

PEMANTAUAN TERAPI PASIEN PENDERITA TUBERKULOSIS DENGAN RIWAYAT HIPERTENSI PADA SALAH SATU RUMAH SAKIT DI BANDUNG

Hasna S Zahra*, Elsa D Cristin, Gofarana Wilar, Anggi Setiadi

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

hasna17003@mail.unpad.ac.id

diserahkan 08/06/2022, diterima 27/09/2022

ABSTRAK

Hipertensi sebagai faktor risiko utama terkait penyakit kardiovaskular mungkin memiliki efek lain pada sistem kekebalan tubuh yang dapat meningkatkan risiko tuberkulosis (TB). Pemantauan Terapi Obat (PTO) dilakukan terhadap pasien efusi pleura suspect TB dengan riwayat hipertensi pada salah satu pasien Rumah Sakit di Bandung. PTO dilakukan guna meningkatkan keberhasilan pengobatan TB serta meningkatkan kualitas hidup pasien, dan mengetahui adanya interaksi obat-obatan yang terjadi sehingga bisa dikendalikan. Penelitian dilakukan secara deskriptif melalui data rekam medik dan hasil uji laboratorium pasien. Dari hasil pengamatan dan analisis, pada pasien kemungkinan dapat terjadi interaksi antara rifampisin dengan lansoprazole dan aspirin dengan kaptopril sehingga disarankan untuk melakukan monitoring efek samping obat dan pengujian kadar hasil laboratorium secara berkelanjutan selama terapi.

Kata kunci: Tuberkulosis (TB), Hipertensi, Pemantauan Terapi Obat (PTO)

ABSTRACT

Hypertension as a major risk factor related to cardiovascular disease may have other effects on the immune system that may increase the risk of tuberculosis (TB).. Therapeutic drug monitoring (TDM) was carried out on suspected TB pleural effusion patients with a history of hypertension in one of the hospital patients in Bandung. PTO is carried out in order to increase the success of TB treatment and improve the quality of life of patients, and to know the interaction of drugs that occur so that it can be controlled. The study was conducted descriptively through medical record data and patient laboratory test results. From the results of observation and analysis, in patients there may be interactions between rifampicin with lansoprazole and aspirin with captopril so that it can be recommended to monitor drug side effects and test the level of laboratory results during therapy.

Keywords: Tuberculosis (TB), Hypertension, Therapeutic drug monitoring (TDM)

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular dikarenakan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menyerang paru dan berbagai organ lainnya. Tuberkulosis menjadi penyakit mematikan nomor 9 di dunia dan salah satu negara penyumbang kasus terkait kematian akibat TBC terbanyak di dunia adalah Indonesia (WHO,2017). Batuk berdahak yang persisten selama 2 minggu atau lebih biasanya menjadi gejala utama yang dirasakan oleh pasien

tuberkulosis paru (WHO,2017). Batuk mungkin akan disertai dengan gejala lain seperti dahak yang bercampur dengan darah, badan lemas, sesak nafas, berkeringat pada malam hari tanpa kegiatan fisik, nafsu makan menurun hingga berat badan menurun, dan demam meriang yang dirasakan lebih dari satu bulan (Kemenkes RI,2019).

Penyebaran tuberkulosis ke jaringan lain dapat melalui pembuluh darah atau getah bening. Bakteri masuk melalui kelenjar getah bening kemudian sampai pada aliran darah dalam

jumlah yang kecil hingga menyebabkan lesi pada berbagai organ lain. Limfo hematogen merupakan istilah yang digunakan pada proses penyebaran tersebut dan umunya dapat sembuh sendiri. Komplikasi yang disebabkan Tuberkulosis dapat terjadi pada sistem pernapasan maupun bukan sistem pernafasan. Pada sistem pernafasan komplikasi yang dapat terjadi ialah pneumotoraks, efusi pleura hingga gagal nafas. Selain berakibat pada sistem pernafasan, tuberkulosis juga dapat menyebabkan meningitis serosa, tuberkulosis usus atau peritonitis, dan tuberkulosis milier (Kowalak, 2011).

Faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya infeksi TB adalah lingkungan, agen, dan *host* atau pembawa. Penularan penyakit ini biasanya dapat melalui *droplet* udara yang masuk ke saluran pernafasan, saluran pencernaan, ataupun luka pada kulit. Daya penularan tuberkulosis sendiri tergantung pada jumlah bakteri yang dikeluarkan dari organ paru penderita terhadap lingkungannya. Tuberkulosis diklasifikasikan menjadi 2 golongan, yaitu TB Paru dan TB ekstra paru. TB ekstra paru diklasifikasikan kembali menjadi dua bagian, yaitu ringan dan berat. Pada pasien TB ekstra paru kategori ringan biasanya bakteri menyerang kelenjar limfa, sendi, pleuritis eksudativa unilateral, kelenjar adrenal, dan tulang (kecuali tulang belakang). TB ekstra paru dengan kategori berat biasanya terjadi meningitis, pleuritis eksudativa duplex, millier, peritonitis, perikarditis, TBC tulang belakang, TBC saluran kencing dan alat kelamin, dan TBC usus (Chevalier *et al*, 2014). Diagnosis pasien *suspect* TB dapat didukung dengan *Sputum smear microscopy*, *Rapid molecular test* dan *Culture-based methods* (WHO, 2017).

Kor pulmonal merupakan perubahan struktur seperti hipertrofi atau dilatasi, dan perubahan fungsi ventrikel kanan (RV) jantung

yang disebabkan oleh hipertensi pulmonal dan diikuti adanya penyakit pada sistem pernapasan. Penelitian menunjukkan bahwa penurunan fungsi kapiler paru pada lokasi infeksi tuberkulosis berpengaruh pada perkembangan hipertensi arteri pulmonal. Cedera ireversibel pada pembuluh darah disebabkan oleh perubahan pneumosklerotik dan efek sirkulasi kompleks imun spesifik. Sirkulasi kompleks imun bekerja pada vena perifer mempengaruhi hemodinamik sentral, menurunkan volume darah yang bersirkulasi sebesar 30-40% dan mengurangi curah jantung, sehingga mengakibatkan defisit aliran darah ke kompartemen kanan jantung. Dalam hal ini atrium bekerja dengan beban yang lebih tinggi, sehingga menyebabkan hipertrofi jantung. Vasodilator perifer (apresin, nitrongen) dikombinasikan dengan glikosida jantung (digoxin), yang mempengaruhi hemodinamik sentral, direkomendasikan untuk pencegahan dan pengobatan kor pulmonal kronis (Garrison *et al*, 2021). Kor pulmonal paling umum disebabkan oleh penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Tingkat keparahan kor pulmonal berkorelasi dengan besarnya hipoksemia, hiperkapnia, dan obstruksi aliran udara (Patel *et al*, 2019).

Efusi pleura tuberkulosis adalah istilah untuk menyebutkan hasil diagnosis adanya penimbunan cairan pada rongga pleura yang salah satunya disebabkan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Zhai *et al*, 2016). Efusi pleura tuberkulosis adalah efek yang ditimbulkan dari jenis TB ekstra paru, dan TB ekstra paru menjadi penyebab terbanyak efusi pleura urutan kedua setelah limfadenitis TB. Terdapatnya penumpukan cairan dapat menyebabkan perasaan nyeri karena gesekan dan apabila cairan yang menumpuk banyak, penderita akan merasakan sesak napas. Di samping itu efusi pleura juga dapat disebabkan oleh terjadinya infeksi pada tubuh yang biasanya

menunjukkan gejala batuk, demam persisten, dispnea, nyeri dada, dan sputum produktif. Efusi pleura yang terjadi karena sindrom nefrotik ataupun gagal jantung umumnya memiliki gejala dispnea, edema pada ekstremitas tanpa disertai adanya demam (Harjanto *et al*, 2018). Tujuan dari penulisan jurnal ini adalah untuk mengetahui hasil Pemantauan Terapi Obat (PTO) dan *Drug Related Problems* (DRP) pada salah satu pasien penderita tuberkulosis dengan riwayat hipertensi pada salah satu rumah sakit di Bandung.

METODE

Bahan

Merupakan data yang dihasilkan dari pelaksanaan Pemantauan Terapi Obat (PTO) dan rekam medik salah satu pasien rawat inap tahun 2022 di suatu rumah sakit di Bandung.

Metode

Penelitian dilakukan secara retrospektif yang merupakan penelitian deskriptif terhadap data salah satu pasien rawat inap yang mendapatkan pelayanan farmasi klinis pemantauan terapi obat oleh apoteker pada salah satu Rumah Sakit di Bandung bulan April 2022. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosa tuberkulosis dengan riwayat hipertensi dan merupakan pasien rawat inap dari rumah sakit. Selain itu, kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah jika data PTO dan hasil uji laboratorium pasien tidak lengkap.

PTO dilaksanakan berlandaskan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 tahun 2016 mengenai Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Penelitian ini dilaksanakan dengan wawancara dan diskusi dengan pasien oleh apoteker dan hasil pemantauan dicatat pada catatan perkembangan pasien terintegrasi hingga pasien dinyatakan

dapat pulang yang merupakan hari terakhir pasien di rumah sakit. Data rekam medik dan hasil uji laboratorium pasien kemudian dianalisis secara deskriptif bersama dengan apoteker rumah sakit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemantauan terapi obat didapatkan dari penelusuran salah satu rekam medis pasien yang menjalani rawat inap selama 6 hari dan wawancara bersama apoteker di rumah sakit. Pasien berusia 72 tahun datang ke IGD atau Instalasi Gawat Darurat rumah sakit dan hasil amnanesis pasien :

Pasien datang dengan keluhan sesak sejak ± 4 hari sebelum masuk rumah sakit. Gejala sesak dirasakan memberat, diawali dengan batuk kurang lebih 3 minggu. Batuk dirasakan kering, demam (-), dan keringat malam (-). Sesak tidak bertambah dengan aktivitas, nyeri ulu hati (-), bengkak pada anggota tubuh (-), mual muntah (-), BAB BAK dalam batas normal dan nyeri kepala (-). Penurunan berat badan dalam 1 bulan kurang lebih 3 kg. Terdapat benjolan di leher 2 buah sejak ± 6 bulan.

Pasien memiliki riwayat penyakit hipertensi dan vertigo. Riwayat pengobatan obat pasien ialah amlodipin 5 mg. Data pemeriksaan laboratorium pasien tercantum pada **Tabel 1**.

Dari hasil pemeriksaan laboratorium pasien diketahui bahwa nilai hemoglobin, hematokrit, trombosit dan asam urat pasien dibawah nilai standar sedangkan nilai ureum dan kreatinin pasien tinggi. Penggunaan obat pasien ditunjukkan pada **Tabel 2**.

PTO atau Pemantauan Terapi Obat dilakukan oleh seorang profesi apoteker di Rumah Sakit pada salah satu pasien yang masuk IGD Rumah Sakit pada 7 April 2022. Pasien datang dengan keluhan utama sesak. Sesak dirasakan sejak ± 4 hari. Sesak dirasakan memberat dengan

Tabel 1. Data Pemeriksaan Laboratorium Pasien.

Parameter	Nilai Pengukuran (2022)			Nilai referensi
	03/04	07/04	09/04	
Hematologi				
Basofil		0	-	0-1%
BSE/LED	66/90	-	83/96	0-20 men/jam
Eusinofil	-	10	-	1-5%
Batang	-	1	-	1-2%
Segmen neutrofil	-	59	—	50-70%
Limfosit	-	22	-	20-40%
Monosit	-	8	-	3-6%
Hemoglobin	11.3*	10.1	-	12-18 g/dl
Leukosit	7.400	6.000	-	4000-10000/mm ³
Hematokrit	37	32*	-	37-48%
Trombosit	491.000*	463.000*	-	150000-400000/mm ³
Kolestrol total	-	-	192	<200 mg/dl
HDL colestrol	-	-	57	>35 mg/dl
LDL colestrol	-	-	122	<155 mg/dl
Trigliserida	-	-	67	<150 mg/dl
Asam urat	-	-	5,9	4,7-7 mg/dl
Kimia				
Gula Darah Sewaktu	-	118	-	< 150
Ureum	-	177**	-	20-40 mg/dl
Kreatinin	-	15.8**	-	0.3-1.5 mg/dl
SGPT	-	17	-	<32 U/L
SGOT	-	33	-	5-40 U/L
Asam Urat	-	-	3.3*	4.7-7 mg/dl

Keterangan :(*) nilai lebih rendah dari standar ; (**) nilai lebih tinggi dari standar

Tabel 2. Data Catatan Pemberian Obat Pada Pasien.

No.	Nama obat dan Bentuk Sediaan	Regimen dosis	Rute	Tanggal					
				7/4	8/4	9/4	10/4	11/4	12/4
1.	Furosemid	3x2 amp @40 mg	IV	PSM	PSM	-	-	-	-
2.	Pantoprazol	1x1 vial @40 mg	IV	P	P	P	P	-	-
3.	Lansoprazol	1x1 kapsul @30 mg	PO	-	-	-	-	P	P
4.	Kaptopril	3x1 Tab @25 mg	PO	PSM	PSM	PSM	PSM	PSM	PSM
5.	Seftriakson	2x 1 vial @ 1 g	IV	PM	PM	PM	PM	-	-

No.	Nama obat dan Bentuk Sediaan	Regimen dosis	Rute	Tanggal					
				7/4	8/4	9/4	10/4	11/4	12/4
6.	Sefiksim	2x1 tab @200 mg	PO	-	-	-	-	PM	PM
7.	Metil Prednisolon	2x1 amp @62.5 mg	IV	PM	PM	PM	PM	-	-
8.	Metil Prednisolon	2x1 tab @4 mg	PO	-	-	-	-	PM	PM
9.	Hepabalance	2x1 kapet	PO	PM	PM	PM	PM	PM	PM
10.	Pro TB 4	3 tab-0-0	PO	P	P	P	P	P	P
11.	Kandesartan	1x1 tab @16 mg	PO	P	P	P	P	P	P
12.	Bisoprolol	1x1 tab @2.5 mg	PO	S	S	S	S	S	S
13.	Aspilet	1x1 tab @80 mg	PO	P	P	P	P	P	P
14.	Nitrokaf	2x1 tab @2.5 mg	PO	PM	PM	PM	PM	PM	PM
15.	Inbion	3x1 kaps	PO	PSM	PSM	PSM	PSM	PSM	PSM
16.	Erdobat	3x 1 cth syr	PO	-	-	-	PSM	PSM	PSM
17.	Dorner (Beraprost Sodium)	2 x 1 tab @20 mcg	PO	-	-	-	-	-	PM

Keterangan: P=Pagi; S=Siang; M=Malam

diawali batuk kurang lebih 3 minggu. Batuk yang dirasakan merupakan batuk kering, tanpa demam, tidak dirasakan keringat malam, sesak tidak berhubungan dengan aktivitas, tidak ada bengkak pada anggota tubuh, tidak ada nyeri ulu hati, tidak ada mual ataupun muntah dan buang air besar maupun buang air kecil normal. Pasien tidak merasakan nyeri kepala, namun terdapat penurunan berat badan kurang lebih 3 kg dalam 1 bulan terakhir. Pada leher pasien terdapat benjolan 2 buah sejak kurang lebih 6 bulan. Pasien memiliki penyakit riwayat hipertensi dengan riwayat penggunaan amlodipine 5 mg dan penyakit vertigo. Diagnosis yang diberikan dokter pada pasien adalah efusi pleura kanan dicurigai disebabkan oleh TBC *differential* diagnosis kor pulmonale. Untuk mendukung diagnosis pasien dilakukan uji radiologi foto thoraks dengan kesan

tampak efusi pleura kanan. Pasien memiliki alergi tramadol dan amoksisilin.

Hasil pemeriksaan uji laboratorium yang dilakukan pada 7 April 2022 meliputi uji hematologi dan uji kimia didapatkan hasil bahwa nilai eosinofil, segmen neutrofil, monosit dan trombosit pasien tinggi. Penyebab umum dari terjadinya peningkatan jumlah eosinofil adalah adanya parasit, alergi/ atopik, eksim, urtikaria, rhinitis alergi, dan reaksi alergi obat. Literatur medis tidak menyatakan tuberkulosis sebagai penyebab eosinofilia namun hal tersebut dilaporkan pada beberapa kasus dan eosinofil kembali normal setelah pemberian anti tuberkulosis (Garg, G., *et al*, 2017; Haftu *et al*, 2020). Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk ke dalam tubuh menyebabkan reaksi inflamasi dengan peningkatan jumlah neutrofil,

monosit dan nilai LED (Laju Endap Darah). Data LED pasien dibutuhkan pada diagnosa penunjang TB karena data tersebut dapat digunakan sebagai indikator nilai keseimbangan biologi dan tingkat kestabilan pasien dengan TBC (Tahumuri, 2017; Wang, *et al*, 2019). LED biasanya dilakukan sebagai tes nonspesifik selama pemeriksaan diagnostik awal untuk TB, yang merupakan infeksi bakteri kronis. Beberapa penelitian telah mendokumentasikan nilai-nilai LED terkait dengan infeksi (Mandal & Chavan, 2016).

Pada tanggal 3 April 2022 pasien melakukan uji hematologi yang menunjukkan hasil peningkatan nilai LED dan penurunan nilai hemoglobin. Nilai hematokrit pasien yang rendah menjadi salah satu penilaian dari terjadinya kondisi penyakit yang berkorelasi dengan adanya peradangan. Peradangan yang terjadi dengan durasi lebih dari 1 atau 2 bulan kemudian dapat memicu anemia kronis pada pasien (Kiswari, 2014). Pada 16-94% pasien dengan penyakit TB paru dilaporkan memiliki anemia dan banyak penelitian yang juga menyebutkan tingginya prevalensi anemia pada pasien TB (Sadewo *et al*. 2016).

Sejak awal masuk rumah sakit pasien diberikan furosemid. Diuretik umum digunakan untuk pengobatan edema paru akut pasien (Lixia *et al*. 2020). Inbion yang berisi zat besi diberikan untuk anemia dan suplemen pasien. Penggunaan kortikosteroid dalam hubungannya dengan terapi antituberkulosis menunjukkan penurunan mortalitas dan morbiditas pada sistem saraf perikardial dan sentral. Tanda dan gejala pada pleura dan TB pulmo berat membaik dengan cepat dengan penambahan kortikosteroid. Kortikosteroid harus digunakan dengan hati-hati dengan terapi antituberkulosis mengingat interaksi obat yang dapat terjadi (Singh & Tiwari, 2017). Obat Anti Tuberkulosis atau OAT lini

pertama untuk pasien ialah pirazinamid, isoniazid, etambutol, dan rifampisin (2(HRZE)/ 4(HR)3 atau 2(HRZE)/ 4(HR)). Hepabalance yang berisi ekstrak *schisandra chinensis fructus*, *lecithin*, ekstrak *silybum marianum semen*, *curcuminoid*, vitamin B6 digunakan untuk mengurangi efek samping dari OAT pada organ hati yang dapat menyebabkan hepatolitik dan neuropati perifer (Kemenkes RI, 2019).

Pada tanggal 9 April 2022 dilakukan uji hematologi kembali dan nilai LED pasien masih di atas standar. Pasien melaporkan sesaknya berkurang namun pada tanggal 10 April 2022 pasien mengeluhkan adanya batuk berdahak, sehingga pasien diberikan erdosteine yang merupakan agen mukolitik. Sesak sudah tidak dirasakan sejak 11 April 2022 dan pada tanggal 12 April 2022 pasien sudah dibolehkan untuk pulang.

Pasien dengan diagnosis TB dan hipertensi tidak jarang ditemukan yang membutuhkan baik antituberkulosis selama 6-12 bulan dan antihipertensi jangka panjang. Namun, banyak dilaporkan adanya kasus resistensi hipertensi yang terjadi selama pengobatan antituberkular pada perawatan hipertensi yang sebelumnya telah berjalan dengan baik. Salah satunya kasus seorang pria 67 tahun yang didiagnosa TB memiliki riwayat hipertensi dengan pengobatan amlodipin 10 mg. Satu minggu setelah memulai obat antituberkulosis, tekanan darahnya menjadi tidak terkontrol dengan tekanan darah berkisar antara 150-179/85-100 mmHg. Pada hal ini, pengobatan berbasis rifampisin berpotensi mengurangi efek hipotensi dari beberapa obat antihipertensi melalui jalur sitokrom P540 sehingga dalam penggunaan obat ini perlu diwaspadai termasuk penggunaannya dengan obat lain (Lee *et al*, 2020). Studi juga menyebutkan bahwa pemberian konseling oleh apoteker memberikan pengaruh

yang signifikan pada peningkatan pengetahuan pasien terhadap penyakit dan pengobatan, dan kepatuhan pasien terhadap terapi untuk meningkatkan hasil klinis pasien TB (Ranjani *et al*, 2020).

Penilaian terhadap pengobatan pasien di rumah sakit pada penelitian ini, DRP yang mungkin terjadi pada pasien ialah interaksi antara obat aspirin dengan kaptopril dimana NSAID (*Non steroidal anti-inflammatory drug*) dapat menurunkan efek dari obat antihipertensi ACE (*Angiotensin converting enzyme*) inhibitor (Polonia, 1997). Interaksi lain yang mungkin terjadi adalah rifampisin yang dapat menurunkan kadar atau efektivitas dari lansoprazol dengan menginduksi metabolisme oleh enzim CYP3A4 di hati atau usus (Ishizaki & Horai, 1999).

Rekomendasi yang dapat diberikan ialah dilakukannya monitoring dan evaluasi terkait pengobatan dan penyakit TB ekstra paru pada pasien untuk meningkatkan efektivitas pengobatan pasien. Monitoring hasil pemeriksaan darah juga harus dilakukan terutama terhadap kadar leukosit, trombosit, hematokrit, hemoglobin, tekanan darah, dan BSE/LED.

SIMPULAN

Berdasarkan pemantauan terapi obat dilakukan pada pasien dengan kondisi suspect TB ekstra paru differential diagnosis kor pulmonale disertai dengan efusi pleura dan riwayat penyakit hipertensi. Obat-obatan yang digunakan pasien meliputi obat selama rawat inap yaitu kaptopril, pro TB 4, kandesartan, furosemid, aspilet, lansoprazol, sefiksime, seftriakson, bisoprolol, nitrogliserin, pantoprazol, asam folat, multivitamin, sirup erdobat, metil prednisolon, inbion, dornexin dan hepa balance. Sedangkan obat untuk dibawa pulang oleh pasien adalah Pro TB 3-0-0, hepa balance 1x1, lansoprazol 1x1, sefiksime 2x1.

Dilihat dari terapi obat diatas, terdapat interaksi obat secara signifikan terjadi pada obat rifampisin yang dapat bertindak sebagai induktor enzim CYP3A4 di hati/usus dan mempengaruhi obat lain salah satunya lansoprazol. Interaksi lain terjadi antara obat aspirin dengan kaptopril dimana NSAID dapat menurunkan efek dari obat ACE inhibitor sebagai obat antihipertensi, Cara untuk mengatasi interaksi tersebut dapat dilakukan dengan melakukan monitoring efek samping dan kadar hasil laboratorium.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih penulis ucapkan pada pembimbing yang telah banyak membantu penulis dengan data, saran dan masukan dari proses pengambilan data hingga penyusunan sehingga tulisan ini dapat dipublikasikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Chevalier F, Cascioferro A, Majlessi L, Herrmann JL, & Brosch R. (2014) Mycobacterium tuberculosis Evolutionary Pathogenesis And Its Putative Impact On Drug Development. *Future Microbiol.* ;9(8):969-85. Doi: 10.2217/Fmb.14.70. PMID: 25302954.
- Garg, G., Gogia, A., Kakar, A., & Miglani, P. (2017). Persistent Marked Peripheral Eosinophilia Due To Tuberculosis: A Case Report. *Iran J Med Sci* ; 42(1): 102–105.
- Garrison DM, Pendela VS, & Memon J. Cor Pulmonale. (2021 Aug 11). In: Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28613490.
- Haftu, H., Tadese, K., Gebrehiwot, T., & Gebregziabher, H. (2020). How Common Is Eosinophilia In Tuberculosis? Case Report. *Pediatric Health, Medicine And Therapeutics* :11 59–63

- Harjanto, A.R., Nurdin, F., & Rahmanoe, M. (2018). Efusi Pleura Sinistra Masif Et Causa TB pada Anak. *Majority*, 7(3) : 152-157.
- Ishizaki, and Horai, (1999), Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors — emphasis on rabeprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13: 27-36. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00022.x>
- Kiswari, Rukman, (2014). *Hematologi & Tranfusi*, Jakarta: Erlangga.
- Kowalak. (2011). *Buku Ajar Patofisiologi*. Jakarta: EGC
- Kemenkes RI. (2019). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lee, S.L., Lim, W.J., dan Chai, S.T. (2020). Resistant Hypertension During Antituberculosis Treatment: How Is Rifampicin Implicated?. *Med J Malaysia* Vol 75 No 5 S
- Lixia, L., Qian, Z., Tao, Z., Xinhui, W., Lixiao, S., Bin, L., Xiaonting, W., Yangyong, C., & Zhenjie, H. (2020). Pulmonary Edema Following Diuretic Therapy A Case Report. *Medicine*: Volume 99 - Issue 8 - P E19180
- Mandal, S.K., & Chavan, L. (2016). Erythrocyte Sedimentation Rate Values In Cases Of Active Tuberculosis Without HIV Co-Infection. *JMSCR* Volume 04 Issue 10
- Patel ,S., Cole, AD., Nolan, CM., Barker, RE., Jones, SE., Kon, S., Cairn, J., Loebinger, M., Wilson, R., & Man, WD. (2019). Pulmonary Rehabilitation In Bronchiectasis: A Propensity-Matched Study. *Eur Respir J*, 53: 1801264. <https://doi.org/10.1183/13993003.01264-2018>
- Polónia J. (1997). Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology*, 88 Suppl 3:47-51. doi: 10.1159/000177507.
- Ranjani, G., Evariste, S., Mohanta, G.P., dan Paari, N. (2020). Study On Drug Related Problems In Tuberculosis Patients Undergoing Treatment. *Int J Basic Clin Pharmacol*.;9(8):1199-1203
- Sadewo, S.W., Salam, A., & Rialita, A. (2016). Gambaran Status Anemia Pada Pasien Tuberkulosis Paru Di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru Provinsi Kalimantan Barat Tahun 2010-2012. *Jurnal Cerebellum*. Volume 2. Nomor 3.
- Singh, S., & Tiwari, K.K. (2017). Use Of Corticosteroids In Tuberculosis. . *J Assoc Chest Physicians*, 5:70-5.
- Tahumuri, A.H.M., Wongkar, M.C.P., & Rotty, L.W.A. (2017). Gambaran Laju Endap Darah Dan Creactive Protein Pada Pasien Tuberkulosis Paru Di Manado 2016. *Jurnal Kedokteran Klinik* 1(3) : 16-19.
- Wang, W., Wang, L.F., Liu, Y.Y., Yang, F., Zhu, L., & Zhang, X.H. (2019). Value Of The Ratio Of Monocytes To Lymphocytes For Monitoring Tuberculosis Therapy. *Canadian Journal Of Infectious Diseases And Medical Microbiology* Volume 2019
- World Health Organization. (2017). Global Tuberculosis Report 2017. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf?sequence=1>.
- Zhai, K., Lu, Y., & Shi, H. Z. (2016). Tuberculous pleural effusion. *Journal of thoracic disease*, 8(7), E486–E494. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.05.87>