewaka¹, Akhmad Edy Purwoko²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, ²Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

ABSTRACT

Background. Tuberculosis as the most easiest disease that can spread caused by micro bacterium tuberculosis, is also number three as a stub out disease in Indonesia. And exacerbated by drop out of anti tuberculosis drug's consumption. because that's need a long time for consuming. So this is influence of resistance in drug's for tuberculosis it self. Propolis as one bee products shown to have natural antibiotic ingredients and polyphenols content is beneficial to increase the immunity of the human body. In addition, propolis is a product that is already familiar and readily available to the general public in Indonesia, especially java island.

Purpose. Determine the effect of propolis as a supplement in the treatment of patients with tuberculosis of the cellular immune response of leukocyte.

Methods. The study design used quasi-experimental. The propolis gived during two months to the new patient who suffer from tuberculosis that get frist months anti tuberculosis drugs. The number was measure before and after giving the propolis and anti tuberculosis drugs.

Result. In Wilcoxon test $Z = -3,04$ obtained value and significance value of 0.002 ($p < 5\%$) of the result showed a significance difference in leukocyte number between before and after giving propolis with antit tuberculosis drugs

Conclusion. Giving propolis with anti tuberculosis drugs in patient that suffer from new tuberculosis during two months would decrease leukocyte number.

Keywords: tuberculosis, propolis, leukocyte number

ABSTRAK

Latar belakang. Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Saat ini TBC merupakan penyakit urutan ketiga sebagai penyakit mematikan di Indonesia dan diperburuk dengan insidensi *drop out* pada pengobatan pasien karena jangka waktu pengobatan yang lama. Hal ini berdampak pada terjadinya resistensi obat pada penderita tuberkulosis. Propolis sebagai salah satu produk lebah terbukti memiliki bahan antibiotika alami dan kandungan polifenol yang bermanfaat untuk meningkatkan imunitas pada tubuh manusia. Selain itu, propolis merupakan produk yang sudah cukup familiar dan mudah didapatkan oleh masyarakat umum di Indonesia, khususnya Pulau Jawa.

Tujuan. Mengetahui pengaruh pemberian propolis sebagai suplemen pada terapi penderita tuberkulosis terhadap respon imun seluler leukosit.

Metode. Desain penelitian yang digunakan kuasi eksperimental. Propolis diberikan selama dua bulan pada penderita TB paru baru yang mendapat terapi OAT bulan pertama. Angka leukosit diukur sebelum dan setelah pemberian propolis dan OAT.

Hasil. Pada uji *wilcoxon* didapatkan nilai $Z = -3,04$ dan nilai signifikansi $0,002$ ($p < 5\%$) hasil tersebut menunjukkan perbedaan yang signifikan antara angka leukosit sebelum dan sesudah pemberian propolis bersama OAT.

Kesimpulan. Pemberian propolis bersama OAT pada penderita TB paru baru selama dua bulan mengalami penurunan angka leukosit.

Kata kunci: *tuberkulosis, propolis, angka leukosit*

Pendahuluan

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2005 memperkirakan terdapat 8,8 juta penderita TBC dan 1,6 diantaranya mengalami kematian. TBC merupakan penyebab kematian nomor tiga di Indonesia setelah penyakit kardiovaskular dan penyakit saluran pernafasan, dan penyebab kematian nomor satu pada golongan penyakit infeksi/menular. Indonesia sendiri merupakan negara ketiga terbesar dengan masalah TBC di dunia dengan angka kematian satu orang tiap lima menit. Pada tahun 2004, tercatat 211.753 kasus baru TBC di Indonesia dan diperkirakan sekitar 300 kematian terjadi setiap hari akibat TBC. Kasus baru TBC di Indonesia bertambah seperempat juta per tahun¹⁻³.

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan di dunia dan di Indonesia. TB juga merupakan yang salah

satu Indikator keberhasilan MDG's yang harus dicapai oleh Indonesia, yaitu menurunkan angka kesakitan dan kematian menjadi setengahnya di tahun 2015 dari baseline data tahun 1990. Berkat kerja keras berbagai pihak secara bersama-sama dalam 4-5 tahun terakhir, target MDG's sudah tercapai sejak tahun 2010 yang lalu. Angka Kejadian TB berhasil diturunkan sebesar 45%, yaitu 343 per 100.000 penduduk (1990) menjadi 189 per 100.000 penduduk (2010). Angka kematian berhasil diturunkan sebesar 71% dari 92 per 100.000 penduduk (1990) menjadi 27 per 100.000 (2010). Dengan demikian target MDGs untuk TB sudah dapat dicapai di Indonesia. Ini merupakan suatu prestasi nasional juga internasional⁴.

Permasalahan TB di Indonesia masih sedemikian luasnya sehingga masih membutuhkan komitmen semua pihak untuk mengendalikan TB di Indonesia. Mengutip data hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007 diketahui TB

menempati urutan pertama penyakit menular penyebab kematian baik di perkotaan dan di pedesaan. Belum lagi adanya kasus Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) bahkan Extremely Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB) yang mengakibatkan biaya yang harus dikeluarkan baik oleh negara maupun masyarakat sendiri menjadi semakin besar. Berdasarkan *WHO report of Global TB Control 2011*, saat ini Indonesia menempati urutan ke 9 di antara 27 negara yang mempunyai beban tinggi untuk MDR TB, sedikitnya telah ditemukan 8 kasus XDR-TB di Indonesia⁵.

Rifampicin (RIF), isoniazid (INH), ethambutol (EMB), streptomycin, pirazinamida (PZA) telah bertahun-tahun dimanfaatkan sebagai anti TBC, dengan beberapa macam efek kerja seperti menghambat biosintesis asam mikolat yang merupakan unsur penting dinding sel, menghambat DNA-dependent RNA Polymerase dari mikobakteria, menghambat sintesis metabolit sel. Supresi

pertumbuhan sel dan eradikasi mikroba. Tetapi sebagian penderita telah menunjukkan resistensi terhadap *first-line* anti TBC ini. *Second-line* anti TBC berupa etionamida, para amino salisilat (PAS), sikloserina, amikacin, kanamicin dan kapreomicin telah diluncurkan, tetapi kurang efektif, terlalu toksik, serta menunjukkan efek samping yang serius^{6,7}.

Propolis adalah produk lebah yang kaya akan zat-zat esensial yang sangat berguna bagi manusia. Propolis diproduksi oleh lebah dari getah yang diambil dari bagian tumbuh-tumbuhan yang menghasilkan getah, terutama tunas tumbuhan- getah inilah yang menjadi bahan dasar pembentuk propolis. Getah ini dibawa ke dalam sarang lebah oleh para lebah pekerja dan dicampur dengan wax (sejenis lilin) dan serbuk sari bunga. Dengan bantuan air liur lebah, campuran ini dibuat menjadi lentur, dan inilah propolis. Propolis memiliki variasi warna antara coklat kehijauan dan coklat tua.

Bagi para lebah, propolis merupakan zat penting yang sangat fundamental yang mereka perlukan untuk sterilisasi sarang lebah. Bioflavonoid terdapat dalam jumlah yang banyak dalam propolis, bahkan paling banyak dibandingkan dengan produk-produk lebah lainnya seperti madu, *royal jelly*, dan lain-lain. Zat inilah yang memberikan efek antibiotik natural yang terkuat dan berfungsi menyembuhkan atau sedikitnya mengurangi rasa sakit, meredakan radang, mengikat zat racun yang masuk ke dalam tubuh dan memperkuat sistim imunitas tubuh⁸.

Metode

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimen yaitu *quasy-eksperimental*, intervensi propolis sebagai suplemen pada terapi penderita tuberkulosis dilakukan pengukuran pre-test, post-test.

Populasi merupakan subjek yang akan diteliti misalnya manusia sebagai

klien yang memenuhi kriteria dan telah ditetapkan oleh peneliti. Populasi pada sampel penelitian ini adalah seluruh pasien penderita tberkulosis (TBC) dengan BTA+ yang tidak ditentukan rentang umur maupun jenis kelamin yang menjadi pasien di BP4 Yogyakarta dan BP4 Kabupaten Bantul.

Perhitungan besar sampel yang digunakan sebaiknya representative dan dapat menggambarkan populasi yang diteliti. Jika sampel tidak terpenuhi diambil sampel minimal.

Ukuran sampel (data observasi) yang sesuai adalah antara 100 – 200⁹. Ini semua didasarkan pada minimal 5 x n sampai 10 x n (jumlah data observasi). Dalam penelitian ini jumlah parameter yang diestimasi sebanyak 2 kali maka didapatkan sampel minimum sebesar 10-20 responden dalam penelitian ini diperoleh sebanyak 15 responden. Dalam penelitian ini sample yang diperoleh sebanyak 15 orang dimana sample yang diambil adalah pasien tuberkulosis dengan

BTA + yang diperoleh dari BP 4 Yogyakarta.

Kriteria inklusi adalah penderita TB baru dengan hasil uji lab BTA+ dan bersedia mengikuti prosedur penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah memiliki riwayat alergi propolis, masa kehamilan, asma, dan adanya infeksi penyakit lain.

Instrumen yang digunakan meliputi timbangan, peralatan laboratorium untuk tes darah (angka leukosit) dan tes sputum BTA, masker, alat tulis, propolis 12 ml/pasien, serta bahan untuk tes darah rutin.

Pengumpulan data dimulai dengan melakukan observasi dan studi pendahuluan ke Dinas Kesehatan Yogyakarta, Bantul dan Rumah Sakit Khusus Paru Respirasi Yogyakarta dan Bantul, untuk mendapatkan data guna menentukan tempat penelitian dan studi pustaka terhadap penelitian terdahulu. Kemudian dilanjutkan dengan membuat rumusan masalah, penyusunan proposal,

penyusunan instrumen penelitian, penyusunan surat ijin untuk melaksanakan penelitian dan pertemuan dengan kepala Rumah Sakit Khusus Paru Respirasi Yogyakarta dan Bantul untuk menentukan jadwal pelaksanaan penyuluhan.

Pada tahap pelaksanaan penelitian ini sebelumnya dilakukan pemeriksaan terhadap subjek terlebih dahulu untuk mendapatkan hasil apakah pasien betul-betul penderita tuberkulosis dengan BTA +. Pada tahap ini dilakukan pemeriksaan oleh ahli laboratorium BP4 dengan metode pengambilan dahak sewaktu-pagi-sewaktu. Selanjutnya pasien yang telah didiagnosa tuberkulosis dengan BTA + akan diberikan penjelasan oleh peneliti mengenai tujuan penelitian, perlakuan yang diberikan, resiko yang dapat terjadi dan yang terakhir memberikan *informed consent* kepada pasien. Setelah pasien menyetujui dan menandatangani *informed consent* selanjutnya akan dilakukan pengambilan sample darah sebanyak 2 cc dan diberikan propolis sebanyak 12 ml beserta OAT dan

penjadwalan untuk datang kembali ke BP4.

Setelah data terkumpul, kemudian dilakukan analisa standar dengan uji *paired T-test* apabila data memiliki sebaran normal, dan apabila tidak memiliki sebaran normal akan menggunakan uji *Wilcoxon*.

Leukosit sebagai tolak ukur yang dipakai dalam penelitian ini didasarkan dengan cara penghitungan menggunakan bilik neubar yang merupakan standar penghitungan untuk hitung jenis leukosit yang digunakan di BP4, dengan prinsip ketika darah telah berdilusi dengan larutan asam lemah, sel eritrosit akan hemolysis dan darah menjadi dilusi meninggalkan leukosit sehingga dengan mudah bisa dihitung. Sedangkan BTA dilakukan pemeriksaan dahak/sputum sewaktu-pagi-sewaktu. Hal ini dilakukan untuk mengetahui apakah hasil dari semua dahak yang diperiksa sebanyak tiga kali tersebut telah menunjukkan semuanya positif atau terdapat hasil negative diantara

pemeriksaan yang dilakukan tiga kali tersebut (sewaktu-pagi-sewaktu) apabila terdapat minimal dua hasil positif maka secara langsung dapat dinyatakan bahwa pasien menderita tuberculosis dengan BTA +.

Analisa data yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 15 subjek penelitian. Analisa data merupakan uji statistic untuk mengetahui pengaruh perbedaan sebelum dan sesudah pemberian propolis terhadap pasien TBC dibandingkan dengan yang tidak diberi propolis. Variabel data yang akan dinilai meliputi : Variabel dengan data numerik yaitu angka leukosit hasil penelitian pretes dan postes akan diuji dengan uji *paired T-test* jika data memiliki sebaran normal. Jika tidak memiliki sebaran normal akan menggunakan uji *Wilcoxon*. Data dinyatakan berdistribusi normal jika nilai signifikan $> 5\%$.

Dalam penelitian ini, peneliti telah mempertimbangkan prinsip-prinsip etika dalam penelitian antara lain *informed*

consent merupakan suatu bentuk persetujuan antara peneliti dengan responden peneliti dengan lembar persetujuan. Informed consent diberikan sebelum penelitian dilakukan dengan memberikan lembar persetujuan untuk menjadi responden, tujuannya agar responden mengerti maksud dan tujuan penelitian dan mengetahui dampaknya. Jika responden tidak menyetujuinya atau tidak bersedia maka peneliti harus menghormati hak responden.

Anonymity merupakan jaminan dalam penggunaan subjek penelitian dengan cara tidak memberikan atau mencantumkan nama responden pada lembar atau alat ukur dan hanya menuliskan kode pada lembar pengumpulan data atau hasil penelitian yang akan disajikan.

Confidentiality merupakan jaminan kerahasiaan hasil penelitian, baik informasi maupun masalah-masalah lainnya. Semua informasi yang telah dikumpulkan dijamin kerahasiaannya oleh peneliti,

hanya kelompok data tertentu yang akan dilaporkan hasil penelitiannya dan tidak disebar luaskan baik melalui media cetak maupun media elektronika.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Angka leukosit sebelum dan sesudah perlakuan

| Variabel penelitian | Min | Max | Mean | Std. Deviasi |
|---------------------|------|-------|---------|--------------|
| Leukosit Pretest | 7400 | 14600 | 10580,0 | 2236,451 |
| Leukosit Posttest | 6400 | 13000 | 8260,0 | 1712,892 |

Berdasarkan tabel 1 di atas hasil analisis data menunjukkan bahwa hasil tes darah (leukosit) dan sputum BTA saat pretest angka terendah adalah 7400, tertinggi sebesar 14600 *mean*: 10580,0 dan standar deviasi sebesar 2236,451. Sedangkan hasil tes darah (leukosit) dan sputum BTA memiliki skor terendah 6400 tertinggi sebesar 13000 ²⁴ *mean*: 8260,00 dan standar deviasi: 1712,892 artinya ada pengaruh hasil tes darah (leukosit) dan sputum BTA setelah diberikan propolis sebagai suplemen pada terapi penderita tuberculosis

terhadap respon imun seluler leukosit.

Kenaikan dan penurunan leukosit sebelum dan sesudah dilakukan intervensi dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2. Subyek yang mengalami kenaikan dan penurunan leukosit

| Kriteria | F | % |
|----------------|----|-----|
| Leukosit Naik | 2 | 13 |
| Leukosit Turun | 13 | 87 |
| Leukosit Total | 15 | 100 |

Tabel 2 menunjukkan setelah dilakukan intervensi dengan pemberian obat dan suplemen propolis diketahui sebagian besar pasien mengalami penurunan leukosit sebanyak 13 (87%).

Hasil uji normalitas kelompok intervensi penelitian dihitung dengan menggunakan *Shapiro Wilk*. Kaidah statistik untuk uji normalitas adalah bila $p > 0,05$. Hasil analisis diketahui bahwa variabel pretest dan postes dapat dilihat pada **tabel 3** berikut.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas

| Variabel | <i>Shapiro Wilk</i> | p | Keterangan |
|-------------------|---------------------|-------|--------------|
| Leukosit Pretest | 0,944 | 0,438 | Normal |
| Leukosit Posttest | 0,867 | 0,030 | Tidak Normal |

Tabel 3, hasil uji normalitas

variabel penelitian dapat diketahui variabel pretest mempunyai nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 pada ($p > 0,05$), sehingga dapat dinyatakan hasil pretest berdistribusi normal, sedang variabel posttest mempunyai nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$), sehingga dapat dinyatakan hasil postes tidak berdistribusi normal.

Tabel 4. Hasil Uji *Wilcoxon* Intervensi pada Pasien Rumah Sakit Khusus Paru Respirasi Yogyakarta dan Bantul

| | Mean Pretest | Mean Posttest | Selisih Mean | Z hitung | P. Value | Ket. |
|------------------------------------|--------------|---------------|--------------|----------|----------|------------|
| Leukosit Posttest Leukosit Pretest | 10580 | 8260 | 2320 | -3,040 | 0,002 | Signifikan |

Pada tabel 4 diketahui nilai mean dari kelompok Intervensi pada saat dilakukan pretest sebesar 10580 sedangkan pada saat dilakukan posttest sebesar 8260. Nilai selisih penurunan angka leukosit setelah pemberian propolis sebesar 2320. Nilai Z hitung diperoleh sebesar -3,040 dan nilai signifikan 0,002 ($p < 0,05$), maka dapat diketahui terdapat perbedaan yang signifikan hasil pretest dan posttest intervensi setelah diberikan propolis

sebagai suplemen pada terapi penderita tuberculosis terhadap respon imun seluler leukosit, dengan demikian hipotesisi H_0 ditolak dan H_a diterima. Artinya ada pengaruh pemberian propolis sebagai suplemen pada terapi penderita tuberculosis terhadap respon imun seluler leukosit.

Diskusi

Pengukuran angka leukosit pada pretest didapatkan nilai rerata sebesar 10580 nilai minimum sebesar 7400 dan nilai maksimum sebesar 14600 dan standar deviasi sebesar 2236. Hasil tersebut memberikan gambaran bahwa sebelum diberikan propolis angka leukosit pada pasien mendekati angka 11000 dimana menunjukkan bahwa angka tersebut memiliki kecenderungan cukup tinggi.

Hasil pengukuran angka leukosit pada posttest rata-rata sebesar 8260, nilai minimum sebesar 6400 nilai maksimum sebesar 13000 dan standar deviasi sebesar 1712,89. Hasil tersebut memberikan

gambaran adanya penurunan angka leukosit setelah diberikan propolis sebagai suplemen pada terapi penderita tuberculosis (TBC) dengan obat anti tuberculosis (OAT).

Pada penelitian pemberian suplemen propolis terhadap terapi penderita tuberculosis BTA + dengan OAT menunjukkan adanya penurunan angka leukosit rata-rata sebesar 2320. Dari 15 subjek yang dilakukan dalam penelitian terdapat 13 orang mengalami penurunan angka leukosit sebesar 13 orang atau 87%. Perbedaan rerata penurunan angka leukosit sebelum dan setelah perlakuan secara langsung cukup bermakna dengan nilai Z sebesar -3,040 dan nilai signifikan 0,002 ($p < 5\%$) sehingga dapat dinyatakan terdapat perbedaan yang signifikan dari hasil pretest dan posttest pada kelompok intervensi setelah diberikan propolis sebagai suplemen pada terapi pasien penderita tuberculosis dengan BTA + dengan OAT. Dalam hal ini dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh

Dinesh koju et.al. (2005) yang meneliti tentang pengaruh OAT terhadap penderita tuberkulosis di Nepal, khususnya pengaruh obat rifampicin sebagai salah satu OAT, dalam penelitian ini terdapat 55 pasien dengan tuberkulosis paru baru, kemudian sebelum pemberian obat anti tuberkulosis terlebih dahulu diambil sampel darah vena sebanyak 5ml untuk mendapatkan angka leukosit, didapatkan rata-rata sebesar 7324. Setelah pasien dilakukan pengambilan darah, pasien diberikan obat anti tuberkulosis jenis rifampicin. Selama pengobatan dilakukan sebanyak tiga kali pengambilan sampel darah, untuk menentukan salah satunya angka leukosit kemudian setelah satu bulan angka tersebut dirata-rata dengan didapatkan rata-rata sebesar 6347. Sehingga dapat disimpulkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Dinesh koju et.al. (2005), memberikan hasil yang sama terhadap penelitian kami yaitu penurunan angka leukosit terhadap penderita tuberkulosis dengan BTA + dengan perbedaan rata-rata

sebesar 977. Sehingga dalam perbandingan yang dilakukan terhadap dua penelitian yakni penelitian pemberian obat anti tuberkulosis dengan suplemen propolis dibandingkan dengan penelitian yang hanya menggunakan obat anti tuberkulosis jenis rifampicin terdapat perbedaan dengan rata-rata penurunan leukosit pada penelitian OAT dan suplemen propolis sebesar 2320 dibandingkan dengan penelitian yang menggunakan salah satu jenis obat anti tuberkulosis yakni rifampicin dengan penurunan rata-rata sebesar 977, dapat dikatakan penurunan angka leukosit yang jauh lebih besar, tetapi dalam hal ini perlu diperhatikan beberapa hal, yakni dalam penelitian OAT+Propolis pasien tidak hanya diberikan jenis obat rifampicin saja dan dalam penelitian ini juga perlu dipertimbangkan adanya perbedaan ras yang menjadi subjek penelitian¹⁰.

Kesimpulan

Pemberian propolis sebagai suplemen bersamaan dengan pemberian obat anti tuberkulosis pada terapi penderita TBC dengan BTA + adapat menurunkan angka Leukosit.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka saran yang relevan dapat diberikan adalah sebagai berikut:

1. Sebaiknya pada penelitian selanjutnya dilakukan penambahan sample minimal menjadi 30 orang .
2. Dalam penelitian ini sebaiknya dilakukan pengawasan terhadap pengkonsumsian suplemen tuberkulosis sehingga tidak terdapat perbedaan dalam masing-masing subjek yang mengkonsumsi.
3. Sebaiknya dalam penelitian selanjutnya dilakukan pemeriksaan lab secara rutin selama 6 bulan atau sampai obat anti tuberkulosis dihentikan.

Daftar Pustaka

1. Catagnolo *et al.*, 2008(. In G. A. Unwin, *tuberculosis infection* . London.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2002
3. Nikmawati, A., Windarwati, & Hardjoeno. (2005). RESISTENSI Mycobacterium Tuberculosis TERHADAP OBAT ANTI TUBERKULOSIS. *Resistensi Mycobacterium Tuberculosis* .
4. Run For TB. (2013). www.depkes.go.id. Dipetik april 20, 2013, dari <http://www.depkes.go.id/index.php?vw=2&id=2264>
5. Bersatu Menuju Indonesia Bebas TB. (2012). www.depkes.go.id. Dipetik april 14, 2013. Dari <http://www.depkes.go.id/index.php?vw=2&id=1874>
6. Tanu, I. (1995). *Farmakologi FKUI*. Retrieved 2013 йил 4-4
7. Zhang, Y., & Yew, W. (2009). Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. (C.-Y. Chiang, Penyunt.) *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* .
8. Pande. (2010). www.mediapropolis.com.

Retrieved 2013 йил 4-4 from
<http://www.mediapropolis.com/>

9. Hair, et al. (2006 dalam Minto 2009:7)
10. Nagayama N., Sisshido Y, Masunda K., Baba M. Tamura A., Nagai H., Akagawa S., Kawabe Y, Machida K, Kurashima A, Komatsu H, Yotsumoto H. Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and Isoniazid. *Kekkaku*, 2004. May, 79 (5): 341-8