

Tantangan dalam Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis pada Anak

Baktiar Bakhtiar

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran,
Universitas Syiah Kuala, Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin,
Banda Aceh*

Alamat Korespondensi:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

Abstrak.

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit dengan permasalahan yang penting meliputi kesulitan menegakkan diagnosis, tatalaksana, upaya pencegahan. Kesulitan menegakkan diagnosis definitif karena sulitnya menemukan *M. tuberculosis*. Sistem skoring dikembangkan untuk mengatasi permasalahan diagnosis. Namun, skoring tetap menjadi kendala, terutama ketika ada permasalahan tentang ketersediaan pemeriksaan yang dipersyaratkan dalam sistem skoring, yaitu test mantoux dan Rongent yang tidak tersedia di semua sarana pelayanan kesehatan. Pemeriksaan laboratorium seperti Interferon Gamma Release Assay (IGRA) juga menimbulkan masalah karena tidak tersedia di semua fasilitas dan harga yang mahal. Persoalan tatalaksana meliputi ketidak patuhan minum obat atau persoalan resistensi (multidrug resisten TB). Karena itu, walaupun penderita telah menjalani pengobatan selama waktu minimal enam bulan belum tentu sembuh. Karena itu, dibutuhkan analisa yang komprehensif sebelum menghentikan terapi. Dalam hal pencegahan, sumber penularan dari orang sekeliling harus menjadi perhatian. Investigasi terhadap anak yang kontak dengan penderita TB dewasa merupakan hal yang penting dalam pencegahan dan menemukan penderita TB, sekaligus mempercepat memberi pengobatan TB.

Kata Kunci: Tuberkulosis, Kesulitan diagnosis, Skoring system, resistensi, investigasi kontak

Corresponding Author:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

ABSTRACT.

*Tuberculosis (TB) is a disease with important problems including difficulty in establishing a diagnosis, management, prevention efforts. Difficulty establishing a definitive diagnosis because of the difficulty of finding *M. tuberculosis*. Scoring system was developed to overcome diagnosis problems. However, scoring remains an obstacle, especially when there are problems regarding the availability of audits required in the scoring system, namely manthoux tests and rontgen are not available in all health care facilities. Laboratory tests such as Interferon Gamma Release Assay (IGRA) also cause problems because they are not available in all facilities and expensive prices. Management issues include non-compliance with taking medication or resistance issues (multidrug resistant TB). Therefore, even though the patient has undergone treatment for a minimum of six months, it is not necessarily cured. Therefore, a comprehensive analysis is needed before stopping therapy. In terms of prevention, the source of transmission from surrounding people must be a concern. Investigation of children who are in contact with adult TB sufferers is important in preventing and finding TB patients, as well as speeding up TB treatment.*

Keywords: Tuberculosis, Difficulty in diagnosis, system scoring, resistance, contact investigation

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih merupakan salah satu penyakit dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang masih tinggi dan sekaligus menempatkan penyakit tersebut sebagai sebuah permasalahan kesehatan yang penting. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO), TB masih merupakan salah satu dari tiga penyakit infeksi yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas terbanyak di seluruh dunia dan merupakan peringkat kedua penyebab kematian karena infeksi setelah HIV/AIDS.¹ Laporan WHO tahun 2009, menyimpulkan bahwa dari total kasus TB tersebut, India, China, Indonesia, Nigeria, dan Afrika Selatan, merupakan negara dengan urutan pertama hingga kelima dalam total kasus terbanyak². Pada tahun 2010, diantara semua kasus TB, proporsi kasus TB anak di Indonesia adalah 9,4%, kemudian menjadi 8,5% pada tahun 2011, 8,2% pada tahun 2012. Pada tahun 2013, proporsi kasus tersebut menjadi 7,9%,

menjadi 7,16% pada tahun 2014, dan pada tahun 2015 menjadi 9%. Proporsi tersebut bervariasi antar propinsi, dari 1,2 sampai 17,3%.³

Permasalahan kasus tuberkulosis meliputi kesulitan menegakkan diagnosis, kurangnya pemahaman tentang tatalaksana, upaya pencegahan yang masih belum mencapai sasaran. Kesulitan menegakkan diagnosis definitif karena sulitnya menemukan *M. tuberculosis*. Banyak cara kemudian dikembangkan oleh para ahli untuk mengatasi persoalan ini. Salah satu adalah dengan sistem skoring. Namun, pada saat sekarang pun, sistem skoring tetap menjadi kendala, terutama ketika ada permasalahan tentang ketersediaan pemeriksaan yang dipersyaratkan dalam sistem skoring, yaitu test mantoux. Masalah pengobatan meliputi ketidakpatuhan minum obat atau persoalan resistensi (multidrug resistant TB).^{3,4}

KESULITAN DIAGNOSIS

Berbeda dengan orang dewasa, diagnosis penyakit

TB anak merupakan hal yang sulit karena TB anak merupakan TB primer yang seringkali tidak menunjukkan gejala yang khas.^{4,5} Manifestasi klinis yang spesifik bergantung pada organ yang terkena. Kelenjar limfe superfisial TB sering dijumpai terutama pada regio koli anterior, submandibula, supraklavikula, aksila, dan inguinal. Biasanya kelenjar yang terkena bersifat multipel, unilateral, tidak nyeri tekan, tidak panas pada perabaan, dan dapat saling melekat (konfluens). Manifestasi spesifik lain dapat melibatkan susunan saraf pusat (berupa meningitis TB), tulang, kulit, mata, ginjal, peritoneum, dan lain-lain.^{3,4,6}

Upaya pemeriksaan bakteriologis sebagai diagnosis pasti TB pada anak sulit untuk dilakukan. Tuberkulosis paru pada anak jarang memproduksi sputum. Selain itu sputum sulit didapatkan karena pada umumnya anak belum mampu untuk mengekspektorasi sputum. Terdapat kesulitan pada pemeriksaan BTA dari bahan sputum. Karena itu, tidak terdapatnya BTA pada pemeriksaan mikrobiologis dengan preparat apus, belum tentu tidak ada BTA sama sekali karena untuk mendapatkan hasil positif diperlukan sekitar 5.000-10.000 bakteri per mL sputum. Sensitivitas pemeriksaan ini bervariasi antara 34,8% dan 66% bila dibandingkan dengan baku emas biakan *M. tuberculosis*. Hal tersebut disebabkan karena hanya dengan 10-100 BTA hidup per mL sputum, masih dapat diperiksa secara mikrobiologis dengan metode biakan kuman.^{6,7}

Untuk mengatasi masalah tersebut, berbagai sistem diagnostik TB anak telah diajukan oleh para ahli. Sistem diagnostik yang dianggap mudah diterapkan di negara berkembang adalah sistem skor. Di Indonesia, UKK Respirologi IDAI telah sepakat untuk menggunakan sistem skor yang terdiri atas delapan kriteria, yaitu adanya kontak dengan TB dewasa, uji kulit tuberkulin, berat badan/keadaan gizi, demam >2 minggu, batuk >3 minggu, pembesaran kelenjar limfe, pembengkakan tulang/sendi, dan foto toraks dengan nilai skor masing-masing 0-3. Diagnosis TB ditegakkan bila jumlah skor >6, kecuali bila terdapat skrofuloderma langsung didiagnosis sebagai TB.⁴ Sistem skoring untuk diagnosis TB pada anak pertama kali diterapkan tahun 2005 oleh UKK Respirologi Anak PP IDAI. Tahun 2007 telah dilakukan penyempurnaan.^{3,4}

Untuk mengatasi persoalan diagnosis, maka selain penggunaan uji tuberkulin, juga sudah dikembangkan pemeriksaan laboratorium terbaru untuk menegakkan diagnosis TB, yaitu interferon gama (IFN- γ).^{3,4} Pemeriksaan laboratorium ini dikembangkan dengan didasarkan pada respons imun adaptif tubuh terhadap *M. tuberculosis*. Produksi atau sekresi IFN- γ dalam tubuh sangat bergantung pada aktivitas sel-sel fagosit dalam melawan bakteri patogen, termasuk *M. tuberculosis*.⁸ Dalam pengaturan sistem imun, IFN- γ berfungsi sebagai aktivator poten untuk fagosit mononuklear. Sekresi IFN- γ terjadi sebagai respons imunitas selular akibat rangsangan IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi *M. tuberculosis*.^{3,8}

Atas dasar mekanisme pembentukan IFN- γ sebagai respons imun terhadap *M. tuberculosis*, maka pada saat sekarang pengukuran IFN- γ telah dijadikan sebagai salah satu alat diagnostik TB anak.⁹ Beberapa penelitian sebelumnya tentang peran makrofag terinfeksi oleh *M. tuberculosis* terhadap produksi IFN- γ dilaporkan sejumlah peneliti. Penelitian yang dilakukan oleh Connel dkk.¹⁰ didapatkan bahwa 9 anak yang mengalami TB dari 106 anak yang dijadikan subjek penelitian, semuanya memberikan hasil positif pada pemeriksaan IFN- γ dengan Quantiferon-TB gold. Penelitian yang dilakukan oleh Ferera dkk.,¹¹ di Italia dengan melibatkan 318 subjek, menyimpulkan bahwa uji Quantiferon-TB gold yang prinsip kerjanya didasarkan pada pengukuran IFN- γ dapat dijadikan pemeriksaan rutin untuk diagnosis TB. Pemeriksaan ini tidak praktis karena disamping belum tersedia di semua rumah sakit, juga harganya yang mahal, sehingga tidak terjangkau untuk semua masyarakat.

TATALAKSNA TUBERKULOSIS

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *M. tuberculosis* yang dapat diberantas atau disembuhkan. Karena itu, berbagai upaya telah dilakukan oleh para ahli dalam rangka menurunkan insidens dan morbiditas TB pada anak. Upaya tersebut meliputi preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Kuratif dilakukan dengan penggunaan obat antituberkulosis (OAT).^{3,5} Pengobatan terhadap TB dilakukan untuk

jangka waktu yang lama, antara 6 hingga 12 bulan. Setelah jangka waktu tersebut dilakukan evaluasi keberhasilan pengobatan dengan tujuan untuk menghentikan terapi.^{3,4,6}

Penggunaan OAT dalam tatalaksana TB pada anak bertujuan untuk membunuh (eradikasi) *M. tuberculosis*. Untuk mencapai tujuan tersebut, maka dalam tatalaksana TB diberikan paduan beberapa OAT sekaligus yang dilakukan dalam dua fase, yaitu fase intensif (2 bulan pertama) dan fase lanjutan (4 bulan atau lebih). Dalam fase intensif minimal digunakan tiga macam OAT dan kemudian dilanjutkan dalam fase lanjutan dengan memberikan dua macam OAT. Pemberian paduan OAT ini bertujuan untuk mencegah terjadinya resistensi OAT dan untuk membunuh *M. tuberculosis* yang berada intraselular dan ekstraselular.^{3,4,6}

KEGAGALAN TERAPI

Di samping faktor OAT, keberhasilan terapi TB juga dipengaruhi oleh faktor penderita dan faktor *M. tuberculosis*. Karena itu, walaupun penderita telah menjalani pengobatan selama waktu minimal enam bulan belum tentu sembuh. Dari aspek penderita, penyebab kegagalan pengobatan antara lain ketidakpatuhan penderita minum obat.⁵ Dari aspek obat-obatan adalah pemakaian obat-obatan yang tidak tepat, termasuk paduan obat yang tidak benar dan dosis obat yang tidak memadai. Dari aspek *M. tuberculosis* adalah terjadinya resistensi terhadap OAT (multidrug resistant tuberculosis=MDR-TB). Karena itu, walaupun sudah mendapat terapi 6 atau hingga 12 bulan, penderita masih belum tentu sembuh. Dengan demikian, sebelum menghentikan pengobatan perlu dilakukan evaluasi hasil pengobatan.^{3,4,6}

Salah satu penyebab kegagalan tatalaksana TB adalah ketidakpatuhan pasien minum OAT, termasuk ketidakteraturan minum obat. Pasien TB biasanya telah menunjukkan perbaikan beberapa minggu setelah pengobatan. Lingkungan sosial dan pengertian pasien serta keluarganya yang kurang mengenai tuberkulosis tidak menunjang keteraturan pasien untuk minum obat. Kepatuhan pasien (patient adherence) dikatakan baik apabila pasien minum obat sesuai dengan dosis yang ditentukan sesuai paduan pengobatan. Kepatuhan

pasien ini menjamin keberhasilan pengobatan dan mencegah resistensi.^{6,8}

Untuk meningkatkan kepatuhan obat pasien, WHO telah merekomendasikan untuk menerapkan strategi *directly observer treatment shortcourse* (DOTS) dalam perlakuan pengawasan langsung terhadap pasien. Strategi ini telah dilakukan di Indonesia sejak tahun 1995. Salah satu komponen DOTS adalah pengobatan paduan OAT jangka pendek dengan pengawasan langsung, yaitu mengharuskan adanya seseorang yang bertanggung jawab mengawasi pasien menelan obat. Setiap pasien baru yang ditemukan harus didampingi seorang pengawas menelan obat (PMO).⁶⁻⁸

Kegagalan pengobatan TB dapat terjadi karena terjadinya resistensi obat. Karena kepatuhan penderita yang kurang atau faktor-faktor lainnya, jumlah organisme yang resisten terhadap OAT makin bertambah. Resistensi juga berhubungan dengan ketidakmampuan organisme untuk menimbun obat tersebut. Juga terdapat bukti yang menyokong bahwa enzim target dapat berubah sehingga tidak mengikat INH atau mungkin juga enzim tersebut dihasilkan dalam jumlah yang berlebihan sehingga obat tidak cukup.^{3,5} Telah didapatkan beberapa bakteri yang resisten terhadap beberapa OAT sekaligus. Oleh karena itu, walaupun regimen pengobatan bervariasi dalam hal lama pemberian dan jenis obat yang diberikan, namun tetap saja harus minum dua macam obat dan lebih baik keduanya bersifat bakterisidal. Secara bersama-sama OAT tersebut harus mencegah timbulnya strain yang resisten.^{6,12}

Multidrug resistance-TB adalah isolat *M. tuberculosis* yang resisten terhadap dua atau lebih OAT lini pertama, biasanya isoniazid dan rifampin. Manajemen TB semakin sulit dengan meningkatnya resistensi terhadap OAT yang biasa dipakai. Ada beberapa penyebab terjadinya resistensi terhadap OAT, yaitu pemakaian obat tunggal, penggunaan paduan obat yang tidak memadai termasuk pencampuran obat yang tidak dilakukan secara benar, atau kurangnya kepatuhan minum obat.^{6,8} Karena strain organisme yang resisten terhadap suatu obat tertentu timbul selama pengobatan, maka diberikan terapi obat multipel untuk memperlambat atau mencegah timbulnya resistensi itu.³⁻⁵

Kejadian MDR-TB yang pasti sulit ditentukan karena kultur sputum dan uji kepekaan obat tidak rutin dilaksanakan di tempat-tempat dengan prevalensi TB tinggi, namun diakui bahwa MDR-TB merupakan masalah besar yang terus meningkat. Diperkirakan MDR-TB akan tetap merupakan masalah di banyak negara di dunia. Menurut WHO, bila pengendalian TB tidak benar, prevalensi MDR-TB mencapai 5,5%, sedangkan dengan pengendalian yang benar, yaitu dengan menerapkan strategi DOTS, maka prevalensi MDR-TB hanya 1,6% saja.^{4,5}

PENGHENTIAN TERAPI

Evaluasi pengobatan dilakukan setelah 2 bulan. Pentingnya evaluasi pengobatan adalah karena diagnosis TB pada anak yang sulit dan tidak jarang terjadi setelah diagnosis. Apabila respons pengobatan baik, yaitu gejala klinisnya hilang dan terjadi penambahan berat badan, maka pengobatan dilanjutkan. Apabila respons setelah 2 bulan kurang baik, yaitu gejala masih ada, tidak terjadi penambahan berat badan, maka obat antituberkulosis tetap diberikan dengan tambahan merujuk ke sarana yang lebih tinggi atau konsultan paru anak. Kemungkinan yang terjadi adalah misdiagnosis, mistreatment, atau resistensi terhadap OAT.^{3,5}

Apabila setelah pengobatan 6-12 bulan terdapat perbaikan klinis seperti berat badan meningkat, nafsu makan membaik, dan gejala-gejala lainnya menghilang, maka pengobatan dapat dihentikan. Apabila pada saat diagnosis terdapat kelainan radiologis, maka dianjurkan pemeriksaan radiologis ulangan. Meskipun gambaran radiologis tidak menunjukkan perubahan yang berarti, tetapi apabila dijumpai perbaikan klinis yang nyata, maka pengobatan dapat dihentikan.^{4,5}

Karena keberhasilan terapi ditentukan oleh banyak faktor, maka keputusan menghentikan terapi TB merupakan sesuatu yang sulit dan dilematis karena berefek pada penderita. Jika terapi OAT dihentikan padahal masih ada *M. tuberculosis* yang belum dimusnahkan, maka berisiko berlanjutnya infeksi *M. tuberculosis* yang masih hidup dalam sel makrofag. *M. tuberculosis* yang terus berkembang intraselular, kemudian dapat keluar lagi setelah makrofag pecah,

dan kemudian menginfeksi sel-sel makrofag lainnya.^{5,9,13} Sebaliknya, jika terapi tidak dihentikan, padahal semua *M. tuberculosis* telah dimusnahkan, maka berisiko terus terjadinya paparan terhadap organ tubuh oleh OAT, dengan sejumlah efek samping obat yang mungkin terus terjadi.¹¹ Karena itu, keputusan menghentikan atau melanjutkan terapi harus didasarkan pada pemeriksaan yang lebih akurat.^{14,15}

Keberhasilan tatalaksana penyakit TB pada anak dicapai jika semua *M. tuberculosis* dalam tubuh penderita dapat dimusnahkan (eradikasi). *World Health Organization* menganjurkan pembuktian tentang eradikasi *M. tuberculosis* tersebut dapat dilakukan dengan pemeriksaan bakteri *M. tuberculosis* dalam bulan terakhir terapi OAT.^{5,6,14} Jika hasil pemeriksaan memperlihatkan basil tahan asam (BTA) negatif, maka penderita dinyatakan sembuh (*cured*). Jika masih ditemukan BTA dalam pemeriksaan 5 bulan dari dimulainya terapi, maka dianggap terapi gagal (*treatment failure*). Sebaliknya, jika terapi telah lengkap, namun tidak dapat dimasukkan ke dalam kriteria sembuh atau gagal, maka hasil terapi dianggap sebagai pengobatan berhasil dengan pemberian OAT lengkap (*completed treatment*).^{13,14}

Pembuktian eradikasi *M. tuberculosis* dengan pemeriksaan BTA merupakan sesuatu yang sangat sulit dilakukan. Sebaliknya, jika kita ingin mengacu pada perubahan klinis, antropometris, dan radiologis dapat dilakukan, tetapi juga mengandung banyak kelemahan. Perubahan seperti perbaikan nafsu makan atau hilangnya keluhan hanya berdasarkan keterangan dari orangtua penderita. Jadi indikator tersebut lebih bersifat subjektif. Demikian juga dengan penilaian perubahan antropometris juga bersifat tidak mutlak, karena perbaikan status gizi dipengaruhi *intake* dan *utility* (penggunaan) unsur-unsur gizi.^{5,14,15} Walaupun penggunaan unsur-unsur gizi sudah berkurang dengan eradikasi kuman TB, akan tetapi status gizi tetap tidak mengalami perbaikan jika *intake* tidak memenuhi kebutuhan yang seharusnya. *Intake* unsur gizi dipengaruhi oleh ketersediaan makanan, di samping faktor nafsu makan.^{13,14}

UPAYA PENCEGAHAN

Tuberkulosis adalah penyakit yang ditularkan dari satu orang ke orang lain terutama melalui udara.^{34,39} Pada sebagian kecil kasus, bakteri ini dapat juga berasal dari sapi yang terinfeksi dan ditransmisikan pada manusia yang minum susu sapi yang tidak disterilisasi. Tuberkulosis dapat mengenai tiap organ tubuh terutama paru, sedangkan organ di luar paru jarang terkena. Tuberkulosis paru ini kemudian menjadi penting karena yang dapat menular pada orang lain hanyalah TB paru.^{3,5,15}

Pada orang dewasa, paru yang terkena TB dapat mengalami proses kavitas yang kaya akan *M. tuberculosis* (kavitas berukuran 2 cm dapat mengandung 100 juta bakteri). Penderita TB paru dengan infiltrat yang luas di lapangan paru atas terutama bila disertai adanya kavitas, akan memproduksi droplet aerosol dari tiap cabang bronkus yang masing-masing droplet mengandung sejumlah kuman. Jumlah droplet yang infeksius dikeluarkan ke udara bebas ini sangat banyak terutama bila penderita batuk atau bersin. Setelah mencapai udara bebas droplet ini segera kering dan menjadi partikel yang sangat ringan. Meskipun demikian partikel ini tetap mengandung bakteri hidup yang infeksius terutama bila berada dalam ruangan tertutup dan tidak mendapatkan cahaya matahari.¹⁶

Tampaknya, orang sekeliling anak yang menjadi sumber penularan, merupakan hal yang penting dalam upaya pencegahan. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa investigasi terhadap orang (termasuk anak) yang kontak dengan penderita TB dewasa merupakan hal yang penting dalam pencegahan dan pengobatan TB.^{5,6} Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa anak balita merupakan kelompok usia yang paling rentan untuk menderita TB, sebanyak 90% kematian akibat TB anak terjadi pada kelompok usia ini.¹⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global tuberculosis control: WHO report 2013. Geneva, Switzerland:WHO 2013.

2. WHO. WHO report 2009: global tuberculosis control, epidemiology, strategi, financing. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. Kemenkes. Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana TB anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2016.
4. UKK Respirologi IDAI. Pedoman nasional tuberkulosis anak. Jakarta: Unit Kerja Koordinasi Respirologi, Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2007.
5. WHO. Guidelines for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO; 2006. WHO/HTM/TB/2006.371:1-41
6. Mandalakas AM, Starke JR. Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial disease. In: Chernick V, Boat TF, Wilmoult R, Bush A, editors. Kendig's disorder of the respiratory tract in children. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 507-29.
7. Osoba AO. Microbiology of tuberculosis. In: Madkour MM, editor. Tuberculosis. Berlin: Springer-Verlag; 2004. h. 115-31.; 2004. p. 115-31.
8. VanCrevel R, Buitenhoff TH, Meer JWMVd. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clinical Microbiology Review. 2002;15:294-309.
9. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. Pediatr Rev. 2010;31:13 - 26.
10. Connel TG, Curtis N, Panganathan SC, Buttery JP. Performance of whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax. 2006;61:616-20.
11. Ferera G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:631-5.
12. Warner D, Mizrahi V. Tuberculosis chemotherapy: the influence of bacillary stress and damage response pathways on drug efficacy. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):558-70.
13. Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis). In: Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton B, editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 232-9.
14. Dutta R. Childhood tuberculosis: Newer diagnosis tools. Dalam: Dutta AK, Sachdeva A, penyunting. New Delhi: Jaypee Brother Medical Publisher;2007.hlm.382-9.

15. Maraushek SR. Principles of antimycobacterial therapy. In: Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton B, editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1235-9.
16. Ait-Khalet N, Enarson DA. Tuberculosis: a manual for medical student. Geneva; 2003.
17. Reicher MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Fort J. Evaluation of investigation conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. JAMA. 2002;287:991-