

Status Gizi dan Status Besi Anak Kontak Tuberkulosis Serta Perannya dalam Kejadian Infeksi dan Sakit

(Nutrition and Iron Status in children with TB parents, their Role on Infection and Disease)

Pudji Lestari*, Anang Endaryanto**, Edhyana Sahiratmadja***, Suharto****

ABSTRACT

Indonesia is one of the countries with the largest tuberculosis (TB) cases in the world. In endemic area, TB in children account for 12–20% from all TB cases. Children living with active TB adult cases are at higher risk for infection and disease development. This research aimed to explore nutritional and iron status on children living with active adult TB case in association with infected and disease development. In a cross-sectional study design, children living with active TB adult for at least 8 weeks were recruited. Clinical examination, TST, and chest X ray were performed on these children, along with blood examination for complete blood analyses and iron status. For nutrition status, weight, height and age were calculated using CDC standard calculation. Ferritin, serum iron TIBC were measured for iron status. Mycobacterial 16S rRNA in cell was studied in 43 sub sample. Faeces was collected to explore helminthes infection. Home visit was done three times randomly for each child to observed nutrition intake. Of 56 index cases with active TB adult who lived in a low socio economic condition, 73 contact TB children were recruited. These children were classified as sick when they showed clinical signs (42.4%), indicating they had TB disease, or otherwise classified as not sick (57.6%). Surprisingly, all mycobacterial 16S rRNA examination in a subset randomized of 43 samples showed positive results, suggesting that all contact TB children were infected with *M.tuberculosis*. Nutritional status was generally poor, however, the iron status was within normal range. Anemia in these children was only found in 2 of 73 (2.7%). Of 50 sub sample examined, no helminthes infection was found. Only Weight per age had significant different between sick and not sick. Hemoglobin, feritin, iron serum, TIBC and transferin saturation were in a normal range value, and its no significant different found. The sick group had higher feritin, but lower on elses but its not exceeded significant level.

Key words: Tuberculosis, children, nutrition status, iron status

PENDAHULUAN

Indonesia adalah salah satu negara dengan kasus tuberkulosis (TB) terbanyak di dunia (WHO, 2007). TB umumnya manifes pada usia produktif (15–65 tahun). Walaupun demikian tidak dapat dipungkiri bahwa anak-anak juga terinfeksi oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) terutama dari orang tua yang terkena TB aktif. Anak dari orang tua dengan TB aktif (anak kontak) dapat merupakan suatu sumber *resevoir* dari penularan TB dimasa mendatang (Khan et al, 1995). Di negara endemis, TB pada anak berkisar antara 12–20% kasus (Donald, 2004). Berbeda dengan kasus pada dewasa yang lebih banyak TB paru (pulmonal), bentuk TB pada anak bervariasi dari

pulmonal sampai ekstra-pulmonal, misalnya TB meningitis, TB kelenjar maupun TB tulang. TB pada anak dapat mengganggu proses tumbuh kembang anak, menimbulkan kecacatan bahkan kematian (Nelson & Wells, 2004).

Pada Program Pemberantasan Nasional Tuberkulosis (PPNTB), penanganan TB pada anak tidak mendapat perhatian seperti halnya penanganan TB paru dewasa, utamanya karena TB anak dianggap tidak menular karena jarang ditemukan kuman *M.tb* pada sputum anak. Contoh kurangnya perhatian itu misalnya antara lain penapisan anak kontak tidak difasilitasi, tes tuberkulin tidak dibiayai dan puskesmas cenderung merujuk kasus suspek TB anak pada dokter spesialis anak. Kesulitan dalam mendiagnosis TB

* Departemen Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

** Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

*** Health Research Unit, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

**** Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

pada anak sebenarnya justru membuat topik TB anak adalah area yang menarik untuk dikaji. Terlebih karena infeksi pada anak merupakan infeksi primer, maka kesempatan untuk mendalami mekanisme terjadinya infeksi TB atau sakit TB lebih besar pada anak. Anak yang terinfeksi kemungkinan berkembang menjadi kasus infeksi laten TB (LTBI) yang di masa depan di mana dapat terjadi reinfeksi atau reaktivasi, sehingga terjadi kasus baru TB paru dewasa. Dengan demikian, penanganan TB anak adalah suatu hal yang strategis untuk menurunkan insidens TB paru di masa yang akan datang.

Dalam paradigma epidemiologi, terjadinya suatu penyakit dikarenakan adanya interaksi dari faktor inang (*host*), faktor penyebab (*agent*) dan faktor lingkungan (*environment*). Interaksi ini akan menentukan apakah suatu infeksi kuman akan berkembang menjadi suatu penyakit. Kuman yang poten, inang yang lemah, reaksi inang yang tidak tepat dan lingkungan yang cocok untuk kuman, akan memperbesar kemungkinan timbulnya penyakit. Bergantung pada ketiga hal tersebut, maka dengan demikian risiko sakit pada setiap orang tidaklah sama untuk setiap penyakit.

Kekurangan zat besi pada inang dicurigai sebagai faktor yang memudahkan sakit, karena respons imun yang terganggu (Jason *et al.*, 2001). Secara imunologis, infeksi laten dapat terjadi bertahun-tahun selama fungsi makrofag adekuat melawan upaya *M.tb* untuk berkembangbiak. Pada kondisi makrofag gagal maka upaya selanjutnya dari tubuh adalah membentuk granuloma untuk melokalisasi kuman. Pada tahap adanya granuloma ini maka keadaan disebut sakit TB, di mana sudah terdapat kerusakan jaringan.

Dari latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran faktor inang dalam kejadian sakit pada anak kontak dengan kasus indeks jelas. Faktor inang meliputi status gizi dan status besi.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional, potong lintang analitik. Populasi penelitian adalah anak yang tinggal serumah sekurangnya 8 minggu dengan penderita TB paru dewasa BTA positif yang berobat ke Poliklinik Paru RSUD Dr. Soetomo, dengan pengecualian: anak yang sudah pernah /sedang mendapat pengobatan TB, anak yang pada saat pemeriksaan menderita diare dan batuk pilek dan anak yang secara klinis dicurigai HIV/AIDS.

Anak sakit adalah Anak kontak yang menunjukkan dua atau tiga gejala klinis (sering demam sub febris, batuk

berulang dan pembesaran kelenjar getah bening) dan hasil PCR positif.

Kasus Indeks adalah: Orang dewasa penderita tuberkulosis aktif yang tinggal serumah dengan anak kontak.

Tabel 1. Variabel dan definisi operasional variabel

Variabel penelitian	Batasan Operasional	Instrumen
Status Besi anak	Kadar besi dalam darah anak yang diukur melalui, kadar serum <i>iron</i> , TIBC, saturasi <i>transferin</i> , dan kadar serum <i>feritin</i> .	Pemeriksaan Darah lengkap dengan Sysmax dan ELISA
Status Gizi	BB menurut umur, TB menurut umur, BB /TB, prosentase BBI	Timbangan pegas, microtoise, standar NCHS, standar CDC
Asupan Besi	Kecukupan asupan besi dalam makanan anak. Dinilai secara kualitatif, cukup atau tidak cukup, dengan patokan RDA anak dan kadar besi makanan menurut USA Agricultural Research Service, 2003	Observasi 3 kali makan anak secara acak, Standar RDA dan estimasi kadar besi dalam makanan menurut USA Agricultural Research Service
Kecacingan	ditemukan cacing atau telur cacing pada <i>faeces</i>	Pemeriksaan faeces

Penderita TB paru dewasa dari Poliklinik yang memiliki anak diberi penjelasan tentang risiko penularan, diminta kesediaan untuk memeriksakan putra-putrinya di poliklinik anak. Para orang tua dipesankan untuk membawa feses anak.

Pada kunjungan pertama, anak ditimbang berat badannya dan diukur tinggi badannya kemudian dilakukan anamnesis, pengambilan darah, dan tes tuberkulin. Setelah itu anak dikirim ke bagian radiologi untuk menjalani foto toraks AP/lat. Anak tersebut lalu dipesan untuk datang dua hari kemudian, untuk dilakukan pembacaan tes tuberkulin, dan dikonsulkan ke poliklinik respirologi anak, untuk ditentukan sakit atau tidak sakit dan mendapatkan terapi.

Asupan besi dinilai dengan kunjungan rumah sebanyak tiga kali, masing-masing secara random untuk observasi makanan anak.

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 13.0 dan Epi Info versi 6.0. *Exposure prevalence* hanya dihitung bila p menunjukkan kemaknaan, dihitung dengan Stat Calc Epi info versi 6.0. Risiko kesalahan tipe satu ditetapkan sebesar 5%.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan komisi Etik RSUD Dr. Soetomo. Orang tua anak diberikan penjelasan tentang penelitian dan manfaatnya bagi anak yang bersangkutan dan diminta kesediaan berpartisipasi dengan menanda tangani lembar persetujuan.

HASIL DAN DISKUSI

Dari hasil perekrutan 56 kasus TB dewasa, didapat anak berusia 1–14 tahun sebanyak 90 anak yang kemudian disebut sebagai anak kontak. Dari ke 90 anak tersebut, 73 anak berhasil dilakukan pemeriksaan fisik, tes tuberkulin, darah lengkap, dan kunjungan rumah untuk observasi kondisi rumah.

Karakteristik anak kontak

Deskripsi umur dan jenis kelamin anak kontak didapat dalam *tabel 2* berikut.

Tabel 2. Deskripsi umur dan jenis kelamin anak kontak

Umur	
Mean $\pm$ SD	6,8 $\pm$ 3,5 tahun
Maks-min	1–14 tahun
1 - <5 tahun	25 anak
5-10 tahun	31 anak
10- <15 tahun	17 anak
Jenis kelamin	
Laki-laki	39 (53%)
Perempuan	34 (46%)

Tabel 3. Proporsi hasil pemeriksaan 16S rRNA, tes tuberkulin, IGRA/ELISPOT positif dan anak sakit-tak sakit

	N (%)
16S rRNA	43/43 (100)
Tes tuberkulin positif	32/73 (43,8)
Tes IGRA/ELISPOT positif	39/71 (54,9)
Anak sakit	31/73 (42,4)
Anak tak sakit	42/73 (57,5)

Konsep infeksi dan sakit pada TB anak

Diagnosis dari sakit TB ditegakkan dengan ditemukannya kuman *M.tb* di dalam tubuh penderita.

Spesimen bisa berupa dahak, bilas lambung maupun darah. Sejumlah 43 sub sampel yang diperiksa 16s rRNA *M.tb* dengan RT-PCR darah, seluruhnya positif, menunjukkan adanya kuman hidup dalam tubuh penderita. Infeksi adalah kolonisasi kuman dalam tubuh inang (Ryan, 2004), dengan demikian dapat digeneralisasi bahwa seluruh anak kontak dalam penelitian ini, terinfeksi. Dengan demikian, diketahui untuk yang pertama kali bahwa tinggal selama minimal 8 minggu dengan kasus TB aktif, cukup untuk membuat anak usia 1–15 tahun terinfeksi *M.tb*.

Bila infeksi tidak berlanjut menjadi sakit, kemungkinan besar kuman *M.tb* tetap bertahan dalam makrofag. Hal ini menjelaskan mengapa TB paru dewasa pada umumnya merupakan kasus sekunder, baik reinfeksi maupun reaktivasi, ketika respons imun sudah memiliki ingatan setelah infeksi primer. Dengan demikian, meningkatnya prevalensi HIV/AIDS maupun *diabetes melitus*, yang menurunkan respons imun seluler, sangat berperan dalam menaikkan insidens TB di daerah endemis seperti Indonesia.

Vynnycky dan Fine menghitung bahwa risiko menjadi sakit ketika infeksi terjadi pada masa anak adalah yang terkecil, dibanding risiko menjadi sakit ketika infeksi terjadi pada masa dewasa muda (Vynnycky & Fine, 2000). Ada dua kemungkinan, bila prediksi Vynnycky dan Fine benar, maka respons imun tubuh ketika terjadi infeksi sekunderlah yang lebih menimbulkan sakit. Kemungkinan yang kedua, prediksi tersebut bias karena kesulitan diagnosis TB pada anak sehingga tidak terdeteksi sakit. Dengan demikian untuk pencegahan sakit TB anak maupun dewasa yang utama adalah pencegahan kontak dengan kasus TB terbuka. Kecurigaan adanya sakit TB sebisanya mendapatkan diagnosis dini dan pengobatan adekuat sehingga meminimalisasi penularan.

Bila sudah diketahui adanya kolonisasi kuman maka baik tes tuberkulin, IGRA maupun ELISPOT lebih tepat diinterpretasi sebagai penanda reaksi tubuh terhadap infeksi yang telah terjadi. Dengan demikian tes tuberkulin maupun IGRA atau ELISPOT dianggap mewakili reaksi tubuh dalam kondisi terinfeksi pada anak kontak (Hill et al., 2005).

Angka infeksi yang didapat di Surabaya menguatirkan, karena dibandingkan dengan negara dengan prevalensi TB tinggi, angka yang ditemui pada penelitian ini lebih tinggi. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa endemisitas TB di Indonesia semakin meningkat. Angka prevalensi penularan di Indonesia sebesar 8% (Sub Dir TB Depkes, 2008). Pada penelitian ini anak-anak kontak berisiko 5 kali untuk terinfeksi dibanding populasi tanpa kasus indeks. Angka ini termasuk tinggi untuk *community infection ratio*

(CIR). CIR yang tinggi mengindikasikan penularan tidak hanya terjadi di rumah, tetapi juga diluar rumah (**Madico et al.**, 1995). Besaran CIR yang ditemukan penelitian ini sebanding dengan di Laos (**Nguyen et al.**, 2009).

Status Gizi dan Status Besi

Anak-anak kontak ini dilahirkan dengan berat badan lahir pada umumnya lebih dari 2,5 kg (95%). Untuk BB menurut TB, anak-anak kontak ini juga pada umumnya berada pada percentil 10 ke bawah dan z score kurang dari -2 (75%). Dengan demikian bisa dilihat bahwa anak-anak kontak ini pada awal lahirnya cukup (Berat badan Lahir > 2,5 kg, 95%) demikian pula pada masa lalu status gizinya cukup (TB per U Z skor), kekurangan umumnya terjadi akhir-akhir ini. Menilik status gizi anak-anak kontak ini pada umumnya bisa disebut kecil untuk umurnya sekaligus kurus untuk tingginya.

Perbandingan antar rentang nilai normal sesuai standar pediatri tentang anemia (**Segel et al.**, 2002) ditampilkan pada *Tabel 6*.

Tabel 4. Status besi anak kontak

Status Besi	Jumlah (%)
Anemia	Ya 2 (2,7)
	Tidak 71 (97,3)
Hipocromic (MCH< 25pg/cell)	Ya 6 (8,2)
	Tidak 67 (91,8)
Serum Iron (µg/dL)	22–184 72 (98,6)
	Lebih dari 184 1 (1,4)
Serum Feritin (ng/mL)	Kurang dari 7 3 (4,1)
	7–140 70 (95,9)
TIBC (µg/dL)	Kurang dari 200 3 (4,1)
	Antara 200–400 61 (83,6)
	Lebih dari 400 9 (12,3)
Saturasi transferin (%)	Kurang dari 20 16 (21,9)
	Antara 20–50% 52 (71,2)
	Lebih dari 50% 5 (6,8)

Batasan anemia; umur < 7 thn HB = 10.5 & HCT = 33, Umur lebih dari 7 thn HB = 11 & HCT = 34

Dari *Mean Corpuscular Volume* (MCV) di dapat seluruhnya di atas 78fl /cell. Secara keseluruhan terlihat bahwa kondisi anak kontak pada umumnya tidak mengalami anemia, sedangkan gambaran besar status besi pada anak kontak secara umum masih dalam batas normal. Sub sampel (50 anak) yang berhasil diperiksa fesusnya, semua negatif.

Anemia (kriteria **Segel et al.**, 2002) yang dicurigakan akan terjadi pada anak-anak kontak bergizi buruk bisa dilihat pada tabulasi silang pada *Tabel 5*.

Tabel 5. Anemia dan status gizi

	BB per U std NCHS				Total
	sangat rendah/ gizi buruk < -3 SD	rendah -3 s/d <-2 SD	normal -2 s/d + 2 SD	lebih > + 2 SD	
Anemia	0	1	1	0	2
Tidak anemia	2	22	41	6	71
Total	2	23	42	6	73

Dua orang anak yang anemia ternyata bukan dari kelompok yang bergizi buruk, sedangkan bila dilihat dari hipokromisitasnya maka enam anak dengan hipokromik eritrosit, berasal dari kelompok gizi normal. Karena yang mengalami anemia menurut standard **Segel** 2002 hanya 2 orang, maka tidak dianalisis lebih lanjut.

Hubungan asupan besi dan status besi serta anemia, dapat dilihat pada *tabel 6*.

Tabel 6. Asupan besi dan status besi

Status besi dan anemia	Asupan besi dari makanan		Nilai P
	Cukup (n = 7)	Tak cukup (n = 66)	
Anemia	0	2	0,990
Serum Iron (µg/dL)	86,4 ± 20,3	85,0 ± 30,7	0,895
TIBC (µg/dL)	341,6 ± 128	310 ± 70	0,579
Saturasi Transferin %	27,2 ± 10	28 ± 12,7	0,753
Serum feritin (ng/mL)	25,4 ± 14,1	37,0 ± 24	0,214

Hanya berat badan menurut umur yang menunjukkan perbedaan bermakna di antara kelompok sakit-tak sakit. Indikator tinggi badan menurut umur, berat badan menurut tinggi badan dan persentase berat badan ideal lebih rendah pada kelompok yang sakit dibanding dengan yang tidak sakit, namun perbedaan di antara dua kelompok tersebut belum bermakna secara statistik. Selengkapnya ditampilkan pada *tabel 7*.

Tabel 7. Status gizi menurut kelompok sakit-tak sakit

Status Gizi	Tak sakit	Sakit	Nilai P
Berat Badan per Umur (Z score)	-1,6 ± 1,5	-2,4 ± 1,3	0,031*
Tinggi Badan per Umur (Z score)	-0,8 ± 1,2	-1,0 ± 2,9	0,740
Berat Badan per Tinggi Badan (Z score)	-1,1 ± 2,2	-1,6 ± 1,6	0,338
% Berat Badan ideal	90,6 ± 14	86,4 ± 18	0,314

* menunjukkan perbedaan bermakna p < 0,05; Nilai P dihitung dengan uji t

Serum feritin, serum iron dan TIBC tidak menunjukkan perbedaan bermakna di antara kelompok sakit dan tak sakit, meskipun serum iron, TIBC dan saturasi transferin, ketiganya lebih rendah pada kelompok yang sakit daripada yang tidak sakit. Hanya serum feritin yang lebih tinggi pada kelompok yang sakit. Selengkapnya pada *tabel 8*.

Tabel 8. Status besi menurut kelompok anak sakit-tak sakit

Status besi	Tak sakit	Sakit	Nilai P
Serum Feritin (ng/dL)	33,7 ±19,0	38,9± 28,4	0.350
Serum Iron (µg/dL)	90,3 ± 34,0	78,3 ± 21,5	0,089
TIBC (µg/dL)	323,2 ± 86,9	300,6 ± 59,7	0,193
Saturasi Transferin (%)	29,5 ±13,5	27,4± 10,7	0,462

* menunjukkan perbedaan bermakna $p < 0,05$; Nilai P dihitung dengan uji t

Penelitian ini menemukan berat badan per umur dalam z skor, ketika di analisis dalam kelompok sakit-tak sakit, tanpa memperhatikan kelas TB ataupun hasil tes tuberkulin, memiliki peran terhadap probabilitas menjadi sakit secara bermakna. Semakin rendah berat badan terhadap umur maka probabilitas untuk sakit semakin besar. Fakta ini menarik untuk dikaji, karena diketahui kekurangan makronutrien akut, menurunkan kemampuan jumlah CD4 dan secara umum menurunkan baik innate maupun adaptif imuniti (**Furet et al.**, 2010). Fakta ini bisa juga diinterpretasikan bahwa kondisi sakit dan terinfeksi membuat kebutuhan nutrisi anak-anak kontak ini meningkat, yang ketika tidak dipenuhi dengan baik, menimbulkan penurunan status gizi.

Gizi kurang/buruk masih menjadi masalah kesehatan di Surabaya. Upaya penanganan gizi kurang/buruk lebih banyak pada pemberian makanan tambahan. Upaya ini dari tahun ke tahun memakan biaya yang cukup banyak, namun angka gizi kurang/buruk menurun lambat (**Dinkes Surabaya**, 2007). Menilik dua hal di atas, infeksi kronis seperti TB perlu dipertimbangkan dalam penanganan gizi kurang/buruk, bila infeksi tidak teratasi maka pemberian makanan tambahan saja tidak efektif untuk memperbaiki status gizi anak.

Untuk status besi, pada umumnya normal meski asupan makanan untuk kecukupan besi pada umumnya kurang (91% tidak cukup) tetapi anak-anak kontak ini tidak menderita anemia maupun defisiensi besi. Pada penderita TB paru dewasa, diketahui mikronutrien besi dan zink mengalami kekurangan (**Karyadi et al.**, 2000), kemudian ketika dilakukan suplementasi tidak memengaruhi hasil

pengobatan (**Pakasi et al.**, 2010). Fakta ini mengindikasikan kekurangan mikronutrien mungkin sekunder dari infeksi TB primernya. Dengan kata lain, defisiensi besi dan zink baru timbul setelah sakit TB, bukan sebaliknya, defisiensi mempermudah terjadinya sakit. Penelitian ini dilakukan pada anak kontak, yang masih pada tahap terinfeksi ataupun tahap awal sakit, sehingga defisiensi belum ditemukan.

Penelitian ini menemukan TIBC pada kelompok anak yang sakit lebih rendah daripada anak yang tidak sakit. Pada remaja wanita yang anemia, TIBC ditemukan mengalami kenaikan, karena mekanisme tubuh untuk mengatasi defisiensi. Pada penderita TB paru dewasa, kadar TIBC juga mengalami penurunan dan kembali mendekati normal setelah terapi (**Sahiratmadja et al.**, 2007). Dengan demikian bisa dipahami, pada infeksi kronis tubuh melakukan redistribusi besi, untuk membuat suasana tidak kondusif bagi mikroba.

Dari kajian ini, maka bisa disimpulkan bahwa suplementasi tidak diperlukan dalam pencegahan sakit TB pada anak kontak. Pemberian pengobatan profilaksis untuk anak kontak lebih penting untuk mengatasi gizi buruk maupun anemia.

SIMPULAN DAN SARAN

1. Status gizi pada anak kontak pada umumnya kurang. Asupan besi dari makanan pada sebagian besar anak tidak cukup, tetapi status besi anak kontak pada umumnya normal. Lama kontak berkorelasi negatif dengan berat badan menurut umur. Status gizi maupun status besi kemungkinan dipengaruhi oleh infeksi TB, dan bukan sebaliknya.
2. Penapisan TB dan penyakit infeksi kronis lain penting untuk dipertimbangan dalam penanganan anak gizi buruk dan kurang.

DAFTAR PUSTAKA:

- Dinas Kesehatan Kota Surabaya**, 2007. Laporan KIA.
- Donald PR**, 2004. Childhood tuberculosis: the hidden epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 8: 627–9.
- Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, et al**, 2010. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low grade inflammation. *Diabetes.* 59(12): 3049–57.
- Hill PC, Brookes RH, Adetifa IMO**, 2005. Comparison of Enzyme linked Immunospot assay and Tuberculin Skin test in healthy children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics.* 117(5): 1542–8.

- Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, et al**, 2001. The effects of iron deficiency on lymphocyte production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Exp Immunol*. 126(3): 466–73.
- Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, et al**, 2000. Poor Micronutrien status of active pulmonary tuberculosis patiens in Indonesia. *J Nutr*. 130(12): 2953–8.
- Khan EA, Starke MD, Jeffrey R**, 1995. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis*. 1(4): 115–23.
- Madico G, Gilman RH, Checkley W, et al**, 1995. Community infection ratio as an indicator for tuberculosis control. *Lancet*. 18;345(8947): 416–9.
- Nelson LJ, Wells CD**, 2004. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 8(5): 636–47.
- Nguyen TH, Odermatt P, Slesak G, Barennes H**, 2009. Risk of latent tuberculosis in children living in household with tuberculosis patiens: Cross sectional survey in northern Lao People’s democratic Republic. *BMJ Inf Dis*. 9: 96.
- Pakasi TA, Karyadi E, Suratih NM, et al**, 2010. Zink and Vitamin A supplementations fails to reduce sputum conversiontime in severely malnourished pulmonary tuberculosis patiens in Indonesia. *Nutr J*. 9: 41.
- Ryan KJ**, 2004. *Sherris Medical microbiology*(4th ed). McGraw-Hill ISBN 0-8385-8529-9.
- Sahiratmadja E, Wieringa FT, van Crevel R, et al**, 2007. Iron deficiency and NRAMP1 polimorphisms do not contribute to severity anemia in tuberculosis in Indonesia population. *Br J Nutr*. 98(4): 684–90.
- Segel GB, Hirsh MG, Feig SA**, 2002. Managing anemia in pediatric office practice: Part 1. *Pediatr Rev*. 23(3): 75–84.
- Vynnycky E, Fine PE**, 2000. Lifetime risks, incubation period and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol*. 152(3):247-63.
- World Health Organization**, 2007. *Global Tuberculosis Control: Survailance, Planning and Financing*, WHO Report.