

Faktor Risiko Infeksi Tuberkulosis Milier dan Ekstraparu pada Anak Tuberkulosis

Made Dewi Aryawati Utami, Ni Putu Siadi Purniti, IB Subanada, Ayu Setyorini MM

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar

Latar belakang. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat bermanifestasi klinis sebagai penyakit tuberkulosis (TB) paru maupun TB ekstraparu dan TB milier. Saat ini terdapat kekurangan data mengenai faktor risiko TB ekstraparu dan milier pada anak TB.

Tujuan. Untuk mengetahui faktor risiko TB milier dan TB ekstraparu pada anak penderita TB.

Metode. Penelitian analitik potong-lintang menggunakan data sekunder. Sampel direkrut secara konsekutif dari pasien TB anak yang rawat inap dan rawat jalan di RSUP Sanglah, Denpasar mulai dari Januari 2017 hingga Agustus 2019. Selama periode penelitian didapat 120 pasien rawat inap maupun rawat jalan yang memenuhi kriteria inklusi. Tiga puluh enam subyek dieksklusi karena data rekam medik tidak lengkap sehingga didapat 84 sampel, terdiri dari 42 subyek TB paru dan 42 TB milier/TB ekstraparu. Seluruh sampel adalah pasien TB yang terbagi menjadi TB paru dan TB ekstraparu.

Hasil. Tuberkulosis paru ditemukan 42 kasus (50%), 35 kasus (41,7%) menderita TB ekstraparu, dan 7 kasus (8,3%) menderita TB milier. Status HIV positif [OR= 3,71, IK 95% 1,21 sampai 11,33, p=0,022] dan tanpa parut BCG [OR=5,02, IK 95% 1,18 sampai 21,26, p=0,029] merupakan faktor risiko TB milier dan TB ekstraparu.

Kesimpulan. Status HIV positif dan tanpa parut BCG merupakan faktor risiko TB milier dan TB ekstraparu. **Sari Pediatri** 2021;22(5):290-6

Kata Kunci: TB milier, TB ekstraparu, anak, faktor risiko

Risk Factor of Miliar and Extrapulmonal Tuberculosis in Children

Made Dewi Aryawati Utami, Ni Putu Siadi Purniti, IB Subanada, Ayu Setyorini MM

Background. Clinical manifestation of *Mycobacterium tuberculosis* infection may appear as pulmonal tuberculosis (TB) or as extrapulmonal TB and miliar TB. Now, there are insufficient data about the risk factors of extrapulmonal and miliar TB prevalence in children.

Objective. To determine the risk factors of extrapulmonal and miliar TB in children.

Methods. This was a cross sectional observational analytic study using secondary data. Samples were recruited with consecutive total sampling from children with TB admitted or as an outpatient care in Sanglah Hospital from January 2017 to August 2019. During the study period, 120 inpatients and outpatients met the inclusion criteria. Thirty six subjects were excluded because the medical record data were incomplete so that 84 samples were obtained consisting of 42 subjects with pulmonary TB and 42 subjects with miliar TB / extrapulmonary TB. All samples were TB patients who were divided into pulmonary TB and extrapulmonary TB.

Result. Forty two samples were confirmed having pulmonal TB (50%), 35 cases have extrapulmonal TB (41,7%), and 7 cases with miliar TB (8,3%). HIV status positive with [OR= 3,71, CI 95% 1,21 until 11,33, p=0,022] and without BCG scar with [OR=5,02, CI 95% 1,18 until 21,26, p=0,029] associated significantly with risk factor of miliar and extrapulmonal TB.

Conclusion. HIV status positive and without BCG scar associated significantly with risk factor of miliar and extrapulmonal TB.

Sari Pediatri 2021;22(5):290-6

Keywords: miliar TB, extrapulmonal TB, children, risk factors

Alamat korespondensi: Made Dewi Aryawati Utami, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Jalan Kesehatan, Denpasar 80114. E-mail: psikafkumud@gmail.com

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan yang penting dan salah satu penyebab kematian pada anak, terutama di negara berkembang. Pada tahun 2017, Badan kesehatan dunia WHO melaporkan 10,4 juta kasus baru TB di dunia dan 1 juta kasus merupakan TB anak. Indonesia berada pada urutan kedua kasus TB terbanyak setelah India dengan lebih dari 1 juta kasus baru.¹ Data Dinas Kesehatan Provinsi Bali tahun 2018 menemukan 11,1% kasus sakit TB anak dari semua kasus TB.² Tuberkulosis merupakan penyakit dengan angka kematian dan risiko penularan yang tinggi. Penelitian epidemiologi berbasis histologi dari otopsi memperkirakan TB milier menyumbang kurang dari 2% dari seluruh kasus TB.³

Manifestasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) pada ekstraparu terjadi akibat adanya penyebaran hematogen dan limfogen.⁴ Penyebaran hematogen yang paling sering terjadi adalah penyebaran hematogen tersamar (*occult hematogenic spread*) sehingga menyebabkan TB pada organ di luar paru (ekstraparu), sedangkan pada penyebaran hematogen generalisata akut (*acute generalisata hematogenic spread*), *Mycobacterium tuberculosis* beredar dalam darah menuju seluruh tubuh dan dapat menyebabkan TB milier atau meningitis TB.^{5,6} Tuberkulosis milier adalah salah satu bentuk TB yang berat dan merupakan manifestasi penyebaran klinis limfo-hematogen sistemik yang biasanya terjadi dalam waktu 2-6 bulan pertama setelah infeksi awal.³

Anak merupakan populasi yang lebih berisiko untuk menderita TB milier dan TB ekstraparu. Kedua jenis manifestasi klinis infeksi TB ini ditemukan lebih sering pada populasi dengan sistem imun yang lemah.³ Terdapat beberapa kondisi pada anak yang meningkatkan risiko TB ekstraparu dan TB milier. Sharma dkk⁷ menemukan bahwa terdapat pengaruh jenis kelamin dalam sebaran TB ekstraparu. Penelitian di Tiongkok juga menemukan beberapa faktor risiko TB ekstraparu, seperti usia balita dan riwayat tidak mendapat imunisasi *Bacillus Calmette Guerin* (BCG).⁸ Vaksin BCG sampai saat ini merupakan satu satunya yang masih digunakan di seluruh dunia untuk mencegah TB. Risiko TB ekstraparu dan TB milier pada anak juga ditemukan meningkat pada infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).⁹ Indeks masa tubuh (IMT) yang menurun dapat memengaruhi fungsi sistem imun yang berperan sebagai pertahanan tubuh terhadap berbagai penyakit menular. Status

imun yang menurun merupakan faktor risiko yang penting terhadap perkembangan TB.¹⁰

Berdasarkan hal-hal di atas dilakukanlah penelitian ini yang bertujuan untuk menilai apakah usia, jenis kelamin, parut BCG, status HIV, dan gizi menjadi faktor risiko TB ekstraparu dan TB milier pada anak.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik potong-lintang yang meneliti sebaran dan faktor risiko TB ekstraparu dan TB milier pada anak. Sampel direkrut secara konsekutif mulai dari Januari 2017 hingga Agustus 2019 dengan mengikutsertakan semua anak penderita TB baik rawat jalan maupun rawat inap.

Populasi target adalah semua anak pasien TB usia 0-18 tahun. Populasi terjangkau adalah pasien anak TB usia 0-18 tahun yang datang berobat rawat jalan maupun rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar. Kriteria inklusi adalah usia 0-18 tahun yang didiagnosis TB. Subjek dengan data rekam medik yang tidak lengkap dieksklusi dari penelitian. Besar sampel minimum yang digunakan dalam adalah yang terbesar dari hasil kalkulasi, yaitu 42 anak per kelompok, atau total 84 anak.

Data diperoleh menggunakan data sekunder dari rekam medis yang meliputi TB paru, TB ekstraparu, TB milier, usia anak, jenis kelamin, skor TB, status gizi, status HIV, dan parut BCG. Variabel terikat adalah spektrum klinis diagnosis TB yang dalam penelitian ini dibagi menjadi 3, yaitu TB paru, TB milier, dan TB ekstraparu. Dalam analisis, TB milier dan TB ekstraparu digabungkan dalam satu kategori sehingga spektrum klinis TB terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu TB paru serta TB milier/ekstraparu.

Analisis univariat meliputi deskriptif karakteristik dasar subyek, antara lain, data numerik dalam nilai rerata, simpang baku, rentangan dan distribusi frekuensi serta data kategorik dalam frekuensi (n) dan persentase (%). Untuk uji normalitas digunakan uji *Shapiro-Wilk* (dikatakan berdistribusi normal bila $p > 0,05$). Analisis bivariat dengan uji *kai-kuadrat*. Analisis multivariat dengan regresi logistik. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Pengolahan data dilakukan dengan piranti lunak IBM SPSS 23.0. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Badan Penelitian dan Pengembangan Fakultas Kedokteran Universitas

Udayana/RSUP Sanglah No 2120/UN14.2.2.VII.14/LP/2018 dan telah mendapat izin dari Unit Penelitian dan Pengembangan (Litbang) FK Unud/RSUP Sanglah dengan izin penelitian No 2018.02.1.1028.

Hasil

Selama periode penelitian didapat 120 pasien rawat inap maupun rawat jalan di RSUP Sanglah Denpasar

yang memenuhi kriteria inklusi, 36 subyek tereksklusi karena data rekam medik yang tidak lengkap sehingga didapat 84 sampel yang terdiri dari 42 subyek TB paru dan 42 subyek TB milier/TB ekstraparu. Karakteristik subyek (Tabel 1) terlihat sebanding kecuali batuk kronik ≥ 2 minggu, riwayat kontak dengan TB positif, dan foto toraks sugestif TB didapat lebih banyak pada grup TB paru, sedangkan pembengkakan tulang/sendi hanya didapat pada grup TB milier/TB ekstraparu.

Analisis bivariat mendapatkan dua variabel yang bermakna terhadap risiko menderita TB milier dan

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	TB paru (n=42)	TB milier dan ekstraparu (n=42)
Skoring TB, n (%)		
Batuk kronik ≥ 2 minggu	30 (71,4)	5 (11,9)
Demam ≥ 2 minggu	20 (47,6)	16 (38,0)
Gizi kurang dan buruk	35 (83,3)	29 (69,0)
Kontak TB positif	24 (57,1)	15 (35,7)
Uji tuberkulin positif	5 (11,9)	3 (7,14)
Pembesaran kelenjar limfe	16 (38,0)	10 (23,8)
Pembengkakan tulang/sendi	0 (00,0)	11 (26,1)
Foto toraks sugestif TB	25 (59,5)	16 (38,0)
Skor TB, median (IQR)	5,00 (3-7)	4,00 (2-7)
Pemeriksaan diagnostik, n (%)		
<i>Interferon-gamma release assays</i> (IGRA)	12 (14,28)	9 (10,71)
<i>Gene xpert</i> MTB/RIF	13 (30,9)	8 (19,0)
Basil tahan asam (BTA)	4 (10,0)	3 (7,14)

IQR= *interquartile range*

Tabel 2. Hasil analisis bivariat beberapa variabel yang diduga berhubungan dengan TB milier dan ekstraparu

Variabel	TB paru (n=42)	TB milier dan ekstraparu (n=42)	OR	IK 95%	p
Jenis kelamin, n (%)					
Lelaki	25 (49,0)	26 (51,0)	0,91	0,38 - 2,17	0,823
Status gizi, n (%)					
Gizi baik dan lebih	7 (35,0)	13 (65,0)	0,49	0,16 - 1,27	0,124
Gizi buruk dan kurang	35 (54,7)	29 (45,3)			
Status HIV, n (%)					
Positif	7 (30,4)	16 (69,6)	3,08	1,11 - 8,56	0,028
Parut BCG, n (%)					
Tidak ada	3 (20,0)	12 (80,0)	5,20	1,35 - 20,09	0,010
Kelompok umur, n (%)					
Bukan balita	38 (54,3)	32 (45,7)	2,97	0,85 - 10,38	0,079
Balita	4 (28,6)	10 (71,4)			

IK = interval kepercayaan, OR = odd ratio, p < 0,05

Tabel 3. Hasil analisis regresi logistik status HIV dan parut BCG terhadap risiko TB milier dan ekstraparu

Variabel	B	OR	IK 95%	p
Status HIV, HIV positif	1,310	3,71	1,21 - 11,33	0,022
Parut BCG, tanpa parut BCG	1,613	5,02	1,18 - 21,26	0,029

IK = interval kepercayaan, OR = odd ratio, p<0,05

ekstraparu, yaitu status HIV positif dan tanpa parut BCG. Tidak ada perbedaan yang bermakna kejadian TB paru dan TB milier/ekstraparu berdasarkan jenis kelamin, status gizi, dan kelompok umur (Tabel 2).

Hasil analisis multivariat dengan regresi logistik mendapatkan status HIV positif dan tanpa parut BCG merupakan faktor risiko TB milier dan TB ekstraparu OR= 3,71 (IK 95% 1,21 sampai 11,33), p=0,022 dan OR=5,02 (IK 95% 1,18 sampai 21,26), p=0,029 berturut-turut (Tabel 3).

Pembahasan

Penelitian ini mendapatkan tidak ada perbedaan kejadian TB paru dengan TB milier dan ekstraparu berdasarkan jenis kelamin. Sharma dkk⁷ menyatakan bahwa jenis kelamin lelaki merupakan faktor risiko TB milier dan ekstraparu. Penelitian Wu dkk⁸ mendapatkan perempuan dengan TB paru 189 (42,4%) dan TB ekstraparu 257 (57,6%) dan lelaki dengan TB paru 368 (48,0%) dan TB ekstraparu 398 (52,0%). Hasil penelitian Peto dkk¹¹ di Amerika Serikat menemukan bahwa TB ekstraparu lebih sering terjadi pada wanita dengan. Hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian Sharma dkk⁷ dikarenakan adanya perbedaan periode penelitian. Penelitian kami lebih pendek, yaitu selama Januari 2017 hingga Agustus 2019, sedangkan Sharma dkk⁷ periode Januari 1996 hingga Desember 2005. Besar sampel pada penelitian kami juga lebih sedikit dibandingkan dengan penelitian Sharma dkk.⁷ Hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian Peto dkk,¹¹ dengan periode penelitian yang lebih panjang (1993-2006) dan sampel yang lebih besar, sehingga bias distribusi dapat memengaruhi kredibilitas biologi penelitian.

Penelitian pada hewan didapatkan terdapat peningkatan resistensi TB pada betina, sehingga disimpulkan jenis kelamin perempuan lebih resisten terhadap TB dibandingkan lelaki.^{12,13} Perbedaan besaran kejadian TB pada perempuan dibandingkan

lelaki dikarenakan adanya diagnosis yang kurang tepat atau tidak melaporkan kasus TB pada perempuan karena adanya faktor sosial dan atau kultural. Stigma tersebut menyebabkan perempuan dengan TB tidak mudah mendapatkan akses fasilitas kesehatan. Perbedaan kejadian infeksi TB tergantung faktor sosial, kultural, dan biologis yang memengaruhi kesempatan untuk terpapar kuman TB.¹³ Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan distribusi jenis kelamin dari satu negara ke negara lainnya.

Pada penelitian kami, status gizi tidak terasosiasi secara signifikan dengan TB milier dan ekstraparu. Indeks masa tubuh (IMT) yang menurun dapat memengaruhi fungsi sistem imun. Imunitas selular termasuk bagian dari sistem imun yang merupakan sistem pertahanan tubuh terhadap TB. Status imun yang menurun merupakan faktor risiko yang penting terhadap perkembangan TB. Status gizi yang kurang atau buruk sudah diketahui sebagai faktor risiko dan juga kriteria diagnostik TB pada anak. Penelitian Magdalena dkk¹⁴ menyatakan bahwa malnutrisi sedang/ berat merupakan faktor risiko yang bermakna untuk TB milier pada anak. Penelitian di India menemukan bahwa malnutrisi merupakan faktor risiko untuk TB milier.⁷ Penelitian sistematik review di beberapa negara maju (Amerika, Hong Kong, Finland dan Norway) terdapat hubungan konsisten antara insidens TB dan IMT pasien dengan 14% peningkatan risiko TB untuk penurunan satu unit IMT.¹⁵ Jaganath dkk¹⁶ menyatakan bahwa hubungan antara status nutrisi dan TB milier, yaitu pada anak dengan malnutrisi berefek pada sel Th1. Hasil yang berbeda pada penelitian kami disebabkan karena adanya perbedaan populasi. Populasi penelitian ini dengan menggabungkan TB ekstraparu dan milier tidak hanya pada kasus TB milier saja yang bermanifestasi berat yang menyebabkan penderita menjadi malnutrisi. Perbedaan juga disebabkan karena status sosial ekonomi, perbedaan kebiasaan makan, *sampling frame*, dan sampel penelitian yang digunakan. Pada penelitian kami, jumlah sampel dengan ko-infeksi TB/HIV didapatkan tidak cukup tinggi sehingga

sampel lebih banyak didapatkan dengan gizi baik dan lebih. Kasus dengan TB/HIV berisiko memperburuk status nutrisi pasien menjadi malnutrisi.

Usia pasien lebih dari 5 tahun ditemukan lebih berisiko mengalami TB ekstraparu dan milier. Akan tetapi, pola ini tidak ditemukan bermakna secara statistik. Serupa dengan temuan kami, Devrim dkk¹⁷ menemukan bahwa mayoritas kasus terjadi pada anak usia lebih dari 5 tahun. Hasil penelitian Marais dkk¹⁸ mendapatkan bahwa anak usia lebih dari 2 tahun berisiko lebih besar terkena TB milier. Pada penelitian di Inggris juga didapatkan TB milier pada anak yang lebih tua yang mengindikasikan adanya reaktivasi penyakit laten.¹⁴ Penelitian Magdalena dkk¹⁴ mendapatkan infeksi TB milier lebih banyak pada usia lebih dari 2 tahun sehingga disimpulkan bahwa TB milier dapat terjadi pada anak di semua umur. Hal ini dikarenakan TB ekstraparu pada anak terdapat periode laten tanpa tanda dan gejala penyerta pada 72 % pasien.¹⁷

Berbeda dengan temuan kami, Alavi dkk¹⁹ menemukan risiko TB ekstraparu paling tinggi pada kelompok usia 0-4 tahun (30%) dan menurun pada kelompok usia 5-9 tahun dan 10-15 tahun dengan masing-masing 22,2% dan 26,8%. Akan tetapi, Wu dkk⁸ di Tiongkok menemukan asosiasi signifikan antara kelompok umur dan kejadian TB ekstraparu yang terjadi pada 67% anak TB berusia kurang dari 1 tahun, 59% pada kelompok 1-4 tahun, 49% pada kelompok 5-12 tahun, dan 38% pada kelompok 13-15 tahun. Cruz dkk²⁰ menyatakan bahwa TB ekstraparu terjadi lebih sering pada anak usia kurang dari 5 tahun. Penelitian Buonsenso dkk²¹ juga menyatakan bahwa angka kejadian TB lebih tinggi pada anak usia kurang dari 5 tahun. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa anak usia kurang dari 2 tahun merupakan faktor risiko TB milier. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan distribusi usia dari satu negara ke negara lainnya.

Asosiasi signifikan ditemukan antara status HIV dengan risiko TB milier dan ekstraparu. Data dalam penelitian kami menemukan adanya asosiasi status HIV dan TB milier dan ekstraparu pada anak TB. Orang dengan HIV/AIDS (ODHA) mengalami peningkatan risiko menderita TB milier dan ekstraparu. Temuan ini sejalan dengan temuan-temuan sebelumnya. Anak dengan gangguan sistem imun meningkatkan risiko TB milier dan ekstraparu. Marais dkk¹⁸ menemukan bahwa anak dengan gangguan sistem imun, baik akibat HIV

atau usia yang sangat muda (< 3 tahun) lebih berisiko terhadap spektrum TB yang lebih berat. Penelitian lain oleh Baghaie dkk²² menemukan bahwa TB ekstraparu ditemukan hingga 70% anak TB dengan HIV dan hanya pada 20-25% anak TB tanpa HIV. Badan kesehatan dunia WHO memperkirakan prevalensi HIV pada anak dengan TB meningkat dari 10 hingga 60 %.²³ Negara maju seperti Inggris didapatkan dua anak dengan HIV per tahun dengan TB aktif lebih dari 5 tahun periode pada total 5,5% pasien terinfeksi HIV dengan TB.²⁴ Venturini dkk⁹ menjelaskan lebih lanjut bahwa TB ekstraparu lebih mudah terjadi pada anak dengan HIV akibat disfungsi sistem imun selular, terutama sel CD4 yang mengalami penurunan pada HIV. Sistem imun selular tersebut berperan penting dalam lokalisasi infeksi pada *point of entry* yaitu paru. Kegagalan sistem imun selular memudahkan persebaran bakteri *Mycobacterium tuberculosis* secara limfogen dan hematogen hingga dapat mencapai organ-organ jauh. Imunitas selular termasuk bagian dari sistem imun yang merupakan sistem pertahanan tubuh terhadap TB.

Status imun yang menurun merupakan faktor risiko yang penting terhadap perkembangan TB. Imunitas selular yaitu sel T yang dalam hal ini diperankan oleh CD4 dan CD8 berperan mengontrol aktivitas *Mycobacterium tuberculosis* di dalam tubuh manusia, meskipun sampai saat ini belum banyak dimengerti mengenai respon imunitas terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. *Interferon gamma* (IFN- γ) mempunyai peran penting pada *cellular mediated immunity* (CMI) untuk memberikan proteksi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Sel dendrit dan makrofag berperan dalam respon awal (*innate immunity*) terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan berperan melakukan fagositosis, selanjutnya merangsang *T helper type 1* (Th1) untuk mengeluarkan sitokin-sitokin yang berfungsi mengontrol *Mycobacterium tuberculosis*. Sitokin-sitokin yang mempunyai peran penting tersebut antara lain IFN- γ , TNF- α , dan interleukin-2 (IL-2). Makrofag juga memproduksi sitokin IL 10 (IL-10) yang berfungsi untuk mengendalikan respon inflamasi yang berlebihan sehingga tidak terjadi kerusakan jaringan terlalu berat. Interleukin 10 akan menghambat produksi IL-12 untuk merangsang ekspresi IFN- γ .¹⁰

Vaksin BCG memberikan perlindungan pada anak terhadap penyakit TB yang berat, seperti TB meningitis dan TB milier, dengan efikasi sebesar 80%.²⁵ Dalam

penelitian kami ditemukan anak tanpa parut BCG lebih berisiko menderita TB milier dan ekstraparu. Pada penelitian sebelumnya di Argentina ditemukan imunisasi BCG memberikan efek protektif pada anak, terutama terhadap TB ekstraparu.²⁶ Penelitian berbeda di India menemukan tidak ada asosiasi antara imunisasi BCG dan kejadian TB milier dan ekstraparu dengan proporsi kejadian yang mendekati satu sama lain, yaitu 26,67% pada kelompok terimunisasi dan 24% pada kelompok tidak terimunisasi.²⁷ Perbedaan ini didapatkan karena angka kejadian meningitis TB lebih tinggi pada kelompok yang tidak mendapatkan imunisasi BCG. Di India, tingkat infeksi dan reinfeksi tinggi walaupun cakupan imunisasi BCG juga tinggi. Vaksin BCG telah ditemukan efektif dalam mencegah infeksi TB pada anak, dibuktikan dalam sebuah meta-analisis tahun 2014.²⁸ Akan tetapi, asosiasi imunisasi BCG dan efek proteksinya secara spesifik pada spektrum TB ekstraparu dan TB milier masih belum diketahui dengan jelas.

Keterbatasan penelitian ini seluruh sampel penelitian ini merupakan pasien TB dan dibandingkan antara TB milier, TB ekstraparu, dan TB paru. Penelitian ini tidak menggunakan kelompok non-pasien TB sebagai kontrol sehingga membatasi interpretasi mengenai faktor risiko. Penelitian ini terbatas pada variabel yang terkumpul pada data rekam medis rumah sakit sehingga data berbagai komorbiditas, faktor perilaku, dan faktor sosial yang mengatalisasi perkembangan dari infeksi TB laten menjadi penyakit TB tidak terdata. Penelitian ini menggunakan desain potong-lintang yang tidak menginklusi komponen temporal pada analisis. Oleh karena itu, asosiasi yang ditemukan dalam analisis tidak dapat diekstrapolasikan sebagai kausasi.

Kesimpulan

Status HIV positif dan tanpa parut BCG merupakan faktor risiko TB milier dan TB ekstraparu.

Daftar pustaka

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO; 2017.h.1-147.
2. Dinas Kesehatan Provinsi Bali. Profil Kesehatan Provinsi Bali. Bali: Dinas Kesehatan Provinsi Bali;2018.h.1-252.
3. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. *Jctube* 2016;3:13-27.
4. Ramirez-Lapausa M, Menendez-Saldana A, Noguerado-Asensio A. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Rev Esp Sanid Penit* 2015;17:3-11.
5. Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana TB anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI;2016.
6. Rahajoe NN, Kartasasmita CB, Basir D, Makmuri MS. Pedoman nasional tuberculosis anak. Unit Kerja Koordinasi Pulmonologi PP Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta:Kementerian Kesehatan RI;2005.
7. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2012;135:703.
8. Wu XR, Yin QQ, Jiao AX, dkk. Pediatric tuberculosis at Beijing children's hospital: 2002–2010. *Pediatrics* 2012; 130:e1433-40.
9. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis* 2014;14:S5.
10. Lutwama F, Kagina BM, Wajja A, Waiswa F, Mansoor N, Kirimunda S, dkk. Distinct T-cell responses when BCG vaccination is delayed from birth to 6 weeks of age in Ugandan infants. *JID* 2014;209:887-97.
11. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *CID* 2009;49:1350-7.
12. Rich AR. Individual resistance: the influence of sex and age. In: Rich AR, ed. *The pathogenesis of tuberculosis*. Edisi pertama. Springfield: Charles C. Thomas Press; 1946.h.180-248.
13. Yang Z, Kong Y, Wilson F, dkk. Identification of risk factor for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:199-205.
14. Magdalena CC, Utomo B, Setyoningrum RA. Risk factor for miliary tuberculosis in children. *Paediatr Indones* 2017;57:63-6.
15. Lonroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linier relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol* 2010;39:149-55.
16. Jaganath D, Mupere E. Childhood tuberculosis and malnutrition. *J Infect Dis* 2012;206:1809-15.
17. Devrim I, Akturk H, Bayram N, dkk. Differences between pediatric extrapulmonary and pulmonary tuberculosis: a warning sign for the future. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:250-5.
18. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area [Unresolved Issues]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:732-8.
19. Alavi SM, Salmanzadeh S, Bakhtiyariniya P, Albagi A, Hemmatnia F, Alavi L. Prevalence and treatment outcome of pulmonary and extrapulmonary pediatric tuberculosis in southwestern Iran. *Caspian J Intern Med* 2015;6:213.
20. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010;31:13-25.
21. Buonsenso D, Lancellata L, Delogu G, dkk. A twenty-year

- retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1022-6.
22. Baghaie N, Khalilzade S, Boloursaz MR, Khodayari AA, Velayati AA. Extra pulmonary tuberculosis in children: two years study. *Acta Medica Iranica* 2010;48:239-43.
 23. World Health Organization: Global HIV/AIDS response. Progress report 2011.
 24. Thomas P, Bornschlegel K, Singh TP, dkk. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus exposed children in New York City. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:700-6.
 25. Soares AP, Scriba TJ, Joseph S, Harbacheuski R, Murray RA. Bacillus Calmette-Guerin vaccination of human newborns induces T cells with complex cytokine and phenotype profiles. *J Immunol* 2008;108:3569-77.
 26. Bonifachich E, Chort M, Astigarraga A, dkk. Protective effect of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination in children with extra-pulmonary tuberculosis, but not the pulmonary disease: a case-control study in Rosario, Argentina. *Vaccine* 2006; 24:2894-9.
 27. Kumar A, Kumar S, Singh BK. Clinical spectrum of tuberculosis in BCG accinated and unvaccinated children. *Intern J of Scient Res* 2019;8:11-2.
 28. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, dkk. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:4643.