



Studi literatur: Peran Status Gizi pada Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis Paru Anak

Clarisa Alfatihah Erman, Heni Muflihah, Ismawati*

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

ARTICLE INFO

Article history :

Received : 8/7/2024
Revised : 26/7/2024
Published : 31/7/2024



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 4
No. : 1
Halaman : 51-58
Terbitan : **Juli 2024**

ABSTRAK

Studi literatur ini dilakukan untuk mengumpulkan literatur mengenai peranan status gizi pada hasil akhir pengobatan Tuberkulosis (TB) anak. Metode yang digunakan adalah dengan studi literatur yang mengumpulkan beberapa penelitian terdahulu untuk mengetahui peranan status gizi pada hasil akhir pengobatan Tuberkulosis anak. Hasil dari studi ini menunjukkan status gizi berperan pada sterilisasi bakteri melalui fungsi sistem kekebalan tubuh dan penyerapan obat anti tuberkulosis (OAT). Dengan demikian, status gizi kurang dapat menyebabkan kegagalan pengobatan TB anak karena penurunan kekebalan tubuh dan terhambatnya penyerapan OAT.

Kata Kunci : Hasil Akhir Pengobatan; Status Gizi; Tuberkulosis.

ABSTRACT

This literature study was conducted to collect literature on the role of nutritional status in the final outcome of childhood tuberculosis (TB) treatment. The method used is a literature study that collects several previous studies to determine the role of nutritional status in the final outcome of childhood tuberculosis treatment. The results of this study show that nutritional status plays a role in bacterial sterilization through immune system function and absorption of anti-tuberculosis drugs (OAT). Thus, poor nutritional status can lead to failure of pediatric TB treatment due to decreased immunity and inhibition of OAT absorption.

Keywords : Treatment Outcomes; Nutritional Status; Tuberculosis.

Copyright© 2024 The Author(s).

A. Pendahuluan

Mycobacterium tuberculosis (MTB) merupakan agen penyebab Tuberkulosis (TB) [1]. Salah satu kelompok usia yang berisiko terinfeksi TB adalah anak-anak. Bakteri ini dapat menular melalui udara sebagai percikan lendir lalu masuk lewat mulut atau hidung dan dapat mencapai alveoli [2]. Tuberkulosis merupakan penyebab utama kematian yang berada di atas *Human Immunodeficiency Virus* atau *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV/ AIDS) di seluruh dunia [3]. Pada tahun 2020 dan 2021, TB menduduki peringkat kedua penyakit infeksi tunggal penyebab utama kematian setelah *Corona Virus Disease 2019* (Covid-19) [3]. Angka kejadian yang terdiagnosis TB diseluruh dunia pada tahun 2019 sekitar 7,1 juta orang dan mengalami penurunan tahun 2020 sekitar 5,8 juta orang sedangkan tahun 2021 menjadi 6,4 juta orang [3].

Kasus TB anak terjadi 11% dari total semua kasus TB di dunia tahun 2021 dan terdapat sekitar 63.113 kasus di Indonesia pada tahun 2019[4], [5]. Salah satu indikator untuk mengevaluasi pengobatan TB adalah dengan angka keberhasilan pengobatan (*success rate*). Angka keberhasilan pengobatan didapatkan dari jumlah semua kasus TB yang sembuh atau pengobatan lengkap dari total semua kasus TB yang diobati[4].

Banyak faktor yang berhubungan dengan keberhasilan pengobatan pasien Tuberkulosis. Salah satu faktornya adalah status gizi. Kelompok usia yang paling rentan terhadap masalah status gizi adalah anak-anak. Keseimbangan asupan makan meningkatkan status gizi pasien yang sedang menjalani pengobatan sehingga dapat menjadi faktor penentu keberhasilan pengobatan TB paru[5]. Status gizi pada pasien TB diperkirakan berdampak pada imunitas tubuh dan keberhasilan pengobatan TB. Kelompok usia yang paling rentan terhadap masalah status gizi adalah anak-anak karena sistem imun yang belum terbentuk dengan baik [5]

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran status gizi pasien dalam hasil akhir pengobatan TB anak. Penelitian dilakukan dengan penelusuran literatur untuk mendapatkan mekanisme status gizi dalam mempengaruhi hasil akhir pengobatan TB anak.

B. Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah studi literatur dengan metode studi literatur berupa pengumpulan data Pustaka lalu dibaca, dicatat, dianalisis, dan disimpulkan sehingga mendapatkan kesimpulan mengenai studi literatur.

C. Hasil dan Pembahasan

Tuberkulosis pada Anak

Tuberkulosis merupakan penyakit kronik menular yang diakibatkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), sedangkan TB anak merupakan penyakit TB yang dialami kelompok umur 0-14 tahun [6], [7], [8]. Penyakit TB terjadi karena infeksi dari genus *mycobacterium*. *Mycobacterium* yang paling sering mengakibatkan TB pada manusia adalah *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menular terutama lewat droplet orang yang terdiagnosis TB [9]. Bakteri tersebut lebih banyak menginfeksi paru-paru sehingga mengakibatkan terjadinya TB paru. Selain itu, beberapa *mycobacterium* lainnya seperti *M.avium*, *M.africanum*, *M.bovis* sangat jarang menginfeksi manusia. Terdapat juga *Mmicroti* yang masih belum jelas dapat mengakibatkan TB pada manusia [10].

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri gram positif, basil tahan asam yang bersifat non motil. Pada mikroskop terlihat seperti batang lurus yang sedikit melengkung. Panjang MTB mencapai 1-4 mm dan lebar mencapai 0,3- 0,6 mm. Dinding selnya bersifat hidrofobik dan tahan asam[11] Selubung sel dari MTB sangat tebal yang mengandung lipid, glikolipid dan glikan. Komponen yang terdapat pada dinding sel bakteri ini yang akan melakukan interaksi dan pengenalan pada sel host serta menjadi faktor virulensi[11].

Faktor risiko utama terjadinya TB paru anak adalah dikarenakan kontak dengan orang yang terinfeksi MTB serta malnutrisi yang parah. Umumnya, TB paru anak dapat menular dari anggota keluarga, pengasuh, dan tetangga [6]. *Mycobacterium tuberculosis* transmisi melalui pernapasan saat droplet dari orang yang terdiagnosis TB paru terhirup sehingga MTB masuk ke alveoli. Sel pertama yang mendeteksi dan mencerna MTB adalah makrofag alveolar dan sel dendritik. Mereka menginisiasi kaskade imunitas bawaan untuk mengaktifkan jalur komplemen. Menginisiasi kemokin dan produksi sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dan interferon-gamma (IFN- γ). Jika respon imun tersebut gagal atau tidak

mencukupi, MTB akan menyerang parenkim paru. Respon imun adaptif akan terinisiasi apabila makrofag dan sel dendritik membawa MTB ke sel T sehingga memicu produksi sitokin untuk mengendalikan jumlah MTB. Oleh karena itu, respon imun sangat penting untuk melawan MTB karena respon imun yang tidak adekuat mengakibatkan replikasi patogen yang terus berlanjut sehingga dapat berkembang menjadi penyakit paru dan menyebar ke luar paru [12].

Pasien TB anak adalah pasien yang memenuhi kriteria yaitu terdiagnosis dengan hasil pemeriksaan bakteriologis positif atau tidak terdiagnosis dengan hasil pemeriksaan bakteriologis positif tetapi didiagnosis oleh dokter sebagai pasien TB [13]. Klasifikasi pasien TB dapat dibagi menurut letak anatomi dari penyakit, riwayat pengobatan sebelumnya, hasil pemeriksaan uji kepekaan terhadap OAT, status HIV [13].

Tuberkulosis dibagi menurut letak anatomi dari penyakit yaitu TB yang terjadi karena MTB menyerang parenkim paru atau disebut TB paru [14]. Selain itu, terdapat TB ekstraparu yang terinfeksi MTB pada organ selain paru seperti tulang, kelenjar limfe, pleura, organ lainnya [4], [15]. Berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya, TB dibagi menjadi pasien TB paru baru yaitu pasien belum pernah melakukan pengobatan TB sebelumnya atau sempat mengkonsumsi OAT selama kurang dari 1 bulan (< 28 dosis). Pasien yang sudah pernah mendapatkan pengobatan TB adalah pasien yang sudah pernah mengkonsumsi OAT sebelumnya selama 1 bulan atau lebih (≥ 28 dosis).

Pasien ini dapat dibedakan dengan hasil pengobatan TB terakhirnya yaitu kambuh, melakukan pengobatan kembali setelah gagal, melakukan pengobatan kembali setelah putus berobat (*loss to follow up*) dan lain-lain. Pasien kambuh adalah pasien TB yang sudah pernah dikonfirmasi sembuh sebelumnya atau melakukan pengobatan dengan tuntas dan berdasarkan pemeriksaan bakteriologis atau klinis dikonfirmasi TB. Pasien yang melakukan pengobatan kembali setelah gagal adalah pasien TB yang sudah melakukan pengobatan sebelumnya tapi dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir. Pasien yang melakukan pengobatan kembali setelah putus berobat (*loss to follow up*) adalah pasien yang sudah pernah melakukan pengobatan dan dinyatakan *lost to follow up*, Sedangkan lain-lain adalah pasien TB yang sudah melakukan pengobatan sebelumnya tetapi hasil akhir pengobatan masih tidak diketahui. Selain itu, terdapat juga pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui adalah pasien yang tidak termasuk dalam kelompok 1 dan 2 [13].

Tuberkulosis menurut hasil pemeriksaan uji kepekaan terhadap OAT dibagi menjadi *mono resistan* (TB MR), *poli resistan* (TB PR), *multi drug resistan* (TB MDR), *Extensive drug resistan* (TB XDR) dan *resistan Rifampisin* (TB RR). TB diklasifikasikan juga menurut status HIV pasiennya yaitu pasien TB yang terkonfirmasi HIV, tidak terkonfirmasi HIV dan status HIV yang tidak diketahui [4].

Manifestasi klinis yang dapat terjadi pada anak yang menderita TB yaitu batuk yang persisten selama kurang lebih 2 minggu, demam berulang atau persisten selama kurang lebih 2 minggu, hilangnya nafsu makan, berat badan berkurang, lesu, berkeringat di malam hari [8].

Prognosis TB paru anak tergantung pada faktor-faktor yang berhubungan dengan keberhasilan pengobatan TB paru anak seperti usia, status HIV, berat badan, kepatuhan pasien dalam pengobatan [16].

Pengobatan TB pada anak

Hal yang harus diperhatikan pada tata laksana TB anak adalah memberikan obat TB harus sesuai panduan obat, gizi yang cukup, dan mengidentifikasi penyakit komorbid pasien dan diobati secara bersamaan jika ada [8]. Panduan OAT terdiri dari waktu pengobatan TB anak sekitar 6-12 bulan yang dibagi menjadi tahap awal (intensif) pada 2 bulan pertama dengan minimal 3 macam obat dan 4-10 bulan berikutnya disebut tahap lanjutan. Selain itu, panduan OAT untuk pasien TB paru anak yang terkonfirmasi BTA negatif diberikan terapi dengan 2(HRZ)/4(HR) sedangkan pasien TB paru anak yang terkonfirmasi BTA positif diberikan terapi dengan 2(HRZE)/4(HR). Pasien TB paru anak berat diberikan terapi dengan 2(HRZE)/7-10(HR) [8]. Pemantauan respon pengobatan dinilai dari gejala, kepatuhan pasien dalam minum obat, efek samping obat, dan pengukuran BB [8].

Hasil akhir pengobatan TB anak meliputi sembuh, pengobatan lengkap, gagal, meninggal, putus berobat (*loss to follow-up*) dan tidak dievaluasi. Sembuh artinya pasien TB paru yang terkonfirmasi positif pada pemeriksaan bakteriologis saat awal pengobatan dan berubah menjadi negatif saat akhir pengobatan serta pada salah satu pemeriksaan sebelumnya [8]. Pengobatan lengkap yaitu pasien TB yang sudah melakukan pengobatan dengan tuntas dan terkonfirmasi negatif pada salah satu pemeriksaan sebelum akhir pengobatan

tetapi pada akhir pengobatan, pasien tidak memiliki bukti hasil pemeriksaan [8] gagal yaitu pasien TB memiliki hasil positif pada hasil pemeriksaan dahak atau menjadi positif kembali saat lima bulan pengobatan atau lebih atau kapanpun selama hasil laboratorium memperlihatkan resistensi OAT pada masa pengobatan [8]. Meninggal yaitu saat sebelum atau sedang melakukan pengobatan, pasien TB meninggal dengan apa saja etiologinya. Putus berobat (*loss to follow-up*) yaitu pasien TB yang melakukan pengobatan dengan tidak tuntas atau tidak memulai pengobatan dalam waktu dua bulan atau lebih secara terus menerus [8]. Tidak dievaluasi yaitu pasien TB dengan hasil pada akhir pengobatan tidak diketahui [8]. Kategori ini juga termasuk kepada “pasien yang pindah (*transfer out*)” ke kabupaten/kota lain tetapi hasil akhir pengobatan pada kabupaten/kota yang ditinggalkan masih tidak diketahui [8]

Keberhasilan pengobatan pasien tuberkulosis merupakan kondisi ketika pasien telah menjalani pengobatan secara lengkap atau dinyatakan sembuh setelah pengobatan [4]. Pengobatan lengkap adalah pasien TB paru yang melakukan pengobatan dengan tuntas. Disamping itu, pasien TB paru dinilai sembuh jika pasien sudah melakukan pengobatan dengan tuntas dan pemeriksaan ulang dahak mikroskopis terkonfirmasi negatif pada akhir pengobatan [8]. Keberhasilan pengobatan juga dapat dinilai berdasarkan respon pengobatan pasien TB. Salah satu indikator untuk menilai respon pengobatan adalah dengan mengukur kenaikan berat badan pasien dari awal terdiagnosis hingga akhir pengobatan [8]. Faktor-faktor yang berhubungan dengan keberhasilan pengobatan pasien TB paru anak meliputi:

Umur

Umur kurang dari 5 tahun lebih berisiko untuk mengalami kegagalan pengobatan karena anak-anak yang berusia lebih muda lebih mungkin untuk mengalami percepatan waktu dari terinfeksi menjadi TB aktif. Hal tersebut disebabkan oleh sistem kekebalan mereka yang belum matang [17], [18].

Status gizi

Status kesembuhan seseorang dapat dipengaruhi oleh status gizi yang baik atau buruk [19]. Status gizi yang buruk dapat terjadi karena nafsu makan yang menurun sehingga makanan yang masuk ke dalam tubuh menjadi sedikit [19]. Ketika zat gizi yang dikonsumsi kurang maka simpanan protein dan energi yang digunakan untuk melawan infeksi akan berkurang sehingga hal tersebut dapat mengganggu fungsi kekebalan tubuh [19], [20]. Selain itu, kekurangan gizi dapat menghambat penyerapan OAT [20], [21]. Akibatnya, proses penyembuhan pasien TB yang sudah mengkonsumsi OAT akan menjadi lebih lambat [21]. Terganggunya fungsi kekebalan tubuh dan penyerapan OAT terhambat mengakibatkan penundaan sterilisasi bakteri pada tubuh penderita sehingga memungkinkan terjadinya kematian dan kekambuhan TB [20], [21], [22].

Status HIV dan TB Diabetes Melitus (DM)

Status HIV yang positif dapat menjadi faktor yang dapat mempengaruhi kegagalan pengobatan dengan hasil terburuknya adalah kematian sedangkan TB DM dapat menyebabkan peningkatan risiko kekambuhan. HIV dan TB DM dapat dikaitkan dengan imunosupresi dan interaksi obat-obatan yang dikonsumsi pasien [17], [23], [24].

Keteraturan pasien untuk pengambilan obat

Keteraturan pasien dalam pengambilan obat dapat menjadi tolak ukur kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan [25].

Resistensi dan efek samping obat

Resistensi obat dapat terjadi karena ketidakpatuhan pasien dalam pengobatan sehingga menyebabkan timbulnya efek samping [26]. Adanya efek samping pada saat pasien mengkonsumsi pengobatan dapat berpengaruh terhadap kepatuhan penderita dalam pengobatan [27].

Kepatuhan dalam pengobatan

Kepatuhan dalam pengobatan merupakan faktor penting yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan pasien TB [27]. Ketidakteraturan pasien dalam minum obat dapat menyebabkan kegagalan pengobatan dan munculnya basil TB yang multiresisten [21].

Status gizi pada anak

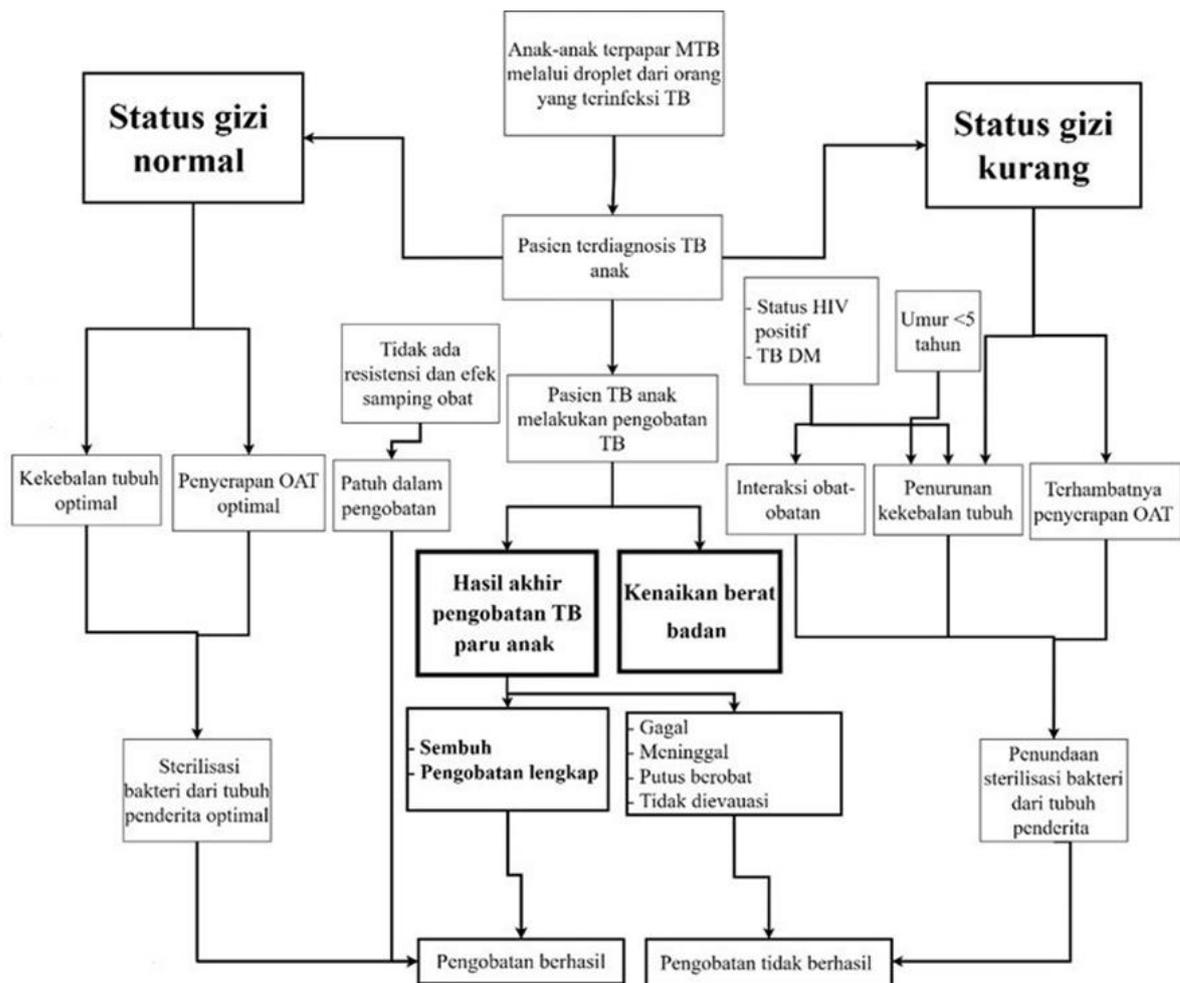
Penilaian status gizi dapat menggunakan standar antropometri dengan membandingkan hasil pengukuran tinggi atau panjang badan dan BB[28]. Terdapat 4 indeks untuk parameter tinggi atau panjang badan dan BB menurut standar antropometri anak yaitu indeks BB menurut usia (BB/U) yang digunakan pada usia 0- 60 bulan dan membagi status gizi menjadi beberapa kategori yaitu BB sangat kurang (*severely underweight*) dengan ambang batas (*Z-Score*) adalah < -3 SD, BB kurang (*underweight*) dengan ambang batas (*Z-Score*) adalah -3 SD sampai < -2 SD, BB normal dengan ambang batas (*Z-Score*) adalah -2 SD sampai $+1$ SD dan risiko berat badan lebih dengan ambang batas (*Z-Score*) adalah $> +1$ SD[28]. Indeks tinggi badan menurut usia atau panjang badan menurut usia (Tb/U atau PB/U) yang digunakan pada usia 0-60 bulan dan membagi status gizi menjadi beberapa kategori yaitu sangat pendek (*severely stunted*) dengan ambang batas (*Z-Score*) adalah < -3 SD, pendek (*stunted*) dengan ambang batas (*Z-Score*) adalah -3 SD sampai < -2 SD, normal dengan ambang batas (*Z-Score*) adalah -2 SD sampai $+3$ SD, tinggi dengan ambang batas (*Z-Score*) adalah $> +3$ SD[28].

Indeks BB menurut Tinggi atau Panjang Badan (BB/Tb atau BB/PB) yang digunakan pada usia 0-60 bulan dan membagi status gizi menjadi beberapa kategori yaitu gizi buruk (*severely wasted*) dengan ambang batas (*Z-Score*) < -3 SD, gizi kurang (*wasted*) dengan ambang batas (*Z-Score*) -3 SD sampai < -2 SD, gizi baik (normal) dengan ambang batas (*Z-Score*) -2 SD sampai $+1$ SD, beresiko gizi lebih (*possible risk of overweight*) dengan ambang batas (*Z-Score*) $> +1$ SD sampai $+2$ SD, gizi lebih (*overweight*) dengan ambang batas (*Z-Score*) $> +2$ SD sampai $+3$ SD dan obesitas (*obese*) dengan ambang batas (*Z-Score*) $> +3$ SD[28] Indeks masa tubuh menurut usia (IMT/U) yang digunakan pada usia 0-60 bulan dan membagi status gizi menjadi beberapa kategori yaitu gizi buruk (*severely wasted*) dengan ambang batas (*Z-Score*) < -3 SD, gizi kurang (*wasted*) dengan ambang batas (*Z-Score*) < -3 SD sampai < -2 SD, gizi baik (normal) dengan ambang batas (*Z-Score*) -2 SD sampai $+1$ SD, beresiko gizi lebih (*possible risk of overweight*) dengan ambang batas (*Z-Score*) $> +1$ SD sampai $+2$ SD, gizi lebih (*overweight*) dengan ambang batas (*Z-Score*) $> +2$ SD sampai $+3$ SD, obesitas (*obese*) dengan ambang batas (*Z-Score*) $> +3$ SD [28].

Selain itu, indeks IMT/U dapat digunakan juga pada usia 5-18 tahun dan membagi status gizi menjadi beberapa kategori yaitu gizi kurang (*thinness*) dengan ambang batas (*Z-Score*) -3 SD sampai < -2 SD, gizi baik (normal) dengan ambang batas (*Z-Score*) -2 SD sampai $+1$ SD, gizi lebih (*overweight*) dengan ambang batas (*Z-Score*) $+1$ SD sampai $+2$ SD, obesitas (*obese*) dengan ambang batas (*Z-Score*) $> +2$ SD[28]. Sementara itu, berdasarkan penelitian Anasyia Nurwitasari, status gizi anak diukur menurut berat badan berdasarkan umur (BB/U) pada saat terdiagnosis TB pertama kali. Variabel status gizi dibedakan menjadi normal dan kurang dengan menggunakan indikator BB/U [6].

Peran status gizi dalam hasil akhir pengobatan

Status gizi pasien TB anak kurang menyebabkan simpanan protein dan energi yang digunakan untuk melawan MTB akan berkurang sehingga dapat mengganggu fungsi kekebalan tubuh[19], [20] Selain itu, status gizi yang kurang juga dapat menghambat penyerapan OAT sehingga penyembuhan pasien TB menjadi lebih lambat[20], [21] Terganggunya fungsi kekebalan tubuh dan terhambatnya penyerapan OAT menyebabkan penundaan sterilisasi bakteri pada tubuh penderita sehingga menungknakan terjadinya kematian[20], [21], [22] Begitu pula sebaliknya untuk pasien TB anak dengan gizi yang normal[20], [21], [22] Beberapa faktor lain yang berhubungan dengan keberhasilan pengobatan pasien TB anak yaitu umur, status HIV dan TB DM, efek samping obat dan kepatuhan dalam pengobatan. Umur pasien yang kurang dari 5 tahun memiliki sistem kekebalan tubuh yang belum matang sehingga fungsi kekebalan tubuh menurun menyebabkan percepatan waktu dari terinfeksi menjadi TB aktif. Hal tersebut meningkatkan risiko kegagalan pengobatan Tuberkulosis[17], [18].



Gambar 1. peran status gizi pada hasil akhir pengobatan TB anak

D. Kesimpulan

Status gizi berperan dalam hasil akhir pengobatan TB anak. Status gizi pasien TB anak yang kurang mengakibatkan berkurangnya simpanan protein dan energi. Energi dan protein tersebut berguna untuk melawan MTB sehingga ketika berkurang menyebabkan fungsi kekebalan tubuh akan terganggu. sterilisasi bakteri dalam tubuh. Terganggunya fungsi kekebalan tubuh menyebabkan sterilisasi bakteri menjadi tertunda. Sterilisasi bakteri dipengaruhi oleh status gizi melalui fungsi sistem kekebalan tubuh dan penyerapan OAT. Oleh karena itu, memungkinkan terjadinya kematian pada pasien TB paru anak dengan status gizi kurang.

Daftar Pustaka

- [1] Cintron C, Narasimhan PB, Locks L, Babu S, Sinha P, Rajkumari N, et al. Tuberculosis—Learning the Impact of Nutrition (TB LION): protocol for an interventional study to decrease TB risk in household contacts. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec 1;21(1).
- [2] Ahdiyah NN, Andriani M, Andriani L. Tingkat Kepatuhan Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien TB Paru Dewasa Di Puskesmas Putri Ayu. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian.* 2022;3(1).
- [3] WHO. *Global Tuberculosis Report.* 2022.
- [4] Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. *Penanggulangan Tuberkulosis.* 2016.
- [5] Nurmasadi Kurniawan SRHGI. *Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Keberhasilan Pengobatan Tuberkulosis Paru.* 2015 Feb;22.

- [6] Nurwitasari A, Wahyuni CU. The Effect of Nutritional Status and Contact History toward Childhood Tuberculosis in Jember. 2015 May 2;3:158–69.
- [7] Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet*. 2019 Apr 20; 393(10181):1642–56.
- [8] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Tata laksana tuberkulosis. 2020.
- [9] Zhai W, Wu F, Zhang Y, Fu Y, Liu Z. Molecular Sciences The Immune Escape Mechanisms of Mycobacterium Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 15.
- [10] M K Khan. An Overview on Epidemiology of Tuberculosis. 2019.
- [11] Holzheimer M, Buter J, Minnaard AJ. Chemical Synthesis of Cell Wall Constituents of Mycobacterium tuberculosis. *Chem Rev*. 2021 Aug 11 ;121(15):9554–643.
- [12] Thomas TA. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Aug 1 ;64(4):893.
- [13] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Manajemen dan Tata Laksana TB Anak. 2016.
- [14] Butarbutar MH. Hubungan Perilaku dan Sanitasi Lingkungan Dengan Pasien TB Paru. *Journal of Borneo Holistic Health*. 2018;1.
- [15] Utami DA, Purniti NPS, Subanada IB, MM AS. Faktor Risiko Infeksi Tuberculosis Milier dan Ekstraparu pada Anak Penderita Tuberkulosis. *Sari Pediatri*. 2021 Feb 26 ; 22(5).
- [16] Brooks MB, Malik A, Khan S, Ahmed JF, Siddiqui S, Jaswal M, et al. Predictors of unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children from a prospective cohort study in Pakistan. *J Glob Health*. 2021; 11:1–8
- [17] Siamisang K, Rankgoane-Pono G, Madisa TM, Mudiayi TK, Tlhakanelo JT, Mubiri P, et al. Pediatric Tuberculosis Outcomes and Factors Associated With Unfavorable Treatment Outcomes in Botswana, 2008–2019: a retrospective analysis. *BMC Public Health*. 2022 Dec 1;22(1):1–8.
- [18] Ahmad R, Syed Sulaiman SA, Muttalif AR, Ahmad N, Yaghi ARA, Goh KW, et al. Treatment Outcomes of Childhood TB Patients in Four TB High Burden States of Malaysia: Results from a Multicenter Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov 16;11(11):1639.
- [19] Andriana Masita, Nani Yuniar, Lisnawaty. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Halu Oleo. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Pemanfaatan Pelayanan Kesehatan Pada Masyarakat Desa Tanailandu Di Wilayah Kerja Puskesmas Kanapa-Napa Kecamatan Mawasangka kabupaten Buton Tengah Tahun 2015
- [20] Carwile ME, Hochberg NS, Sinha P. Undernutrition is feeding the tuberculosis pandemic: A perspective. Vol. 27, *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. Elsevier Ltd; 2022.
- [21] Paschahana Lintang Panggayuh, E Winarno, Tika Dwi Tama FM. *Sport Science and Health*. Faktor Yang Berhubungan dengan Keberhasilan Pengobatan Tuberculosis Paru di Rumah Sakit Umum Karsa Husada Batu.. 2019 Oct 22;1(1):28-38.
- [22] Jarsberg LG, Kedia K, Wendler J, Wright AT, Piehowski PD, Gritsenko MA, et al. Nutritional markers and proteome in patients undergoing treatment for pulmonary tuberculosis differ by geographic region. *PLoS One*. 2021 May 1;16(5):e0250586.
- [23] Vukugah TA, Akoku DA, Tchoupa MM, Lambert E. Epidemiology of Pediatric Tuberculosis and Factors Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes in the Centre Region of Cameroon: A Three-Year Retrospective Cohort Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2022.
- [24] Yanti Z. Pengaruh Diabetes Melitus Terhadap Keberhasilan Pengobatan Tb Paru Di Puskesmas Tanah Kalikedinding. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2017 Mei 2;5(2):163-173.
- [25] Noveyani AE, Martini S. Evaluasi Program Pengendalian Tuberculosis Paru Dengan Strategi DOTS Di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2014 May 2;2(2);251-262.
- [26] Nugrahaeni DK. Analisis Penyebab Resistensi Obat Anti Tuberculosis. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2015 Sep 11;11(1):8.

- [27] Kautsar AP, Intani TA. Kepatuhan dan Efektivitas Terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Kombinasi Dosis Tetap (KDT) dan Tunggal pada Penderita TB Paru Anak di Salah Satu Rumah Sakit di Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2015; 5(1):215–24.
- [28] Permenkes No. 2 Tahun 2020 tentang Standar Antropometri Anak [JDIH BPK RI].