

Tatalaksana Tuberkulosis pada Anak

Nastiti N. Rahajoe

Dalam tatalaksana tuberkulosis paru anak masalah yang dihadapi adalah masalah diagnosis pada anak. Belum ada uji diagnostik yang memadai untuk dipakai dalam klinis praktis, sedangkan pemeriksaan mikrobiologis paru TB anak tidak dapat terlalu diharapkan karena sulitnya didapat spesimen untuk diperiksa. Gambaran klinis dan radiologis sering tidak spesifik. Pendidikan dari keluarganya penting karena kepatuhan minum obat akan memberi hasil yang baik.

Kata kunci: *mycobacterium tuberculosis*, uji tuberkulosis, OAT.

Dengan meningkatnya kejadian tuberkulosis (TB) di dunia, maka jumlah anak yang terinfeksi tuberkulosis akan meningkat. Pada tahun 1994-1995 di seluruh dunia diperkirakan terdapat 1.300.000 kasus TB baru berumur di bawah 15 tahun. Peningkatan kejadian tuberkulosis pada anak menggambarkan juga peningkatan penularan TB dewasa. Proporsi TB anak merupakan 5-15% seluruh kasus TB. Seorang anak dapat terkena infeksi TB tanpa menjadi sakit, terdapat uji tuberkulin positif tanpa ada kelainan klinis, radiologis paru dan laboratoris. Apabila daya tahan tubuh anak kurang dan basil TB yang menginfeksi virulen maka kemungkinan seorang anak yang terkena infeksi TB menjadi sakit TB lebih besar.^{1,2,3} Sampai saat ini diagnostik TB anak masih menjadi masalah karena tanda dan gejala yang tidak spesifik, populasi basil TB pada anak yang menderita TB rendah, sulitnya mendapatkan spesimen (sputum atau bilasan lambung) dan masih rendahnya nilai uji diagnostik yang ada. Sedangkan usaha untuk memperbaiki atau meningkatkan uji diagnostik TB belum memadai.

Patogenesis

Penularan TB terjadi karena menghirup udara dengan

partikel-partikel yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*) dan mencapai alveolus. *M.tuberculosis* akan difagositosis oleh makrofag alveolus dan dibunuh, namun bila *M.tb* yang dihirup virulen dan makrofag alveolus lemah maka *M.tb* akan berkembang biak dan menghancurkan makrofag.

Monosit dan makrofag dari darah akan ditarik secara kemotaktis ke arah *M.tb* berada, kemudian memfagositosis basil TB tetapi tidak dapat membunuhnya. Makrofag dan basil TB membentuk tuberkel yang juga mengandung sel-sel epiteloid (makrofag yang rusak), makrofag yang menyatu (sel raksasa Langerhans) dan limfosit T. Tuberkel akan menjadi tuberkuloma dengan nekrosis dan fibrosis di dalamnya dan mungkin juga terjadi kalsifikasi. *Mycobacterium tuberculosis* atau basil TB menyebar ke kelenjar limfe hilus. Lesi pertama di alveolus, infeksi kelenjar limfe, dan limfangitis yang bersangkutan membentuk kompleks primer. Dari kelenjar limfe basil TB dapat menyebar melalui saluran limfe dan sirkulasi darah ke organ-organ lainnya, terutama organ dengan tekanan oksigen yang tinggi, seperti hepar, lien, ginjal, tulang, otak, bagian lain dari paru dan lain-lainnya. (Gambar 1)

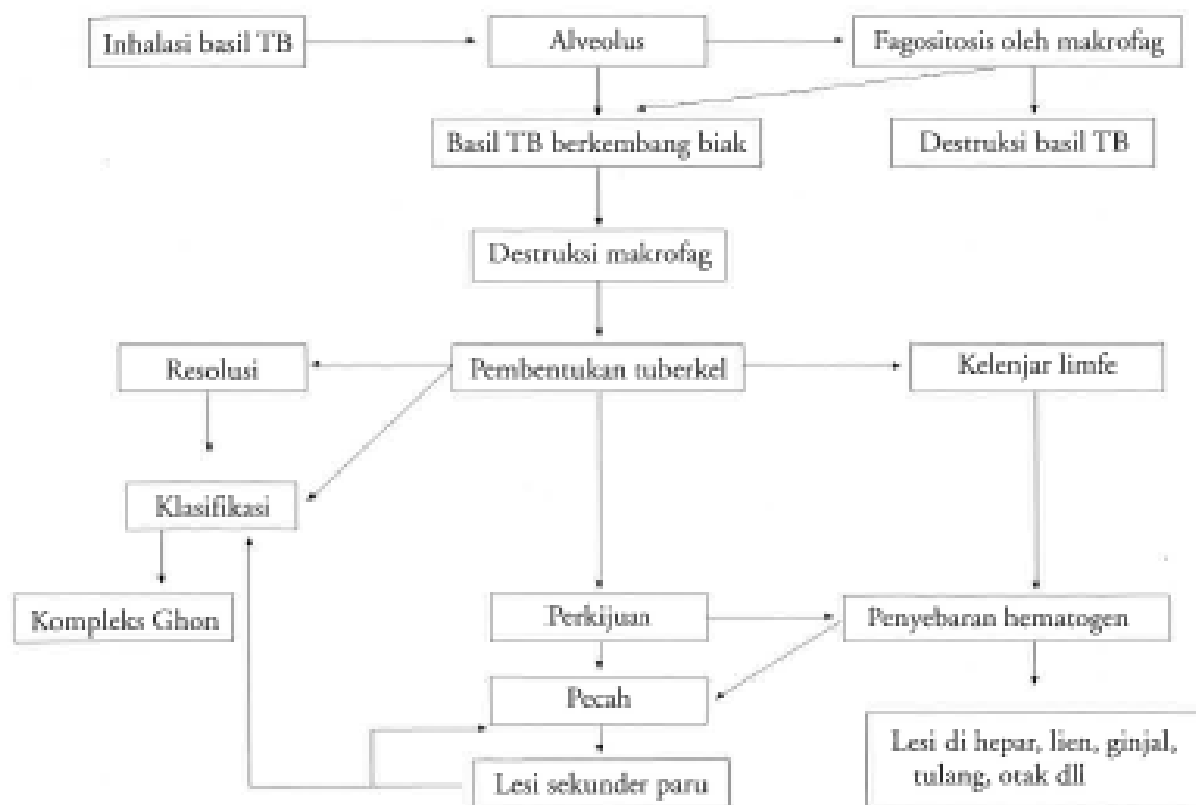
Basil TB dapat langsung menyebabkan penyakit di organ-organ tersebut atau hidup dorman dalam makrofag jaringan dan dapat menyebabkan TB aktif bertahun-tahun kemudian. Tuberkel dapat juga hilang dengan resolusi, berkalsifikasi membentuk kompleks Ghon, atau terjadi nekrosis dengan masa kiju yang dibentuk dari makrofag. Apabila masa kiju mencair maka basil dapat berkembang biak ekstraselular

Alamat korespondensi:

Dr. Nastiti N. Rahajoe, Sp.A(K).

Kepala Subbagian Pulmoneologi Anak, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jl. Salemba No. 6, Jakarta 10430.

Tel. 021-3148931, 3916043, 3148930. Fax. 390 7743, 391 3982.



Gambar 1. Patogenesis Tuberkulosis

sehingga dapat meluas di jaringan paru dan terjadi pneumonia, lesi endobronkial, pleuritis dan dapat menyebar secara bertahap menyebabkan lesi di organ-organ lainnya atau TB milier.

Pada anak, 5 tahun pertama setelah infeksi (terutama 1 tahun pertama) adalah waktu komplikasi biasanya terjadi. Menurut Walgren terdapat 3 bentuk dasar TB paru pada anak yaitu penyebaran limfohematogen, TB endobronkial dan TB paru kronik. Penyebaran limfohematogen 0,5 - 3% menjadi TB milier atau meningitis TB; hal ini biasanya terjadi 3-6 bulan setelah infeksi primer. Tuberkulosis endobronkial (lesi segmental karena pembesaran kelenjar regional) terjadi lebih lambat. Tuberkulosis tulang dan sendi terjadi pada 5-10% anak yang terinfeksi dan timbul setelah 1 tahun. Tuberkulosis ginjal biasanya terjadi 5-25 tahun setelah infeksi primer. Terjadinya TB paru kronik sangat bervariasi tergantung umur terjadinya infeksi primer; pada adoleksen biasanya lebih cepat dari pada bayi.

Terdapat beberapa jenis lesi TB paru dan bentuk klinis TB pada anak seperti tertera pada Tabel 1 dan Tabel 2.^{5,7}

Imunologi

Pada infeksi tuberkulosis terjadi respons imunologik yang melindungi tubuh pasien, berupa imunitas selular (*cell-mediated immunity*) dan hipersensitivitas tipe lambat (*delayed-type hypersensitivity*). Apabila respons imunologik lemah atau gagal maka akan terjadi tuberkulosis aktif pada individu yang terinfeksi basil tuberkulosis. Imunitas selular menyebabkan proliferasi limfosit- CD_4 dan memproduksi sitokin lokal sebagai respons terhadap antigen yang dikeluarkan *M.tb* (Gambar 2). Limfosit- T_{H_1} mengaktifkan makrofag sedangkan limfosit- T_{H_2} menambah sintesis antibodi humoral dan kemudian memproduksi sitokin lokal $TNF-\alpha$ dan $INF-\gamma$. Sitokin ini akan menarik monosit darah ke lesi tuberkulosis dan mengaktifkannya. Monosit aktif atau makrofag dan limfosit- CD_4 memproduksi enzim lisosom, oksigen radikal, *nitrogen intermediate* dan interleukin-2. Kemampuan membanuh *M.tb* tergantung pada jumlah makrofag setempat yang aktif. *M.tuberculosis* virulen dapat menghindari kemampuan makrofag untuk membunuh

Tabel 1. Lesi TB Paru

Kelenjar limfe	: hilus, paratrakeal dan mediastinum
Parenkim	: fokus primer, pneumonia, atelektasis, tuberkuloma, kavitas
Saluran napas	: <i>air trapping</i> , penyakit endobronkial, trakeobronkitis, stenosis bronkus, fistula, bronkopleura, bronkiektasis, fistula bronkoesofagus
Pleura	: efusi, fistula bronkopleura, empiema, pneumotoraks, hemotoraks
Pembuluh darah	: milier, perdarahan paru

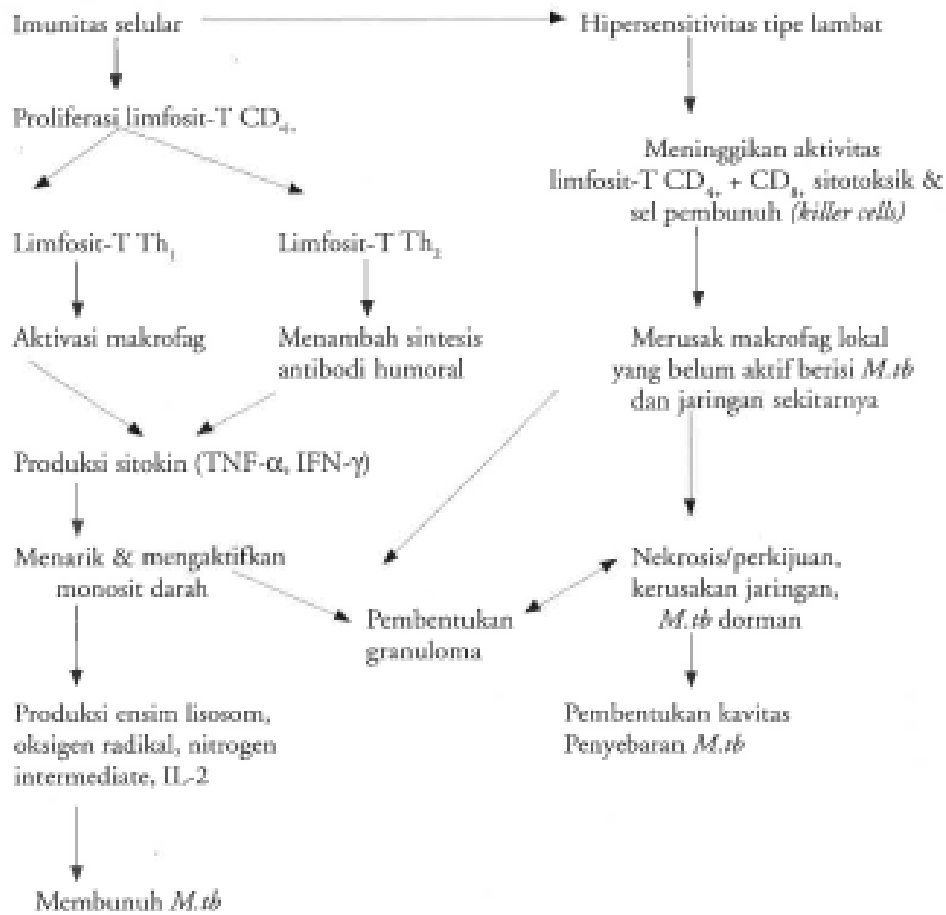
dengan keluar dari fagolisosom yang telah berpadu ke vesikel yang belum terpadu atau sitoplasma.⁸

Hipersensitivitas tipe lambat merupakan bagian dari respon imunitas selular, yaitu terjadi peningkatan aktivitas limfosit- $TC D_4$ dan limfosit- $TC D_8$, sitotoksik serta sel pembunuh yang memusnahkan makrofag setempat, jaringan sekitarnya, dan terjadi perkijuan. Imunitas selular mengaktifkan makrofag sehingga menghambat replikasi basil. Hipersensitivitas tipe lambat menghambat replikasi basil dengan menghancurkan makrofag yang belum aktif dan mengandung basil TB. Hipersensitivitas tipe lambat dapat mengisolasi lesi aktif, menyebabkan *M.tb* menjadi dorman, merusak jaringan, fibrosis dan jaringan parut. Proses ini dapat merugikan tubuh. *Mycobacterium tuberculosis* dapat keluar dari bagian tepi daerah nekrosis dan membentuk hipersensitivitas tipe lambat kemudian difagositosis oleh makrofag setempat. Apabila makrofag belum diaktifkan oleh imunitas selular maka basil dapat tumbuh dalam makrofag sampai hipersensitivitas tipe lambat merusak makrofag dan menambah daerah nekrosis, saat itu imunitas selular menstimulasi makrofag setempat untuk membunuh basil dan mencegah perluasan penyakit. Terjadinya nekrosis setempat saat pembentukan hipersensitivitas tipe lambat memberi kesempatan pada imunitas selular untuk mengaktifkan makrofag setempat. Imunitas selular dan hipersensitivitas tipe lambat menghambat replikasi basil pada masa kiju yang padat, tidak pada masa kiju yang mencair. Proses imunitas selular dan hipersensitivitas tipe lambat terjadi bila ada infeksi *M.tb*. Apabila jumlah basil sedikit, maka imunitas selular mengaktifkan makrofag dan meng-

Tabel 2. Bentuk Klinis Tuberkulosis pada Anak

Infeksi TB	
Uji tuberkulin positif, tanpa kelainan klinis, radiologis dan laboratoris	
Penyakit TB	
Paru	<ul style="list-style-type: none"> • TB paru primer (pembesaran kelenjar hilus dengan atau tanpa kelainan parenkim) • TB paru progresif (pneumonia, TB endobronkial) • TB paru kronik (kavitas, fibrosis, tuberkuloma) • TB milier • Efusi pleura TB
Di luar paru	<ul style="list-style-type: none"> • Kelenjar limfe • Otak dan selaput otak • Tulang dan sendi • Saluran cerna termasuk hepar, kantung empedu, pankreas • Saluran kemih termasuk ginjal • Kulit • Mata • Telinga dan mastoid • Jantung • Membran serous (peritoneum, perkardium) • Kelenjar endokrin (adrenal) • Saluran napas bagian atas (tonsil, laring, kelenjar gondok)

hancurkan basil. Namun apabila jumlah basil banyak maka hipersensitivitas tipe lambat lebih berperan dan menyebabkan nekrosis jaringan. Granuloma TB mengandung makrofag aktif yang mengelilingi basil TB dan lapisan luar yang terdiri atas limfosit- $T CD_4$ dan dapat menstimulasi makrofag. Makrofag yang secara metabolik aktif mengkonsumsi oksigen yang ada sehingga daerah granuloma menjadi anoksik dan nekrotik. Hal ini mengganggu pertumbuhan *M.tb* sehingga menjadi dorman. Pada individu imunokompeten granuloma menjadi tidak aktif dan disubungi oleh kapsul jaringan fibrotik, dan dapat terjadi



Gambar 2. Imunitas Selular dan Hipersensitivitas Tipe Lambat pada Tuberkulosis

perkapuran. Maka proses penyakit akan terhenti. Meskipun basil TB dapat bertahan dalam keadaan anaerob selama bertahun-tahun, basil tersebut berkembang biak perlahan-lahan dan intermiten sehingga dapat dibunuh oleh respons imun pejamu. Apabila basil TB masuk ke dalam aliran limfe dan/ atau darah biasanya akan dihancurkan di tempat yang baru dengan terbentuknya tuberkel. Adanya reseptor spesifik terhadap antigen basil TB pada limfosit-T di darah dan jaringan limfe di tempat baru ini menghasilkan sintesis limfokin, pengumpulan dan aktivasi makrofag lebih cepat dan destruksi *M.tb*. Tuberkel yang terjadi tetap kecil dengan perkijuan yang minimal, cepat sembuh dan tidak diikuti terjadinya penyebaran hematogen atau limfogen dengan tuberkel sekunder. Pada pejamu imunoinkompeten dengan kegagalan

respons imun perkijuan di dalam tuberkel dikelilingi oleh makrofag yang kurang aktif sehingga basil TB berkembang biak dalam sel. Hipersensitivitas tipe lambat menyebabkan matinya makrofag tersebut, sehingga terjadi perluasan masa kiju dan penyebaran *M.tb*. Basil TB kemudian menyebar ke kelenjar limfe trakeobronkial, menyebar ke seluruh tubuh, tidak dibunuh dan dapat menyebabkan penyakit TB dan kematian. Meskipun pejamu imunokompeten dan imunitas seluler terbentuk dengan baik, perluasan penyakit dapat terjadi kalau terjadi pencairan masa kiju dan terbentuk kavitas. Kavitas terjadi dari destruksi jaringan karena adanya hipersensitivitas tipe lambat dan basil TB dapat menyebar melalui saluran napas. Makrofag yang diaktifkan oleh imunitas selular tidak mampu mencegah berkembang biaknya basil ekstrasel

dalam kavitas. Antigen basil dilepas dalam jumlah besar di dalam masa kiju yang mencair. Toksisitas antigen terhadap jaringan, menyebabkan dinding saluran napas didekatnya menjadi nekrotik, pecah, membentuk kavitas dan terjadi penyebaran basil TB dan masa kiju yang cair ke bagian lain dari paru, maka pencairan masa kiju menyebabkan penyakit berjalan terus. Jadi kerusakan jaringan disebabkan oleh respons imunitas selular terhadap basil TB, bukan oleh basil TB atau toksin. Pembentukan masa kiju dan pencairannya dirangsang oleh *heat shock* atau *stress proteins*. Protein ini disintesis sebagai respons terhadap kerusakan seluler dan efek toksik, misalnya selama pertarungan antara basil TB dan makrofag aktif.

Respons imunologik sistemik terhadap *M.tb* terjadi sebagai berikut. Pada TB aktif jumlah limfosit total dan limfosit-T CD₄ berkurang sedangkan jumlah limfosit-T CD₈ bertambah sehingga ratio CD₄/CD₈ berkurang. Perubahan ini tidak berhubungan dengan adanya imunisasi BCG sebelumnya dan ratio berbalik lagi setelah pemberian obat anti tuberkulosis. Pada tuberkulosis paru aktif dan tuberkulosis miller juga terjadi pertambahan monosit darah. Ini menunjukkan limfosit dan makrofag mungkin merupakan sumber dari monosit di daerah tuberkulosis. Hubungan antara limfopenia perifer dengan meningkatnya jumlah limfosit dan leukosit polimorfonuklear dari bilas bronkus (BAL) pada lesi aktif di paru menunjukkan adanya perpindahan sel-sel tersebut dari darah ke daerah tersebut sebagai bagian dari respons inflamasi. Limfosit-T gamma-delta yang terdapat dalam darah, jaringan limfoid dan jaringan non-limfoid (sel epitel saluran napas) membentuk IFN- γ , *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), α IL₂, IL₂, IL₄ dan IL₅. Ini mempunyai respons tidak spesifik terhadap antigen *M.tb* dan *heat shock proteins* yang sitotoksik terhadap makrofag yang belum aktif dan mengandung basil TB, dan mengaktifkan makrofag sebelum stimulasi oleh limfosit-T CD₄. Jumlahnya akan meningkat di sirkulasi perifer pada TB paru, tetapi aktivitasnya tidak menghambat penyebaran *M.tb* ke kelenjar limfe atau jaringan lainnya. Efusi pleura berkaitan dengan respons imun lokal. Dalam cairan tubuh terdapat peningkatan limfosit-T CD₄, TNF- γ , IFN- α , IL₁ dan IL₂.^{7,8,9} Pada neonatus dan anak kecil kemungkinan sakit tuberkulosis yang luas lebih besar, karena sistem imun paru baik yang seluler maupun humoral belum cukup berkembang. Respons imun terhadap *M.tb* dan tuberkulin terutama berada di limfosit-T CD₄. Meskipun pada saat lahir fungsi

limfosit-T yang matang telah ada, aktivitas sel T dalam hal respons humoral, makrofag dan fungsi komplemen, aktivitas sitotoksik limfosit dan sel NK (*natural killers*) kurang. Sedangkan aktivitas sel-T supresor meningkat. Pada neonatus produksi limfokin (termasuk IFN- α dan faktor aktivasi makrofag) juga kurang.¹⁰ Di samping itu terjadi hipogamma globulinemia fisiologik pada umur 4-7 bulan, bahkan pada bayi lahir prematur berlangsung lebih lama.¹¹ Respons imun terhadap bakteri belum berkembang penuh sebelum umur 2 tahun,¹¹ sedangkan pembentukan Ig G dan Ig A baru tercapai penuh setelah berturut-turut umur 5-7 tahun dan 10-14 tahun.¹⁰

Mekanisme lokal pertahanan paru juga belum cukup berkembang pada neonatus dengan manifestasi turunnya jumlah dan aktivitas leukosit polimorfonukliar di paru dan kurangnya kemampuan kemotaksis dan fagositosis. Jadi kurang matangnya respons imun kuantitatif dan kualitatif pada neonatus dan anak kecil mempermudah risiko terjadinya tuberkulosis luas.

Gambaran Klinis

Reaksi tuberkulin positif terjadi pada infeksi dan penyakit tuberkulosis. Kelainan klinis, radiologis dan laboratoris tidak ditemukan pada infeksi tuberkulosis tetapi masih akan ditemukan pada penyakit tuberkulosis. Kurang lebih 5-10% anak yang terkena infeksi tuberkulosis akan menjadi sakit tuberkulosis.^{3,12} Risiko terjadinya penyakit tuberkulosis setelah infeksi adalah 5% per tahun dalam 2 tahun pertama kemudian makin menurun. Kemungkinan terjadi penyakit tuberkulosis pada individu dengan infeksi tuberkulosis masih ada seumur hidupnya. Pada anak dengan infeksi tuberkulosis tanpa pengobatan mempunyai risiko dalam waktu lebih lama untuk menjadi sakit tuberkulosis dan dapat menjadi sumber infeksi di kemudian hari atau pada masa dewasa.

Manifestasi klinis tuberkulosis tergantung dari jumlah basil tuberkulosis, virulensi, umur pasien, imunokompetensi, dan kerentanan pasien pada saat terinfeksi. Pada permulaan pasien anak kecil sering tidak menunjukkan tanda dan gejala. Kemudian dapat ditemukan gejala batuk, mengi, dispneu, nyeri sakit abdomen, nyeri sakit tulang, diare, anoreksia, penurunan berat badan, demam dan malaise. Namun tanda dan gejala ini masih mungkin disebabkan penyakit lain. Pada anak dengan tuberkulosis dapat juga ditemukan tanda dan gejala non spesifik seperti

tidak mau makan dan minum, muntah, iritabel, kejang, hepatosplenomegali, perut membuncit dan lain-lainnya. Jadi pada tuberkulosis anak pemeriksaan fisis yang ditemukan tidak selalu menyangkut sistem pernapasan tetapi sistem organ lainnya dalam tubuh.⁴

Gejala umum atau nonspesifik tuberkulosis anak adalah

- Berat badan turun tanpa sebab yang jelas atau tidak naik dalam 1 bulan dengan perbaikan gizi.
- Nafsu makan menghilang (anoreksia) dengan gagal tumbuh dan berat badan tidak naik dengan adekuat (*failure to thrive*).
- Demam lama dan berulang tanpa sebab yang jelas (bukan demam tifoid, malaria atau infeksi saluran napas akut), dapat disertai keringat malam.
- Pembesaran kelenjar limfe superfisial yang tidak sakit dan biasanya multipel.
- Batuk lama lebih dari 30 hari.
- Diare persisten yang tidak sembuh dengan pengobatan diare.

Gejala spesifik sesuai organ yang terkena

- TB kulit/skrofuloderma.
- TB tulang dan sendi yaitu tulang punggung (spondilitis gibbus), tulang panggul (koksisitis): pincang, tulang lutut: pincang dan/atau bengkak, tulang kaki dan tangan, dengan gejala pembengkakan sendi, gibbus, pincang, dan sulit membungkuk.
- TB otak dan saraf yaitu meningitis, dengan gejala iritabel, kaku kuduk, muntah-muntah dan kesadaran menurun.
- TB mata yaitu *conjunctivitis phlyctenularis*, tuberkel koroid (hanya terlihat dengan funduskopi).
- TB organ-organ lain.

Diagnosis

Pada seorang anak dengan riwayat kontak erat dengan pasien tuberkulosis perlu dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang lengkap dan teliti. Uji tuberkulin cara Mantoux dilakukan memakai tuberkulin PPD-RT 23 2 TU atau PPD-S (*Seibert*) 5 TU yang disuntikkan secara intrakutan 0.1 ml di bagian volar lengan bawah. Pembacaan dilakukan setelah 48-72 jam setelah penyuntikan, diukur diameter indurasi yang terjadi dan dinyatakan dalam milimeter. Diameter indurasi 10 mm ke atas dinyatakan positif. Pada anak yang telah mendapat BCG diameter indurasi 15 mm ke atas baru dinyatakan positif, sedangkan pada anak kontak erat dengan penderita

tuberkulosis aktif diameter indurasi 5 mm ke atas harus dinyatakan positif. Pada anak tanpa risiko tetapi tinggal di daerah prevalens tuberkulosis tinggi uji Mantoux perlu dilakukan pada umur 1, 4-6 dan 11-16 tahun, sedangkan di daerah dengan risiko tinggi uji Mantoux harus dilakukan tiap tahun. Uji Mantoux negatif belum tentu tidak ada infeksi atau penyakit tuberkulosis (Tabel 3), oleh karena konversi uji Mantoux dari negatif menjadi positif baru terjadi 3-8 minggu setelah infeksi tuberkulosis. Maka uji Mantoux negatif tidak selalu berarti tidak ada infeksi tuberkulosis dan sebaliknya bila positif tidak selalu ada infeksi tuberkulosis (Tabel 3).

Apabila terdapat faktor risiko maka akan jarang terjadi reaksi negatif palsu atau positif palsu, maka interpretasi uji Mantoux tergantung ada tidaknya faktor risiko dan gambaran klinisnya. Pemeriksaan laboratorium yang perlu dilakukan adalah hitung sel darah, laju endap darah, urinalisis, enzim hepar dalam serum (SGOT, SGPT). Asam urat sebaiknya diperiksa apabila akan diberikan pirazinamide (PZA) dan penglihatan harus diperiksa bila diberikan ethambutol (EMB). Pungsi lumbal dilakukan pada TB milier atau bila ada tanda-tanda kecurigaan adanya meningitis. Foto rontgen paru postero-anterior dan lateral perlu dikerjakan untuk menilai adanya pembesaran kelenjar hilus dan mediastinum, pneumonia, atelektasis, efusi pleura, gambaran milier dan lain-lainnya. Kadang-kadang diperlukan foto *oblique* dan apikal-lordotik, fluoroskopi saluran napas dan CT-scan dada. Pemeriksaan laboratorium lain dan foto rontgen organ lainnya dilakukan kalau ada kecurigaan.

Diagnosis kerja TB biasanya dibuat berdasarkan gambaran klinis, uji tuberkulin dan gambaran radiologis paru. Diagnosis pasti kalau ditemukan basil tuberkulosis pada pemeriksaan mikrobiologis. Namun tidak selalu mudah membuat diagnosis kerja tuberkulosis pada anak, karena gambaran klinis dan radiologis paru tidak selalu spesifik sedangkan uji tuberkulin yang positif hanya menunjukkan adanya infeksi tetapi belum dapat menentukan ada tidaknya penyakit TB aktif. Ada berbagai upaya memakai reagen tertentu untuk uji kulit yang dapat menentukan ada tidaknya TB aktif. Evaluasi pemakaian MPT64 dan MPT59 untuk uji kulit pada manusia menunjukkan bahwa kedua reagen tersebut tidak lebih baik dari tuberkulin PPD RT 23 meskipun percobaan pada marmoset hasilnya baik.¹⁴ Sedangkan pemakaian MPB64 untuk uji kulit hanya positif pada TB aktif, sedangkan pada individu dengan hanya infeksi tanpa TB aktif dan telah mendapat BCG tidak bereaksi terhadap MPB64. Hal ini memerlukan evaluasi lebih

Tabel 3. Penyebab Hasil Positif Palsu dan Negatif Palsu Uji Tuberkulin Mantoux

Positif palsu
• Penyuntikan salah
• Interpretasi tidak betul
• Reaksi silang dengan <i>Mycobacterium atipik</i>
Negatif palsu
• Masa inkubasi
• Penyimpanan tuberkulin tidak baik dan penyuntikan salah
• Interpretasi tidak betul
• Menderita tuberkulosis luas atau berat
• Disertai infeksi virus (campak, rubela, cacar air, influenza, atau HIV)
• Imunoinkompetensi selular, termasuk pemakaian kortikosteroid
• Kekurangan komplemen
• Demam
• Leukositosis
• Malnutrisi
• Sarkoidosis
• Psoriasis
• <i>Jejunoileal by pass</i>
• Terkena sinar ultraviolet (matahari, solaria)
• Defisiensi zinc
• Anemia pemiosa
• Uremia

lanjut dan merupakan harapan untuk diagnosis tuberkulosis aktif di masa datang.¹⁴

Pemeriksaan laboratorium yang saat ini ada adalah biakan cepat dengan Bactec, PCR (*polymerase chain reaction*), dan RFLP (*restriction fragment-length polymorphism*). Biaya pemeriksaan Bactec cukup mahal, sedangkan pemeriksaan PCR masih perlu evaluasi lebih lanjut untuk pemakaian klinis praktis.^{4,15,16,17,18,19,20} Pada anak, terutama anak kecil, sulit mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan basil TB. Merupakan harapan dan mudah pelaksanaannya pada anak adalah pemeriksaan serologis untuk diagnosis TB. Telah banyak penelitian dan pengembangan pemeriksaan imunologik antigen-antibodi spesifik untuk *M.tb*. ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) dengan menggunakan PPD, A60, 38KD, *lipoarabinomannan* (LAM) telah banyak diteliti dengan bahan sampel darah, sputum, cairan bronkus (bronkus dan BAL), cairan pleura dan cairan serebrospinal. Akhir-akhir ini diteliti deteksi *anti-interferon-gamma*

antibodi (anti IFN- γ). Semua pemeriksaan ini umumnya masih dalam taraf penelitian.^{6,21-25}

Mengingat gambaran klinis dan radiologis pada TB anak tidak selalu spesifik, pemeriksaan bakteriologis hasilnya lama dan sedikit yang positif karena sulitnya pengambilan spesimen dan pemeriksaan serologis masih memerlukan evaluasi lebih lanjut untuk pemakaian klinis praktis, maka ada berbagai usaha untuk diagnosis TB anak.

Stegen dkk, membuat sistem nilai atau angka diagnosis tuberkulosis, tiap penemuan diberi nilai (Tabel 4).²⁰

Untuk negara sedang berkembang yang mempunyai fasilitas diagnostik kurang lengkap, dibuat perubahan sistem angka nilai respons terhadap pengobatan dengan obat antituberkulosis (OAT). Jadi yang dinilai adalah

1. Riwayat kontak erat dengan TB aktif dewasa
2. Berat lama dengan penurunan berat badan, demam lama dan keringat
3. Foto rontgen paru
4. Uji Mantoux dengan PPD RT 23 2 TU positif 10 mm atau lebih, kalau telah mendapat BCG 15 mm atau lebih
5. Pemeriksaan mikrobiologis dari bilasan lambung
6. Respon terhadap pengobatan dengan OAT, yaitu berat badan naik dan gejala serta tanda non spesifik menghilang.

Tabel 4. Sistem Nilai Diagnosis TB Anak

Penemuan	Nilai
BTA positif/biakan <i>M.tb</i> positif	+3
Granuloma TB (PA)	+3
Uji tuberkulin 10 mm atau lebih	+3
Gambaran R ₀ sugestif TB	+2
Pemeriksaan fisis sugestif TB	+2
Uji tuberkulin 5-9 mm +	+2
Konversi uji tuberkulin dari (-) menjadi (+)	+2
Gambaran R ₀ tidak spesifik	+1
Pemeriksaan fisis sesuai TB	+1
Riwayat kontak dengan TB	+1
Granuloma non spesifik	+1
Umur kurang dari 2 tahun	+1
BCG dalam 2 tahun terakhir	-1

Jumlah nilai : 1-2 sangat tidak mungkin TB
3-4 mungkin TB, perlu pemeriksaan lebih lanjut
5-6 sangat mungkin TB
≥ 7 praktis TB

Apabila 2 di antara 6 kriteria tersebut ada, maka dapat ditegakkan diagnosis TB.³¹

Smith dan Marquis (1981) membuat 6 kriteria untuk diagnosis kerja TB

1. Uji tuberkulin dengan dosis standar positif.
2. Gambaran klinis sesuai dengan TB.
3. Riwayat kontak dengan pasien TB aktif dewasa.
4. Gambaran rontgen paru menunjukkan adanya pembesaran kelenjar hilus atau kelenjar mediastinal dengan atau tanpa lesi di paru.
5. Ditemukan basil TB pada pemeriksaan patologi anatomik kelenjar limfe, tulang, sumsum tulang, lesi di kulit dan pleura.
6. Ditemukan basil TB pada pemeriksaan bakteriologis.

Apabila 2 di antara 6 kriteria tersebut ada, maka dapat ditegakkan diagnosis kerja TB.³²

WHO (Organisasi Kesehatan Dunia) juga membuat kriteria untuk membuat diagnosis tuberkulosis pada anak (Tabel 5).³³

Kriteria WHO ini telah dievaluasi secara prospektif oleh Houwart dkk, dengan hasil baik.³⁴ Penilaian pada 258 anak dengan "mungkin tuberkulosis" sesuai kriteria WHO maka setelah diikuti lebih lanjut 109 (42%) menjadi "pasti tuberkulosis" dengan biakan positif, 86 (33%) diagnosisanya tetap "mungkin tuberkulosis", sedangkan 63 (24%) bukan tuberkulosis. Diantara 109 anak dengan biakan positif, 11 anak foto rontgen parunya normal.³⁵ Unit Kerja Koordinasi Pulmonologi, Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia (UKK Pulmonologi PP IDAI) telah menyusun algoritma deteksi tuberkulosis anak, mulai ditingkat keluarga sampai rumah sakit (Gambar 3). Pada seorang anak yang telah terinfeksi tuberkulosis apabila diberi penyuntikan BCG maka dalam waktu kurang dari 7 hari akan terjadi reaksi setempat. Maka pada kasus demikian, harus dinilai lebih lanjut apakah ada penyakit tuberkulosis.

Tatalaksana

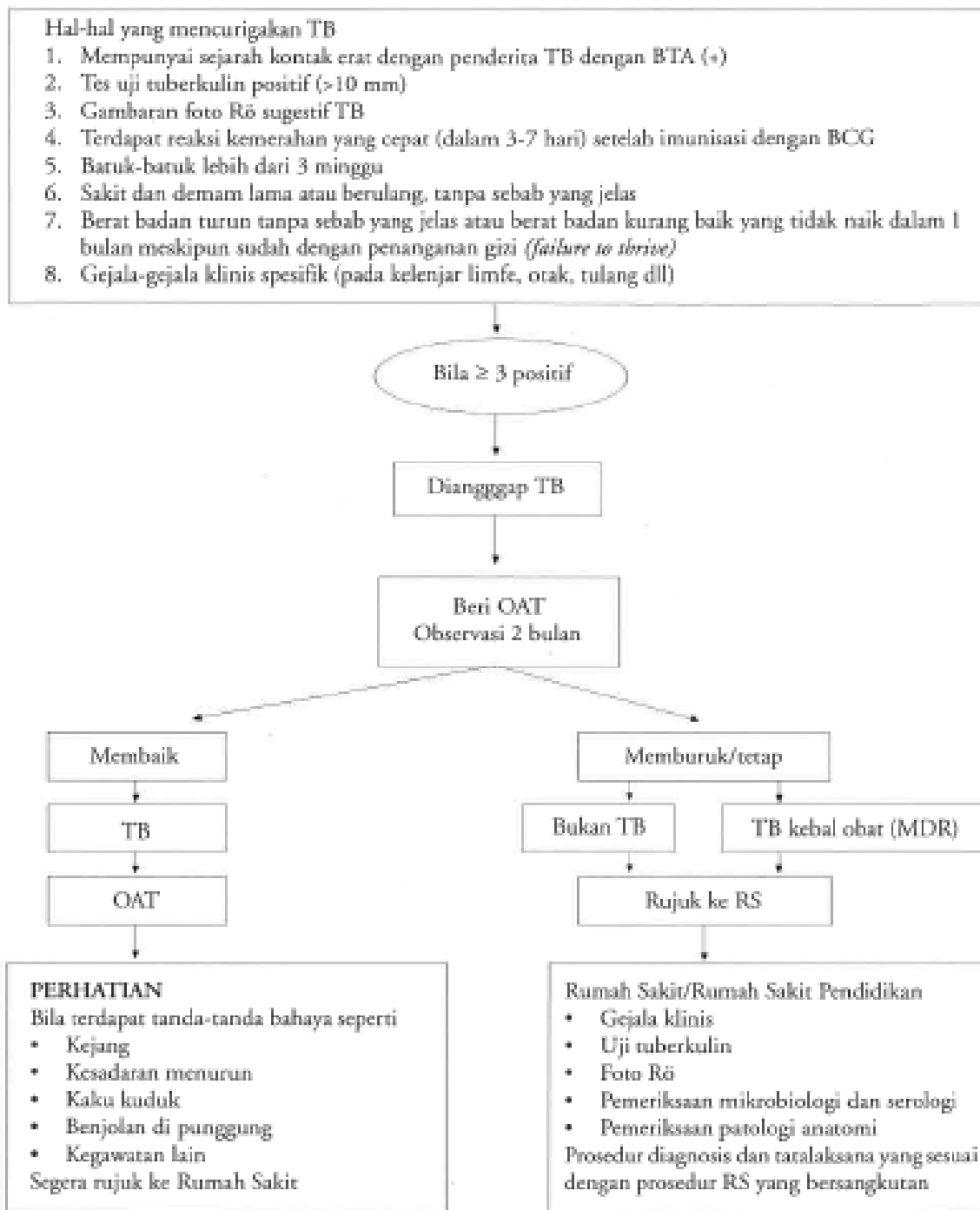
Regimen pengobatan tuberkulosis saat ini memerlukan waktu 6 bulan atau lebih lama karena basil fase laten atau lamban sulit dibunuh. Biasanya cara pengobatan tuberkulosis anak merupakan ekstrapolasi dari penelitian pada orang dewasa. Dalam berbagai hal

Tabel 5. Diagnosis Tuberkulosis Anak Menurut WHO

1. Dicurigai tuberkulosis
 - a. Anak sakit dengan riwayat kontak kasus tuberkulosis dengan diagnosis pasti.
 - b. Anak dengan
 - Keadaan klinis tidak membaik setelah menderita campak atau batuk rejan.
 - Berat badan menurun, batuk dan mengi yang tidak membaik dengan pengobatan antibiotik untuk penyakit pernapasan.
 - Pembesaran kelenjar superfisial yang tidak terasa nyeri.
2. Mungkin tuberkulosis
Anak yang dicurigai tuberkulosis ditambah
 - Uji tuberkulin positif (10 mm atau lebih)
 - Foto rontgen paru sugestif tuberkulosis
 - Pemeriksaan histologis biopsi sugestif tuberkulosis
 - Respons yang baik pada pengobatan dengan OAT
3. Pasti tuberkulosis (*confirmed TB*)
Ditemukan basil tuberkulosis pada pemeriksaan langsung atau biakan
Identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* pada karakteristik biakan

tuberkulosis anak berbeda dengan tuberkulosis dewasa. Karena kemungkinan komplikasi tuberkulosis pada anak sangat luas, maka lebih baik terlalu cepat mengobati daripada terlambat mengobati. Maka setelah diperiksa seteliti dan selengkap mungkin dan dicurigai kemungkinan besar tuberkulosis sebaiknya langsung diobati. Kalau 2 bulan terlihat perbaikan nyata, maka diagnosis tuberkulosis lebih pasti sehingga obat diteruskan. Kalau dalam 2 bulan tidak ada perbaikan nyata mungkin bukan tuberkulosis atau ada resistensi terhadap obat (Gambar 3). Dalam hal ini perlu diperiksa lebih lanjut dengan ketelitian dan penelitian yang lebih lengkap.

Pada anak risiko tuberkulosis ekstrapulmo lebih besar, khususnya tuberkulosis diseminasi dengan meningitis tuberkulosis. Jadi obat anti tuberkulosis harus dapat menembus berbagai jaringan termasuk selaput otak. Farmakokinetik obat anti tuberkulosis pada anak berbeda daripada orang dewasa. Toleransi



Gambar 3. Alur Deteksi Dini dan Rujukan TB Anak

Dengan algoritme ini diharapkan mencegah diagnosis terlewat (*underdiagnosis*) atau diagnosis berlebihan (*overdiagnosis*).¹⁶

anak terhadap dosis obat per kilogram berat badan lebih tinggi. Peninggian asam urat akibat pemberian pyrazinamide jarang menyebabkan arthralgia, myalgia atau arthritis.³⁷ Hepatitis karena pemberian isoniazide dan rifampisin lebih banyak pada anak.³⁹ Maka dianjurkan untuk memeriksa secara rutin uji faal hati sebelum pengobatan, setelah 2 minggu dan 1 bulan pengobatan.^{38,39}

Masalah yang harus diperhatikan adalah kenyataan sedian obat di pasaran umumnya untuk orang dewasa. Rifampisin dapat dibuat suspensi yang stabil tetapi isoniazide dan pyrazinamide sebaiknya diberikan dalam bentuk tablet atau puyer. Rifampisin, pyrazinamide, dan isoniazide tidak boleh dibuat jadi satu suspensi karena mengganggu *bioavailabilitas* rifampisin. Regimen dasar pengobatan tuberkulosis adalah kombinasi isoniazide dan rifampisin selama 6 bulan dengan pyrazinamide pada 2 bulan pertama. Pada tuberkulosis berat atau dengan risiko resistensi maka diberi juga ethambutol pada permulaan pengobatan. Jadi 2 bulan pertama diberikan isoniazide, rifampisin dan pyrazinamide, kemudian dilanjutkan dengan isoniazide dan rifampisin saja selama 4 bulan lagi. Pada tuberkulosis berat pada 2 bulan pertama diberikan 4-5 obat antituberkulosis selanjutnya isoniazide dan

rifampisin saja selama 4-6 bulan lagi sesuai dengan perkembangan klinisnya. (Tabel 6)

Hal yang paling penting pada tatalaksana tuberkulosis adalah kepatuhan minum obat. Pasien TB biasanya telah menunjukkan perbaikan beberapa minggu setelah pengobatan sehingga merasa telah sembuh dan tidak melanjutkan pengobatan. Lingkungan sosial dan pengertian yang kurang mengenai tuberkulosis dari pasien serta keluarganya tidak menunjang kepatuhan pasien untuk minum obat. Melalui program DOT atau *Directly observed therapy shortcourse* (DOTS) maka kepatuhan minum obat lebih dapat diandalkan. DOTS mengharuskan petugas kesehatan atau orang yang bertanggung jawab mengawasi pasien minum obat. Pengawas minum obat selain petugas kesehatan dapat juga orang yang disegani di lingkungannya atau pada anak sekolah dapat dipertimbangkan guru sekolah atau petugas unit kesehatan sekolah. Sayangnya hasil dari DOTS kurang dari yang diharapkan. Kortikosteroid diberikan pada tuberkulosis susunan saraf pusat terutama meningitis, perikarditis, tuberkulosis milier dan efusi pleura. Prednison biasanya diberikan dengan dosis 1-2 mg/kg BB/hari selama 2-4 minggu kemudian diturunkan secara pelan-pelan (*tapering off*) sampai 2-6 minggu lagi.

Tabel 6. Obat Anti Tuberkulosis yang Biasa Dipakai dan Dosisnya

Nama Obat	Dosis harian (mg/Kg BB/hari)	Dosis 2x seminggu (mg/Kg BB/hari)	Dosis 3x seminggu (mg/Kg BB/hari)	Efek samping
Isoniazide	5 – 15 (300 mg)*	15 – 40 (900 mg)	15 – 40 (900 mg)	Hepatitis, neuritis perifer, hipersensitivitis
Rifampisin	10 – 20 (600 mg)*	10 – 20 (600 mg)	10 – 20 (600 mg)	Gastrointestinal, reaksi kulit, hepatitis, trombo sitopeni, ensim hepar, cairan tubuh berwarna oranye
Pyrazinamide	15 – 40 (2 g)*	50 – 70 (4 g)	50 – 70 (3 g)	Toksikosis hepar, artalgia, gastrointestinal
Ethambutol	15 – 25 (2,5 g)*	50 (2,5 g)	50 (2,5 g)	Neuritis optik, ketajaman mata berkurang, bintik warna merah hijau, hipersensitif, gastrointestinal
Streptomisin	15 – 40 (1 g)*	25 – 40 (1,5 g)	25 – 40 (1,5 g)	Ototoksik, nefrotoksik

Catatan : dalam kurung adalah dosis maksimal bila bersama Rifampisin, INH jangan lebih dari 10mg/kgbb/hari.

Kemoprofilaksis

Kemoprofilaksis primer diberikan pada anak dengan kontak erat pasien tuberkulosis yang menular, terutama dengan sputum BTA (+), tetapi belum terinfeksi, jadi uji tuberkulin negatif. Untuk kemoprofilaksis primer dipakai isoniazid yang dihentikan setelah sumbernya tenang. Setelah kemoprofilaksis primer dihentikan sebaiknya diulang uji tuberkulin. Kalau menjadi positif harus dievaluasi lebih lanjut.

Kemoprofilaksis sekunder diberikan pada anak dengan infeksi tuberkulosis, jadi uji tuberkulin positif, tetapi tidak sakit tuberkulosis, yaitu klinis dan radiologis baik, tetapi mempunyai risiko sakit tuberkulosis. Anak dengan infeksi tuberkulosis yang mempunyai risiko tinggi menjadi sakit tuberkulosis ialah

- Umur di bawah lima tahun (balita)
- Menderita penyakit infeksi (morbili, varisela)
- Mendapat obat immunosupresif jangka panjang (sitostatik, steroid dan lain-lain)
- Umur akal balik, atau
- Infeksi baru TB, konversi uji tuberkulin dalam kurang dari 12 bulan

Pada anak sering sulit dibedakan infeksi tuberkulosis dengan sakit tuberkulosis. Kadang-kadang ditemukan anak dengan uji tuberkulin positif, gambaran radiologis paru normal, tetapi biakan *M.tb* positif. Maka ada yang menganjurkan untuk kemoprofilaksis sekunder bukan hanya diberikan isoniazide saja, tetapi kombinasi dengan rifampisin terutama pada anak kecil.²⁸ Ada juga yang menganjurkan isoniazide dengan etambutol. Tetapi pada umumnya isoniazide saja cukup untuk kemoprofilaksis sekunder, karena pada infeksi tuberkulosis tanpa sakit, populasi basil tuberkulosis kecil.

Penutup

Tuberkulosis anak merupakan masalah yang tidak dapat diabaikan. Tanpa tatalaksana yang baik maka angka kematian akan tinggi atau kalau si anak menjadi dewasa, dapat menjadi sumber penularan di kemudian hari. Diagnosis tuberkulosis anak tidak selalu mudah. Hal ini karena gambaran klinis dan radiologis tidak selalu spesifik sedangkan pemeriksaan bakteriologis tidak selalu dapat diharapkan. Diharapkan pengem-

baran dan penelitian pemeriksaan serologis dapat menambah kriteria diagnostik di kemudian hari. Obat-obatan tuberkulosis yang ada pada umumnya cukup poten. Masalah yang dihadapi adalah kepatuhan minum obat yang kurang memadai. Untuk itu maka dengan pelaksanaan DOTS dengan baik dan konsisten akan dapat menanggulangi masalah tuberkulosis pada umumnya, tuberkulosis anak pada khususnya.

Daftar Pustaka

1. Romero JR. Pediatric tuberculosis. *Curr Op Infect Dis* 1994; 7:374-81.
2. Smith S, Jacobs RE, Wilson CB. Immunology of childhood tuberculosis; a window on the ontology of cellular immunity. *J Pediatr* 1997; 131:16-26.
3. Chaulit P, Ait Khaled N, Anane T, Baghriche M, Boulahbal F, Cermay J, Grangaud J-P, Khaled S, Mazouni MS. Childhood tuberculosis, still with us. *Children in the tropics*. International Children's Centre, Paris, 1992.
4. Inselman LS, Kendig EL, Jr. Tuberculosis. Dalam: Chermick C, penyunting. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990. h. 730-69.
5. Dannenberg AM, Jr. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:25-9.
6. Moulding T. Pathophysiology and immunology: clinical aspects. Dalam Schlossberg D, penyunting. *Tuberculosis*, 3rd ed. New York: Springer-Verlag, h. 1994: 41-50.
7. Dannenberg AM, Jr. Pathogenesis and immunology: Basic aspects. Dalam Schlossberg D, penyunting. *Tuberculosis*, 3rd ed. New York: Springer-Verlag, 1994. h. 17-39.
8. McDonough KA, Kress Y, Bloom BR. Pathogenesis of tuberculosis: Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with macrophages. *Infection and Immunity* 1993; 61:2763-73.
9. Inselman LS. Tuberculosis in children : An update. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:101-20.
10. Moss RB. Pulmonary degenses. Dalam: Hilman BC, penyunting. *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and treatment*. Philadelphia: WB Saunders, 1993. h. 12-36.
11. Umetsu DT. Immunodeficiency and lung disease. Dalam: Hilman BC, penyunting. *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and treatment*. Philadelphia: WB Saunders, 1993. h. 703-07.
12. Jacobs RE, Levy J, Wilson CB, Smith AL. Tuberculosis. Dalam: Nussbaum R, Gallat SR penyunting. *Pediatric Respiratory Disorders. Clinical approaches*. Orlando: Grune & Stratton 1984. h. 157-71.
13. Wilcke JTR, Nybojensen B, Raun P, Anderson AB, Haslou K. Clinical evaluation of MPT-64 and MPT-59, two proteins secreted from *Mycobacterium tuberculosis* for skin test reagents. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77:250-6.

14. Nakamura RM, Velmonte MA, Kawajeri K, Ang CF, Frias RA, Mendoza MT, Montoya JC, Honda I, Haga S, Toida I. MPB-64 mycobacterial antigen: a new skin-test reagent through patch method for rapid diagnosis of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:541-6.
15. Cohen RA, Muzaffar S, Schwartz D, Bashir S, Luke S, McGartland LB, Kaul K. Diagnosis of pulmonary tuberculosis using PCR assays on sputum collected within 24 hours of hospital admission. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:156-61.
16. Gamba E, Manterola JM, Lonca J, Vinado M, Maras L, Gimenez M, Manzano JR, Rodrigo C, Cardona OJ, Pailla E, Domínguez J, Ausina V. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens, blood and other non-respiratory specimens by amplification of rRNA. *Int J Tuberc Lung Dis* 1996; 1:542-55.
17. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996; 97:155-60.
18. Casal M, Gutierrez J, Vaquero M. Comparative evaluation of the mycobacterium growth indicator tube with the BACTEC 460 TB system and Löwenstein-Jensen medium for isolation of mycobacteria from clinical specimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1:81-4.
19. Chiang I, Suo J, Bai KJ, Lin TP, Luh KT, Yu CJ, Yang PC. Serodiagnosis of tuberculosis: a study comparing three specific mycobacterial antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:906-11.
20. Bassey EOE, Catty D, Kumararatne DS, Raykundalia C. Candidate antigens for improved serodiagnosis of tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77:136-45.
21. Charpin D, Herbault M, Gevaudan J, Saadjian M, De Mico R, Arnaud A, Verlaet D, Charpin J. Value of ELISA using A60 antigens in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:380-4.
22. Zheng YJ, Wang RH, Lin YZ, Daniel TM. Clinical evaluation of the diagnostic value of measuring IgG antibody to 3 mycobacterial antigen preparations in the capillary blood of children with tuberculosis and control subjects. *Tubercle and Lung Disease* 1994; 75:366-70.
23. Jaworska HG, Zwolska Z, Droszcz P, Rybus L, Dabrowski A, Droszcz W. Serum and bronchoalveolar IgG against A60 and 38 KDa antigens in the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1:556-62.
24. Ranatunwan W, Kreiss JK, Nolan CM, Schaeffler BA, Suwanagoon S, Tansupraswadikul S, Shushottawoen C, Dejsomrittratal W, Poy HM. Evaluation of the Mycotest™ test for the diagnosis of tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1:259-64.
25. Mandariaga L, Amurrio C, Martin G, Cebrían FG, Bicandi J, Lardelli P, Suarez MD, Caserna R. Detection of anti-interferon-gamma autoantibodies in subjects infected by *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:62-8.
26. Kalish SB, Radin RC, Levitz D, Zeiss CR, Phair JP. The Enzyme-Linked Immunosorbent Assay method for IgA antibody to purified protein derivate in cerebrospinal fluid of patients with tuberculosis meningitis. *Annals of Internal Medicine* 1983; 99:630-3.
27. Park SC, Lee BI, Chow SN, Kim WJ, Lee BC, Kim SM, Kim JD. Diagnosis of tuberculosis meningitis by detection of immunoglobulin G antibodies to purified protein derivate and lipoarabinomanna antigen in cerebrospinal fluid. *Tubercle and Lung Disease* 1993; 74:317-22.
28. Afronzi LF, Fife EH, Crow L. Serodiagnosis test for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 107:822-5.
29. Streeton JA, Desem M, Jones SL. Sensitivity and specificity of gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:443-50.
30. Stegen G, Jones K, Kaplan P. Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. *Pediatrics* 1969; 43:260-3.
31. Migliori GB, Borghesi A, Rossanigo P, Adrigo C, Neri M, Santini S, Bartolini A, Paradisi F, Accocella G. Proposal of an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in developing countries. *Tubercle and Lung Disease* 1992; 73:143-9.
32. Smith MHD, Marquis JR. Tuberculosis and other mycobacterial infection. Dalam: Feigin RD, Cherry JD penyunting. *Pediatric Infectious Diseases*. WB Saunders Co, Philadelphia 1981. h. 1016.
33. World Health Organization (WHO). WHO tuberculosis programme framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94. Geneva, World Health Organization. h. 179.
34. Houwert KAF, Borggreven PA, Schaaf HS, Nel E, Donald PR, Smk J. Prospective evaluation of World Health Organization criteria to assist diagnosis of tuberculosis in children. *Eur Respir J* 1998; 11:1116-20.
35. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, Nel ED, Smuts NA, Scott FE, Donald PR, Fourie PB. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:189-94.
36. Unit Kerja Koordinasi Pulmonologi Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia. Konsensus nasional tuberkulosis anak, Bandung 13 Desember 1998.
37. Le Bourgeois M, de Blic J, Paupe J, Scheinmann P. Good tolerance of pyrazinamide in children with pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 1989; 64:177-8.
38. Soela MA, Burk RF, Desprez RM. Toxic hepatitis with isoniazide and rifampicin. *Chest* 1991; 99:465-71.
39. Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:455-70.