

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

1. Pengertian Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang berpotensi serius dan umumnya menyerang paru-paru. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ini dapat menyebar melalui kelenjar getah bening dan aliran darah ke organ tubuh manusia dan ditularkan melalui udara (droplet) (Kemenkes RI, 2022).

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri tersebut menyebar dari penderita tuberkulosis melalui udara. Bakteri tuberkulosis ini biasanya menyerang organ paru bisa juga di luar paru (extra paru) (Kemenkes RI, 2022).

2. Etiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis paru adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Terdapat 5 bakteri yang berkaitan erat dengan infeksi bakteri tuberkulosis yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium canettii*. Tuberkulosis biasanya menular dari manusia ke manusia lain lewat udara melalui percik renik atau droplet nukleus (<5 microns) yang keluar ketika penderita tuberkulosis batuk, bersin, atau bicara (Kepmenkes RI, 2019).

3. Patogenesis Tuberkulosis

Menurut Kemenkes RI (2016) pada proses infeksi penyakit tuberkulosis, masa inkubasi adalah waktu yang diperlukan sejak masuknya bakteri tuberkulosis hingga terbentuknya kompleks primer secara lengkap. Masa inkubasi tuberkulosis bervariasi selama 2-12 minggu dan biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Selama masa inkubasi tersebut, bakteri berkembang biak dengan cepat sehingga jumlah bakteri tersebut cukup untuk merangsang respons imunitas seluler.

Pada sebagian kasus, bakteri tuberkulosis dapat dihancurkan seluruhnya oleh mekanisme imunologis nonspesifik, sehingga tidak terjadi respons imunologis spesifik. Namun, pada sebagian kasus lainnya, tidak seluruhnya dapat dihancurkan. Pada individu yang tidak dapat menghancurkan seluruh bakteri tuberkulosis, makrofag alveolus akan memfagosit bakteri tuberkulosis yang sebagian besar dihancurkan. Bakteri yang tidak dapat dihancurkan, akan terus berkembang biak di dalam makrofag dan menyebabkan lisis makrofag. Selanjutnya, bakteri tuberkulosis membentuk lesi yang dinamakan fokus primer Ghon.

Dari fokus primer Ghon, bakteri tuberkulosis menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional. Kelenjar limfe regional adalah kelenjar limfe yang mempunyai saluran limfe ke lokasi fokus primer. Penyebaran ini menyebabkan terjadinya inflamasi di saluran limfe (limfangitis) dan di kelenjar limfe (limfadenitis) yang terkena. Jika fokus primer terletak di lobus bawah atau tengah, kelenjar limfe yang akan

terlibat adalah kelenjar limfe parahilus (perihiler), sedangkan jika fokus primer terletak di apeks paru, yang akan terlibat adalah kelenjar paratrakeal. Gabungan antara fokus primer, limfangitis, dan limfadenitis dinamakan kompleks primer (*primary complex*).

Pada saat terbentuknya kompleks primer, tuberkulosis primer dinyatakan telah terjadi. Setelah terjadi kompleks primer, imunitas seluler tubuh terhadap tuberkulosis terbentuk dan dapat diketahui melalui hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein. Selama masa inkubasi, uji tuberkulin masih negatif. Pada sebagian besar individu dengan sistem imun yang baik, pada saat sistem imun seluler berkembang, proliferasi bakteri tuberkulosis terhenti. Sejumlah kecil bakteri tuberkulosis dapat tetap hidup dalam granuloma. Bila imunitas seluler telah terbentuk, bakteri tuberkulosis baru yang masuk ke dalam alveoli akan segera dimusnahkan oleh imunitas seluler spesifik.

Setelah imunitas seluler terbentuk, fokus primer di jaringan paru akan mengalami resolusi secara sempurna membentuk fibrosis atau klasifikasi setelah terjadi nekrosis perkijuan dan enkapsulasi. Bakteri tuberkulosis ini dapat tetap hidup selama bertahun-tahun dalam kelenjar ini, tetapi tidak dapat menimbulkan gejala sakit tuberkulosis.

B. Tuberkulosis Anak

1. Definisi Tuberkulosis Anak

Tuberkulosis anak adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh bakteri tuberkulosis (*Mycobacterium tuberculosis*) yang menyerang pada anak usia 0-14 tahun (Kemenkes RI, 2016).

2. Gejala dan Tanda Tuberkulosis Anak

Menurut Kemenkes (2016), gejala klinis tuberkulosis pada anak berupa gejala sistemik/umum atau sesuai organ terkait. Gejala umum tuberkulosis pada anak yang sering ditemui adalah batuk persisten, berat badan turun atau gagal tumbuh, demam lama serta lesu, dan tidak aktif. Gejala-gejala tersebut sering dianggap tidak khas karena ditemui pada penyakit lain. Sebenarnya gejala tuberkulosis bersifat khas yaitu menetap (lebih dari 2 minggu) walaupun sudah diberikan terapi yang adekuat (misalnya antibiotika atau anti malaria untuk demam, antibiotika atau obat asma untuk batuk lama, dan pemberian nutrisi yang adekuat untuk masalah berat badan).

a. Gejala sistemik/umum

- 1) Berat badan turun atau tidak naik dalam 2 bulan sebelumnya atau terjadi gagal tumbuh (*follow to thrive*) meskipun telah diberikan upaya perbaikan gizi yang baik dalam waktu 1-2 bulan.
- 2) Demam lama (≥ 2 minggu) dan/atau berulang tanpa sebab yang jelas. Demam umumnya tidak tinggi dan keringat malam saja

bukan merupakan gejala spesifik tuberkulosis pada anak apabila tidak disertai dengan gejala-gejala lainnya.

3) Batuk lama ≥ 2 minggu, batuk bersifat non-remitting (tidak pernah reda atau intensitas semakin lama semakin parah) dan sebab lain batuk telah dapat disingkirkan.

4) Lesu atau malaise, anak kurang aktif bermain.

3. Diagnosis Tuberkulosis Anak

Menurut Kemenkes RI (2016) pemeriksaan untuk diagnosis tuberkulosis anak ada dua yaitu pemeriksaan bakteriologis dan pemeriksaan penunjang.

a. Pemeriksaan bakteriologis adalah pemeriksaan yang penting dalam menentukan diagnosis tuberkulosis, baik pada anak maupun dewasa. Pemeriksaan sputum pada anak dilakukan pada anak berusia lebih dari 5 tahun, HIV positif, dan gambaran kelainan paru luas. Namun, karena kesulitan pengambilan sputum pada anak dan sifat pausibasiler pada tuberkulosis anak, pemeriksaan bakteriologis selama ini tidak dilakukan secara rutin pada anak yang dicurigai sakit tuberkulosis. Semakin meningkatnya kasus tuberkulosis resistan obat dan tuberkulosis HIV, pada saat ini pemeriksaan bakteriologis pada anak merupakan pemeriksaan yang harus dilakukan, terutama pada fasilitas pelayanan kesehatan yang mempunyai fasilitas pengambilan sputum dan pemeriksaan bakteriologis. Berikut merupakan cara mendapatkan sputum pada anak:

1) Berdahak

Pada anak berusia lebih dari 5 tahun, biasanya sudah dapat mengeluarkan sputum/dahak secara langsung dengan berdahak.

2) Bilas lambung

Bilas lambung dengan NGT (*nasogastric tube*) dapat dilakukan pada anak yang tidak dapat mengeluarkan dahak. Untuk pengambilan spesimen dianjurkan minimal 2 hari berturut-turut pada pagi hari.

3) Induksi sputum

Induksi sputum relatif aman dan efektif untuk dilakukan pada anak semua usia, dengan hasil yang lebih baik dari aspirasi lambung, terutama apabila menggunakan lebih dari 1 sampel. Metode ini dapat dilakukan secara rawat jalan, tetapi diharuskan pelatihan dan peralatan yang memadai untuk melakukan metode ini.

Berikut beberapa pemeriksaan bakteriologis untuk tuberkulosis:

a) Pemeriksaan mikroskopis BTA sputum atau spesimen lain (cairan tubuh atau jaringan biopsi)

Pemeriksaan BTA sputum sebaiknya dilakukan minimal 2 kali yaitu sewaktu dan pagi hari.

b) Tes cepat molekuler (TCM) tuberkulosis

Pada saat ini beberapa teknologi baru telah dikembangkan dalam mengidentifikasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dalam

waktu yang cepat (kurang lebih dari 2 jam), antara lain pemeriksaan *Line Probe Assay* (misalnya *Hain GenoType*) dan NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) (misalnya Xpert MTB/RIF). Pemeriksaan TCM dapat dilakukan untuk mendeteksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* secara molekular sekaligus menentukan ada tidaknya resistensi terhadap Rifampicin. Pemeriksaan TCM mempunyai nilai diagnostik yang lebih baik daripada pemeriksaan mikroskopis sputum, tetapi masih dibawah uji biakan. Hasil negatif TCM tidak menyingkirkan diagnosis tuberkulosis.

c) Pemeriksaan biakan

Baku emas diagnosis tuberkulosis adalah menemukan bakteri penyebab tuberkulosis yaitu bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada pemeriksaan biakan (sputum, bilas lambung, cairan serebrospinal, cairan pleura ataupun biopsi jaringan). Pemeriksaan biakan sputum dan uji kepekaan obat dilakukan apabila fasilitas tersedia. Ada dua jenis media untuk pemeriksaan biakan yaitu: media padat dan media cair. Pada media padat hasil biakan dapat diketahui dalam 4-8 minggu. Pada media cair hasil biakan dapat diketahui lebih cepat dalam 1-2 minggu, tetapi harga lebih mahal.

b. Pemeriksaan penunjang

Terdapat pemeriksaan lain yang bisa dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis tuberkulosis pada anak:

1) Uji tuberkulin

Pada uji tuberkulin bermanfaat untuk membantu menegakkan diagnosis tuberkulosis pada anak, khususnya jika riwayat kontak dengan pasien tuberkulosis tidak jelas. Uji tuberkulin tidak dapat membedakan antara infeksi dan sakit tuberkulosis. Hasil positif uji tuberkulin menunjukkan adanya infeksi dan tidak menunjukkan adanya tuberkulosis. Sebaliknya, hasil negatif uji tuberkulin belum tentu menyingkirkan diagnosis tuberkulosis. Pemeriksaan lain untuk mengetahui adanya infeksi tuberkulosis adalah dengan Imunoglobulin Release Assay (IGRA). IGRA tidak dapat membedakan antara infeksi tuberkulosis laten dengan tuberkulosis aktif. penggunaan untuk deteksi infeksi tuberkulosis tidak lebih unggul dibandingkan uji tuberkulin. Program nasional belum merekomendasikan penggunaan IGRA di lapangan.

2) Foto toraks

Foto toraks merupakan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis pada anak. Namun, gambaran foto toraks pada tuberkulosis tidak khas kecuali gambaran tuberkulosis milier. Secara umum, gambaran radiologis yang menunjang tuberkulosis adalah sebagai berikut:

- a) Pembesaran kelenjar hilus atau paratrakeal dengan/tanpa infiltrate (visualisasinya selain dengan foto toraks AP, harus disertai foto toraks lateral).

- b) Konsolidasi segmental/obor
 - c) Efusi pleura
 - d) Milier
 - e) Atelektasis
 - f) Kavitas
 - g) Kalsifikasi dengan infiltrate
 - h) Tuberkuloma
- 3) Pemeriksaan histopatologi (PA/Patologi Anatomi)

Pemeriksaan PA akan menunjukkan gambaran granuloma dengan nekrosis perkijuan di tengahnya dan dapat ditemukan gambaran sel datia langhans dan atau bakteri tuberkulosis.

4. Sistem Skoring Tuberkulosis pada Anak

Diagnosis anak dengan menggunakan sistem skoring dapat dilakukan pada fasilitas pelayanan kesehatan primer. Sistem skoring diharapkan dapat membantu tenaga kesehatan agar tidak terlewat dalam mengumpulkan data klinis maupun pemeriksaan penunjang sederhana (Kepmenkes RI, 2019).

Tabel 2. 1 Sistem Skoring diagnosis tuberkulosis anak

Parameter	Skor			
	0	1	2	3
Kontak tuberkulosis	Tidak jelas	-	Laporan keluarga, BTA (-) / BTA tidak jelas / tidak tahu	BTA (+)
Uji Tuberkulin	Negatif	-	-	Positif (≥ 10)

(Mantoux)				mm atau ≥ 5 mm pada imunokompromais)
Berat badan		BB/TB <90%	Klinis gizi buruk atau BB/TB <70% atau BB/U <60%	
Demam yang tidak diketahui penyebabnya	-	≥ 2 minggu	-	
Batuk kronik		≥ 2 minggu		
Pembesaran kelenjar limfe kolli, aksila, inguinal		≥ 1 cm, lebih dari 1 KGB, tidak nyeri		
Pembengkakan tulang/sendi panggul, lutut, falang		Ada pembengkakan		
Foto toraks	Normal kelainan tidak jelas	Gambaran sugestif (mendukung) tuberkulosis		
Skor Total (maksimal 13)				

Sumber : Kemenkes RI, 2016

Pada sistem skoring, beberapa parameter memerlukan penjelasan khusus. Kontak dengan pasien dewasa TB BTA positif diberi skor, hanya bila ada bukti tertulis hasil laboratorium BTA dari orang dewasa sebagai sumber penularan. Penentuan status gizi dilakukan dengan parameter BB/TB atau BB/U yang diukur saat pasien datang. Penentuan status gizi anak usia <5 tahun menggunakan paduan buku KIA terbitan Kemenkes RI, sedangkan untuk anak usia >5 tahun menggunakan kurva CDC tahun

2000. Apabila berat badan kurang, anak juga harus diberikan upaya perbaikan gizi dan dievaluasi selama 1 bulan. Gejala klinis demam (≥ 2 minggu) dan batuk (≥ 3 minggu), dapat bernilai apabila tidak membaik setelah diberikan pengobatan. Selain itu, gambaran foto toraks yang mendukung TB dapat berupa pembesaran kelenjar hilus atau paratrakeal dengan atau tanpa infiltrat, atelektasis, konsolidasi segmental atau lobar, milier, kalsifikasi dengan infiltrat, ataupun tuberkuloma (IDAI, 2015).

Dalam sistem skoring ini, anak didiagnosis tuberkulosis jika jumlah skor ≥ 6 dengan skor maksimal 13. Anak dengan skor 6 yang diperoleh dari poin kontak dengan pasien BTA positif dan hasil uji tuberkulin positif, tetapi tanpa gejala klinis, maka pada anak tersebut tidak perlu diberikan OAT. Anak tersebut cukup dilakukan observasi atau diberi INH profilaksis yang tergantung dari umur anak. Pada usia balita yang mendapat skor 5 dengan gejala klinis yang meragukan, maka pasien dirujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan rujukan untuk evaluasi lebih lanjut. Anak dengan skor 5 yang terdiri dari poin kontak BTA positif dan 2 gejala klinis lain pada pelayanan kesehatan yang tidak tersedia uji tuberkulin, maka dapat didiagnosis, diterapi, dan dipantau sebagai tuberkulosis anak. Pemantauan dilakukan selama 2 bulan terapi awal dan apabila terdapat perbaikan klinis, maka terapi OAT dilanjutkan sampai selesai yaitu 6 bulan (IDAI, 2015).

5. Pengobatan Tuberkulosis Anak

Menurut Kemenkes RI (2016) pengobatan tuberkulosis pada anak terdiri dari tiga yaitu:

a. Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Pada umumnya anak memiliki jumlah bakteri yang lebih sedikit (pausi basiler) sehingga rekomendasi pemberian 4 macam OAT pada fase intensif hanya diberikan kepada anak dengan BTA positif, tuberkulosis berat, dan tuberkulosis tipe dewasa. Terapi tuberkulosis paru pada anak yang BTA negatif menggunakan paduan INH, Rifampisin, dan Pirazinamid pada fase inisial (2 bulan pertama) diikuti Rifampisin dan INH pada 4 bulan fase lanjutan.

Tabel 2. 2 Dosis OAT untuk anak

Nama Obat	Dosis harian (mg/kgBB/hari)	Dosis maksimal (mg/hari)	Efek samping
Isoniazid (H)	10 (7-15)	300	Hepatitis, neuritis perifer, hipersensitivitas
Rifampisin (R)	15 (10-20)	600	Gastrointestinal, reaksi kulit, hepatitis, trombositopenia, peningkatan enzim hati, cairan tubuh berwarna oranye kemerahan
Pirazinamid	35 (30-40)	-	Toksisitas hepar, artralgia, gastrointestinal
Etambutol (E)	20 (15-25)	-	Neuritis optik, ketajaman mata berkurang, buta warna merah hijau, hipersensitivitas,

			gastrointestinal
--	--	--	------------------

Sumber : Kemenkes RI, 2016

Tabel 2. 3 Paduan OAT dan lama pengobatan Tuberkulosis pada anak

Kategori Diagnostik	Fase Intensif	Fase Lanjutan
Tuberkulosis Klinis	2HRZ	4HR
Tuberkulosis Kelenjar		
Efusi pleura Tuberkulosis		
Tuberkulosis Terkonfirmasi Bakteriologis	2 HRZE	4 HR
Tuberkulosis paru dengan kerusakan luas		
Tuberkulosis ekstraparu (selain tuberkulosis Meningitis dan tuberkulosis tulang/sendai)		
Tuberkulosis tulang/sendai	2HRZE	10 HR
Tuberkulosis Milier		
Tuberkulosis Meningitis		

Sumber : Kemenkes RI, 2016

b. Kombinasi dosis tetap (KDT) atau *Fixed Dose Combination* (FDC)

Untuk mempermudah pemberian OAT dan meningkatkan keteraturan minum obat, paduan OAT disediakan dalam bentuk paket KDT/ FDC. Satu paket dibuat untuk satu pasien dalam satu masa pengobatan. Paket KDT untuk anak berisi obat fase intensif, yaitu rifampisin (R) 75 mg, INH (H) 50 mg, dan pirazinamid (Z) 150 mg, serta obat fase lanjutan, yaitu R 75 mg dan H 50 mg dalam satu paket.

Tabel 2. 4 Dosis OAT KDT pada Tuberkulosis anak

Berat badan (kg)	Fase intensif (2 bulan) RHZ (75/50/150)	Fase lanjutan (4 bulan) RH (75/50)
5 – 7	1 tablet	1 tablet
8 – 11	2 tablet	2 tablet
12 – 16	3 tablet	3 tablet
17 – 22	4 tablet	4 tablet

23 – 30	5 tablet	5 tablet
>30	OAT dewasa	

Sumber : Kemenkes RI, 2016

Keterangan :

R : Rifampisin; H : Isoniazid; Z : Pirazinamid

- 1) Bayi dibawah 5 kg pemberian OAT secara terpisah, tidak dalam bentuk KDT dan sebaiknya dirujuk ke RS
- 2) Apabila ada kenaikan BB maka dosis atau jumlah tablet yang diberikan disesuaikan dengan berat badan saat itu
- 3) Untuk anak dengan obesitas, dosis KDT berdasarkan Berat Badan ideal (sesuai umur)
- 4) OAT KDT harus diberikan secara utuh (tidak boleh dibelah, dan tidak boleh digerus)
- 5) Obat dapat diberikan dengan cara ditelan utuh, dikunyah/dikulum (*chewable*), atau dimasukkan air dalam sendok (*dispersable*)
- 6) Obat diberikan pada saat perut kosong, atau paling cepat 1 jam setelah makan
- 7) Bila INH dikombinasi dengan Rifampisin, dosis INH tidak boleh melebihi 10 mg/kgBB/hari
- 8) Apabila OAT lepas diberikan dalam bentuk puyer, maka semua obat tidak boleh digerus bersama dan dicampur dalam satu puyer

a) Kortikosteroid

Kortikosteroid diberikan pada kondisi tuberkulosis meningitis, sumbatan jalan napas akibat tuberkulosis kelenjar (endobronkial tuberkulosis), pericarditis tuberkulosis, tuberkulosis milier dengan gangguan napas yang berat, efusi pleura tuberkulosis, dan tuberkulosis abdomen dengan asites.

Obat yang sering digunakan adalah prednison dengan dosis 2 mg/kg/hari, sampai 4 mg/kg/hari pada kasus sakit berat, dengan dosis maksimal 60 mg/hari selama 4 minggu. *Tapering-off* dilakukan secara bertahap setelah 2 minggu pemberian kecuali pada tuberkulosis meningitis pemberian selama 4 minggu sebelum *tapering-off*.

b) Piridoksin

Isoniazid dapat menyebabkan defisiensi piridoksin simptomatik, terutama pada anak dengan malnutrisi berat dan anak dengan HIV yang mendapatkan *anti retroviral therapy* (ART). Suplementasi piridoksin (5-10 mg/hari) direkomendasikan pada HIV positif dan malnutrisi berat.

c. Nutrisi

Status gizi pada anak tuberkulosis akan mempengaruhi keberhasilan pengobatan tuberkulosis. Malnutrisi berat meningkatkan risiko kematian pada anak dengan tuberkulosis. Penilaian status gizi harus dilakukan secara rutin selama anak dalam pengobatan. Penilaian

dilakukan dengan mengukur berat, tinggi, lingkar lengan atas atau pengamatan gejala dan tanda malnutrisi seperti edema atau *muscle wasting*.

Pemberian makanan tambahan sebaiknya diberikan selama pengobatan. Jika tidak memungkinkan dapat diberikan suplementasi nutrisi sampai anak stabil dan tuberkulosis dapat di atasi. Air susu ibu tetap diberikan jika anak masih dalam masa menyusui.

6. Pencegahan Tuberkulosis Anak

Menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia (2010) terdapat dua pencegahan tuberkulosis yaitu :

a. Imunisasi BCG

Imunisasi BCG diberikan pada usia sebelum 2 bulan. Dosis untuk bayi sebesar 0,05 ml dan untuk anak 0,10 ml yang diberikan secara intrakutan di daerah insersi otot deltoid kanan (penyuntikan lebih mudah dan lemak subkutis lebih tebal, ulkus tidak mengganggu struktur otot dan sebagai tanda baku). Bila BCG diberikan pada usia >3 bulan, sebaiknya dilakukan uji tuberkulin terlebih dahulu. Insidens tuberkulosis anak yang mendapat BCG berhubungan dengan kualitas vaksin yang digunakan, pemberian vaksin, jarak pemberian vaksin, dan intensitas paparan infeksi.

Manfaat BCG telah dilaporkan oleh beberapa peneliti, yaitu antara 0–80%. Imunisasi BCG efektif terutama untuk mencegah tuberkulosis milier, meningitis tuberkulosis, dan spondilitis

tuberkulosis pada anak. Imunisasi ini memberikan perlindungan terhadap terjadinya tuberkulosis milier, meningitis tuberkulosis, tuberkulosis sistem skeletal, dan kavitas. Fakta di klinik, sekitar 70% tuberkulosis berat dengan biakan positif telah mempunyai parut BCG. Imunisasi BCG ulangan dianjurkan di beberapa negara, tetapi umumnya tidak dianjurkan di banyak negara lain termasuk Indonesia. Imunisasi BCG relatif aman, jarang timbul efek samping yang serius. Efek samping yang sering ditemukan adalah ulserasi lokal dan limfadenitis (adenitis supuratif) dengan insidens 0,1–1%. Kontraindikasi imunisasi BCG adalah kondisi imunokompromais, misalnya defisiensi imun, infeksi berat, gizi buruk, dan gagal tumbuh. Pada bayi prematur, BCG ditunda hingga bayi mencapai BB optimal.

b. Kemoprofilaksis

Terdapat dua macam kemoprofilaksis, yaitu kemoprofilaksis primer dan kemoprofilaksis sekunder. Kemoprofilaksis primer bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi tuberkulosis, sedangkan kemoprofilaksis sekunder mencegah berkembangnya infeksi menjadi sakit tuberkulosis. Pada kemoprofilaksis primer diberikan isoniazid dengan dosis 5–10 mg/kgBB/hari dengan dosis tunggal. Kemoprofilaksis ini diberikan pada anak yang kontak dengan tuberkulosis menular, terutama dengan BTA sputum positif, tetapi belum terinfeksi (uji tuberkulin negatif). Obat diberikan selama 6 bulan. Pada akhir bulan ketiga pemberian profilaksis dilakukan uji

tuberkulin ulang. Jika tetap negatif, profilaksis dilanjutkan hingga 6 bulan. Jika terjadi konversi tuberkulin menjadi positif, evaluasi status tuberkulosis pasien. Pada akhir bulan keenam pemberian profilaksis, dilakukan lagi uji tuberkulin, jika tetap negatif profilaksis dihentikan, jika terjadi konversi tuberkulin menjadi positif, evaluasi status tuberkulosis pasien.

Kemoprofilaksis sekunder diberikan pada anak yang telah terinfeksi, tetapi belum sakit, ditandai dengan uji tuberkulin positif, sedangkan klinis dan radiologis normal. Tidak semua anak diberi kemoprofilaksis sekunder, tetapi hanya anak yang termasuk dalam kelompok risiko tinggi untuk berkembang menjadi sakit tuberkulosis, yaitu anak-anak pada keadaan imunokompromais. Contoh anak-anak dengan imunokompromais adalah usia balita, menderita morbili, varisela, atau pertusis, mendapat obat immunosupresif yang lama (sitostatik dan kortikosteroid), usia remaja, dan infeksi tuberkulosis baru (konversi uji tuberkulin dalam waktu kurang dari 12 bulan). Lama pemberian untuk kemoprofilaksis sekunder adalah 6–12 bulan.

C. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Tuberkulosis pada Balita

Epidemiologi merupakan salah satu ilmu yang digunakan dalam mencari penyebab penyakit. Selain sebagai ilmu dalam mencari penyebab penyakit, juga dapat digunakan dalam pemilihan upaya pencegahan penyakit (Nangi et al., 2019). Seiring berkembangnya pengetahuan, para ahli kesehatan

masyarakat mengalami perkembangan pandangan terhadap proses terjadinya penyakit. Salah satunya yaitu John Gordon. Pada tahun 1970, beliau menyebutkan bahwa timbul penyakit pada manusia dipengaruhi oleh tiga faktor utama yaitu *host* (pejamu), *agent* (agen), dan *environment* (lingkungan).

1. Faktor *Agent* (agen atau penyebab penyakit)

Agen atau penyebab penyakit merupakan pemegang peranan penting dalam epidemiologi yang merupakan penyebab penyakit. Agen dapat dikelompokkan menjadi golongan virus, riketsia, bakteri, dan protozoa. Golongan virus, misalnya influenza, trachoma, cacar dan sebagainya. Golongan riketsia, misalnya typhus. Golongan bakteri, misalnya disentri. Golongan protozoa, misalnya malaria, filarial, schistosoma, dan sebagainya (Irwan, 2016). Agen yang mempengaruhi penularan penyakit tuberkulosis paru adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Harmani et al., 2019).

2. Faktor *Host* (Pejamu)

Host atau pejamu adalah manusia atau makhluk hidup lainnya (Irwan, 2016). Manusia merupakan reservoir untuk penularan bakteri *mycobacterium tuberculosis*. Sumber penularan tuberkulosis adalah pasien tuberkulosis yang terdapat bakteri tuberkulosis BTA+. Pada waktu batuk atau bersin, pasien dapat menyebarkan bakteri ke udara dalam bentuk percikan dahak (droplet). Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3.000 percikan dahak yang mengandung bakteri sebanyak 0 – 3.500

M.Tuberculosis. Bersin dapat mengeluarkan sebanyak 4.500 – 1.000.000 *M.Tuberculosis* (Permenkes RI, 2016).

Beberapa faktor *host* yang mempengaruhi penularan penyakit tuberkulosis paru adalah :

a. Usia

Infeksi tuberkulosis dapat terjadi pada semua usia, baik dewasa maupun anak-anak juga dapat terkena infeksi tuberkulosis. Orang lanjut usia dan anak-anak memiliki risiko lebih tinggi terkena infeksi tuberkulosis karena kekebalan tubuh yang kurang kuat sehingga lebih mudah terinfeksi tuberkulosis (Kemenkes, 2022). Infeksi tuberkulosis pada anak terjadi pada semua usia, namun angka tertinggi kasus tuberkulosis di negara endemik tuberkulosis adalah antara usia 1 – 4 tahun (WHO, 2017).

Anak berusia ≤ 5 tahun mempunyai risiko lebih besar mengalami progresi infeksi menjadi sakit tuberkulosis karena imunitas selulernya belum berkembang sempurna (imatur). Akan tetapi, risiko sakit tuberkulosis ini akan berkurang secara bertahap seiring dengan pertambahan usia. Anak berusia < 5 tahun memiliki risiko lebih tinggi mengalami tuberkulosis diseminata (seperti tuberkulosis milier dan tuberkulosis meningitis), dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi (IDAI 2010).

b. Jenis Kelamin

Secara fisik laki-laki cenderung lebih kuat dibandingkan perempuan, namun sejak bayi hingga dewasa perempuan memiliki daya tahan tubuh lebih kuat dibandingkan laki-laki, baik daya tahan akan rasa sakit maupun daya tahan terhadap penyakit. Anak laki-laki lebih rentan terhadap berbagai jenis penyakit dan cacat dibandingkan anak perempuan. Selain itu, secara neurologi anak perempuan lebih matang dibandingkan anak laki-laki sejak lahir hingga masa remaja, begitu juga dengan pertumbuhan fisik anak perempuan lebih cepat dibandingkan anak laki-laki (Domili et al., 2014).

c. Riwayat Imunisasi BCG

Imunisasi adalah upaya pencegahan yang diberikan kepada bayi dan anak-anak yang dilakukan dengan memberikan vaksin sehingga terjadi kekebalan (imunitas) terhadap suatu penyakit. Imunisasi merupakan suatu proses yang membuat seseorang memiliki kekebalan atau imun terhadap suatu penyakit melalui pemberian vaksin yang merangsang sistem kekebalan tubuh dan membentuk antibodi supaya kebal terhadap penyakit tertentu (Kemenkes RI, 2022).

Salah satu upaya pencegahan penyakit tuberkulosis anak yang dilakukan pemerintah dan dunia yaitu dengan melakukan tindakan pemberian imunisasi BCG. Pemberian vaksin imunisasi BCG yang dilakukan berdasarkan Program Pengembangan Imunisasi yang diberikan kepada bayi dengan usia 0-2 bulan. Pemberian vaksin

imunisasi BCG yang dilakukan kepada bayi dengan usia > 2 bulan, harus didahului dengan uji tuberkulin agar dapat memastikan pemberian imunisasi BCG tepat (Kemenkes RI, 2016). Menurut John Biddulph dan John Stace (1999), imunisasi BCG tidak memberikan kekebalan sempurna pada anak terhadap TB paru, tetapi kekebalan ini sangat berguna karena anak tidak mudah lagi terserang TB paru dibandingkan anak yang tidak mendapatkan imunisasi BCG. Apabila pemberian BCG diberikan dengan baik pada anak, maka TB paru dapat dicegah (John Crofton, 2001).

d. Status Gizi

Status gizi merupakan suatu keadaan yang ditentukan oleh tingkat kebutuhan tubuh terhadap kalori dan zat-zat gizi lain yang diperoleh dari asupan makanan dengan dampak fisik yang dapat diukur (Kanah, 2020). Status gizi merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kejadian tuberkulosis paru pada anak (Yustikarini dan Sidhartani, 2015). Anak dengan status gizi buruk akan rentan terserang infeksi tuberkulosis paru sehingga berdampak kepada melemahnya daya tahan tubuh anak (Ernawati, et.al., 2018). Sebuah penelitian memperkirakan bahwa 26% dari keseluruhan kasus tuberkulosis paru dari 22 negara disebabkan oleh kurang gizi. Terdapat 2-24% dari anak-anak yang kekurangan gizi akut terdiagnosis tuberkulosis (A.K. Detjen, 1995).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fauza (2019) menunjukkan bahwa anak dengan status gizi tidak normal berisiko 5,8 kali lebih besar mengalami tuberkulosis paru dibandingkan dengan anak yang status gizi normal. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Widyastuti, et.al, 2021) menunjukkan bahwa anak usia 1-5 tahun yang memiliki status gizi kurang akan berisiko 1,78 kali terkena tuberkulosis paru dibandingkan dengan anak usia 1-5 tahun yang status gizi baik.

Status gizi sangat berpengaruh terhadap daya tahan tubuh, jika status gizi kurang atau buruk maka daya tahan tubuh akan lemah sehingga rentan terinfeksi penyakit (Juli, 2000). Penyakit TB paru lebih sering menyerang anak yang kurang gizi karena penyakit TB paru dapat menyebabkan keadaan gizi anak memburuk. Kekurangan makanan akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Dengan status gizi yang baik, maka akan meningkatkan daya tahan tubuh terhadap penyakit TB paru dan dapat juga membantu proses penyembuhan penyakit TB paru (Misnadiarly, 2006).

Defisiensi gizi meningkatkan risiko terkena infeksi. Defisiensi gizi merupakan awal gangguan defisiensi sistem kekebalan. Hal ini menyebabkan terhambatnya reaksi imunologis dan bertambah buruknya kemampuan anak untuk mengatasi penyakit infeksi, sehingga meningkatkan prevalensi dan keparahan penyakit infeksi (Alisjahbana, 1985). Status gizi buruk akan menyebabkan kekebalan tubuh menurun sehingga mudah terkena infeksi TB paru

(Achmadi,2009). TB paru lebih banyak terjadi pada anak yang gizi buruk sehubungan dengan lemahnya daya tahan tubuh yang anak yang kurang gizi (Febrian,2015).

Penilaian status gizi dapat dilakukan dengan antropometri, klinis, biokimia, dan biofisik. Penilaian menggunakan antropometri melibatkan berat badan, tinggi badan, dan usia. Salah satu indeks antropometri yang sering digunakan yaitu Berat Badan menurut Umur (BB/U). Berat badan merupakan salah satu parameter yang memberikan gambaran massa tubuh. Massa tubuh sangat sensitif dengan perubahan yang mendadak, misalnya karena penyakit infeksi, penurunan nafsu makan, atau jumlah makanan yang dikonsumsi. Saat kondisi normal merupakan keadaan ketika kesehatan baik dan keseimbangan antara konsumsi dan kebutuhan zat gizi terjamin, berat badan berkembang mengikuti pertambahan umur. Sebaliknya jika dalam keadaan abnormal, terdapat 2 kemungkinan yaitu dapat berkembang lebih cepat atau lebih lambat. Kelebihan menggunakan indeks BB/U yaitu lebih mudah dan cepat dimengerti oleh masyarakat umum, baik untuk mengukur status gizi akut atau kronis, berat badan dapat berfluktuasi, sangat sensitif terhadap perubahan-perubahan kecil, dapat mendeteksi kegemukan (*overweight*) (Hardinsyah & Supariasa, 2016).

Berdasarkan Permenkes RI No. 2 tahun 2020 tentang Standar Antropometri Anak pengukuran status gizi berdasarkan BB/U dengan

nilai Ambang Batas (Z-Score) dikategorikan menjadi 4 yaitu (Kemenkes RI, 2020) :

Berat badan sangat kurang : < -3 SD

Berat badan kurang : -3 SD s.d < -2 SD

Berat badan normal : -2 SD s.d. $+1$ SD

Risiko berat badan lebih : $> +1$ SD

e. ASI Eksklusif

ASI eksklusif merupakan pemberian ASI (Air Susu Ibu) tanpa suplementasi makanan maupun minuman lain kecuali obat. Banyak bukti ilmiah yang memperlihatkan bahwa ASI yang diberikan secara eksklusif selama 6 bulan pertama kehidupan, dapat memenuhi kebutuhan nutrisi bayi untuk tumbuh dan berkembang. Beberapa contoh diantaranya yaitu, kolostrum adalah ASI yang diberikan pada hari ke 1 sampai 5 terdapat banyak protein. Laktosa ASI sebagai sumber karbohidrat yang diserapnya lebih baik dibanding yang terdapat di dalam susu formula (Kemenkes RI, 2022).

Pemberian ASI eksklusif pada bayi mempunyai arti sangat penting, terutama menyangkut pemenuhan gizi dan sistem kekebalan tubuh terhadap penyakit (Rahmawati & Rosita, 2021). Menurut Purwanto (2004) pada ASI terdapat faktor-faktor kekebalan yaitu lisozim dan immunoglobulin A (Ig A) yang dapat memecahkan dinding sel bakteri kuman *enterobacter* dan kuman gram positif salah satunya yaitu *Mycobacterium tuberculosis*.

Berdasarkan penelitian Fitria & Rita (2021) menunjukkan bahwa anak yang tidak mendapatkan ASI eksklusif berisiko terkena tuberkulosis paru 3,87 kali dibanding dengan anak yang mendapatkan ASI eksklusif.

f. Riwayat Bayi Berat Badan Lahir Rendah

Menurut *World Health Organization* (WHO) Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) merupakan bayi yang lahir dengan berat < 2500 gram (WHO, 2014). Kelahiran bayi prematur selalu diikuti dengan BBLR. Prevalensi bayi prematur di Indonesia masih tergolong tinggi yaitu 7–14%, bahkan di beberapa kabupaten mencapai 16% (Kemenkes RI, 2022).

Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) akan menyebabkan terhambatnya perkembangan fisik, pertumbuhan yang terhambat dan perkembangan mental yang akan berpengaruh dimasa yang akan datang (Kemenkes RI, 2022). Bayi berat lahir rendah mempunyai kecenderungan ke arah peningkatan terjadinya infeksi dan mudah terserang komplikasi. Masalah pada BBLR yang sering terjadi adalah gangguan pada susunan saraf pusat, kardiovaskular, hematologi, gastro intestinal, ginjal, termoregulasi, dan sistem pernafasan (Kemenkes RI, 2015).

Anak dengan riwayat BBLR lebih berisiko untuk terkena TB. Bayi BBLR lebih mudah terkena infeksi karena daya tahan bayi BBLR tidak sekuat bayi dengan berat lahir cukup (≥ 2500 gram). Hal ini

disebabkan belum sempurnanya sistem imunologi dalam memproduksi zat kekebalan untuk melawan penyakit yang masuk ke dalam tubuh (Trinoval, 2003).

g. Keberadaan Perokok dalam Rumah

Perokok aktif adalah orang yang mengonsumsi rokok secara rutin walaupun hanya 1 batang dalam sehari (Kemenkes, 2019). Merokok merupakan suatu kebiasaan menghisap rokok yang dilakukan dalam kehidupan sehari-hari dan kebutuhan yang tidak bisa dihindari bagi orang yang mengalami kecenderungan terhadap rokok (Kemenkes RI, 2022).

Perilaku merokok pada orang dewasa atau keluarga anak sangat berperan dalam menyumbang kejadian tuberkulosis pada anak karena anak secara tidak langsung telah menjadi perokok pasif (Damanik, 2020). Hal tersebut didukung oleh penelitian Devi et al., (2020) menunjukkan bahwa anak yang memiliki anggota keluarga di dalam rumah memiliki risiko 2,6 kali lebih besar untuk terinfeksi tuberkulosis paru dibandingkan dengan anak yang tidak memiliki anggota keluarga yang merokok di dalam rumah.

Paparan asap rokok dalam ruangan dapat menyebabkan udara mengandung nitrogen oksida yang bersifat racun bagi penghuninya. Nitrogen oksida yang masuk ke saluran nafas akan berkembang menjadi makrofag dan menimbulkan infeksi, sehingga dapat menurunkan sistem imun dalam tubuh (Sidhi, 2010). Sementara itu

menurut Suradi (1996), partikulat yang terdapat dalam asap rokok akan menimbulkan dampak yang besar terhadap pembersihan oleh sistem mukosilier, dimana sebagian partikulat tersebut mengendap pada lapisan mukus yang melapisi mukosa bronkus, sehingga menghambat aktivitas silia. Selain itu juga, berkurangnya pergerakan cairan yang melapisi mukosa bronkus mengakibatkan meningkatnya iritasi pada epitel mukosa bronkus. Dengan adanya gangguan refleks pada saluran napas, fungsi silier dan produksi mukus tersebut akan mengakibatkan penurunan sistem imun dalam tubuh, sehingga tubuh rentan terkena suatu penyakit (Purnamasari, 2010).

h. Kontak dengan Penderita TB

Anak-anak biasanya terinfeksi setelah terpapar dengan tuberkulosis paru yang dahaknya positif dengan mikroskop atau kultur, yang secara aktif batuk, dan dengan siapa mereka berbagi ruang yang sama. Pada anak-anak berusia <5 tahun, sumber kasus paling sering dari rumah tangga yang sama, dan infeksi biasanya didapat dalam satu tahun terakhir (Farsida, 2020).

Sumber penularan tuberkulosis pada anak yaitu ketika penderita tuberkulosis aktif batuk, bicara, bersin, bernyanyi, serta berbicara tanpa masker atau pelindung. Percikan cairan dari saluran pernapasan yang mengandung bakteri penyebab tuberkulosis dapat terhirup dan masuk ke paru-paru anak (Kemenkes RI, 2022).

Berdasarkan penelitian Sriagustini (2018) menunjukkan bahwa seorang anak yang memiliki riwayat kontak penderita tuberkulosis paru BTA positif 3,921 kali lebih besar terinfeksi tuberkulosis dibandingkan anak yang tidak memiliki riwayat kontak penderita tuberkulosis paru BTA positif. Semakin sering dan lama kontak, maka makin besar kemungkinan terjadi penularan. Sumber penularan bagi anak yaitu orang tuanya, orang serumah, dan orang yang sering berkunjung atau sering berinteraksi langsung.

3. Faktor *Environment* (Lingkungan)

Lingkungan merupakan suatu media dimana makhluk hidup tinggal, mencari, dan memiliki karakter serta fungsi yang khas yang terkait secara timbal balik dengan keberadaan makhluk hidup yang menempatinnya. (Rusdina, 2015). Berikut unsur – unsur lingkungan:

a. Lingkungan fisik

Lingkungan fisik adalah segala sesuatu yang berada di sekitar manusia yang tidak bernyawa, seperti air, kelembaban udara, angin, rumah, dan benda mati lainnya.

1) Ventilasi rumah

Ventilasi tidak hanya sekedar tempat terjadinya pertukaran udara tetapi juga berfungsi sebagai jalan masuknya udara dari luar kedalam rumah. Cahaya yang masuk melalui ventilasi rumah akan menjadikan rumah lebih nyaman dan tidak lembab (ApriyanI et al., 2018). Pada ruangan dengan pencahayaan matahari yang baik akan

mampu membunuh bakteri tuberkulosis dengan cepat (Kemenkes RI, 2019).

Pertukaran udara yang tidak memenuhi syarat dapat menyebabkan suburnya pertumbuhan mikroorganisme yang mengakibatkan gangguan terhadap kesehatan manusia. Upaya penyehatan dapat dilakukan dengan mengatur pertukaran udara, antara lain rumah harus dilengkapi dengan ventilasi minimal 10% luas lantai dengan sistem ventilasi silang dan harus melakukan pergantian udara dengan membuka jendela minimal pada pagi hari secara rutin (Permenkes RI, 2011).

Luas ventilasi yang tidak memenuhi syarat kesehatan akan mengakibatkan berkurangnya konsentrasi oksigen dan bertambahnya konsentrasi karbondioksida yang bersifat racun bagi penghuninya. Selain itu dapat menyebabkan peningkatan kelembaban ruangan karena terjadinya proses penguapan cairan dari kulit dan penyerapan (Ikeu et al., 2007). Menurut Lubis (1989) dalam Ikeu et al., (2007), luas ventilasi yang tidak memenuhi syarat kesehatan akan mengakibatkan terhalangnya proses pertukaran aliran udara dan sinar matahari yang masuk ke dalam rumah, akibatnya kuman TB yang ada di dalam rumah tidak dapat keluar dan ikut terhisap bersama udara pernafasan.

2) Kepadatan hunian rumah

Kepadatan hunian merupakan salah satu indikator pemicu tingginya tingkat penularan tuberkulosis paru. Kepadatan penghuni dalam satu rumah tinggal akan memberikan pengaruh bagi penghuninya. Luas rumah yang tidak sebanding dengan jumlah penghuninya akan menyebabkan *over crowded*. Hal ini tidak sehat karena menyebabkan kurangnya konsumsi oksigen dan apabila salah satu anggota keluarga terkena penyakit infeksi seperti tuberkulosis, maka akan mudah menular kepada anggota lain (Notoatmodjo, 2012).

3) Suhu rumah

Dalam Permenkes RI No. 1077/MENKES/PER/V/2011 tentang persyaratan kualitas udara dalam ruang rumah terkait suhu ruangan yang memenuhi syarat adalah 18-30°C. Suhu ruangan yang tidak memenuhi syarat akan menjadi media pertumbuhan bakteri patogen dan dapat bertahan lama dalam udara rumah. Hal tersebut akan dapat menjadi sumber penularan penyakit salah satunya penyakit tuberkulosis paru. Jika terdapat bakteri tuberkulosis di dalam rumah, memungkinkan bakteri tersebut akan terhirup oleh anggota keluarga yang berada di dalam rumah sehingga dapat menyebabkan terjadinya penularan penyakit tuberkulosis paru (Sachrul, 2019).

4) Pencahayaan rumah

Pencahayaan yang cukup untuk menerangi ruang di dalam rumah merupakan salah satu kebutuhan kesehatan manusia. Persyaratan pencahayaan yang memenuhi syarat dalam ruang rumah menurut Permenkes RI No. 1077/MENKES/PER/V/2011 adalah minimal 60 Lux. Keberadaan sinar matahari yang cukup merupakan faktor yang penting dalam kesehatan manusia karena sinar matahari memiliki sinar ultraviolet (UV) yang dapat membunuh bakteri yang tidak baik bagi tubuh manusia di dalam rumah salah satunya bakteri penyebab tuberkulosis paru yaitu *Mycobacterium tuberculosis*. Kurangnya penyinaran sinar matahari yang masuk ke dalam rumah cenderung mengakibatkan udara menjadi lembab dan ruangan menjadi gelap sehingga bakteri tuberkulosis paru dapat bertahan dalam jangka waktu yang lama di dalam rumah. Sehingga memungkinkan terjadinya penularan tuberkulosis paru di dalam rumah (Sachrul, 2019).

5) Kelembaban rumah

Kelembaban udara dalam ruangan rumah yang memenuhi syarat dalam Permenkes RI No. 1077/MENKES/PER/V/2011 adalah 40-60%. Rumah dengan kelembaban udara yang tidak memenuhi persyaratan dipengaruhi oleh pencahayaan yang tidak lancar atau kurang sehingga menjadikan ruangan terasa pengap dan akan menimbulkan kelembaban tinggi dalam ruangan. Lingkungan

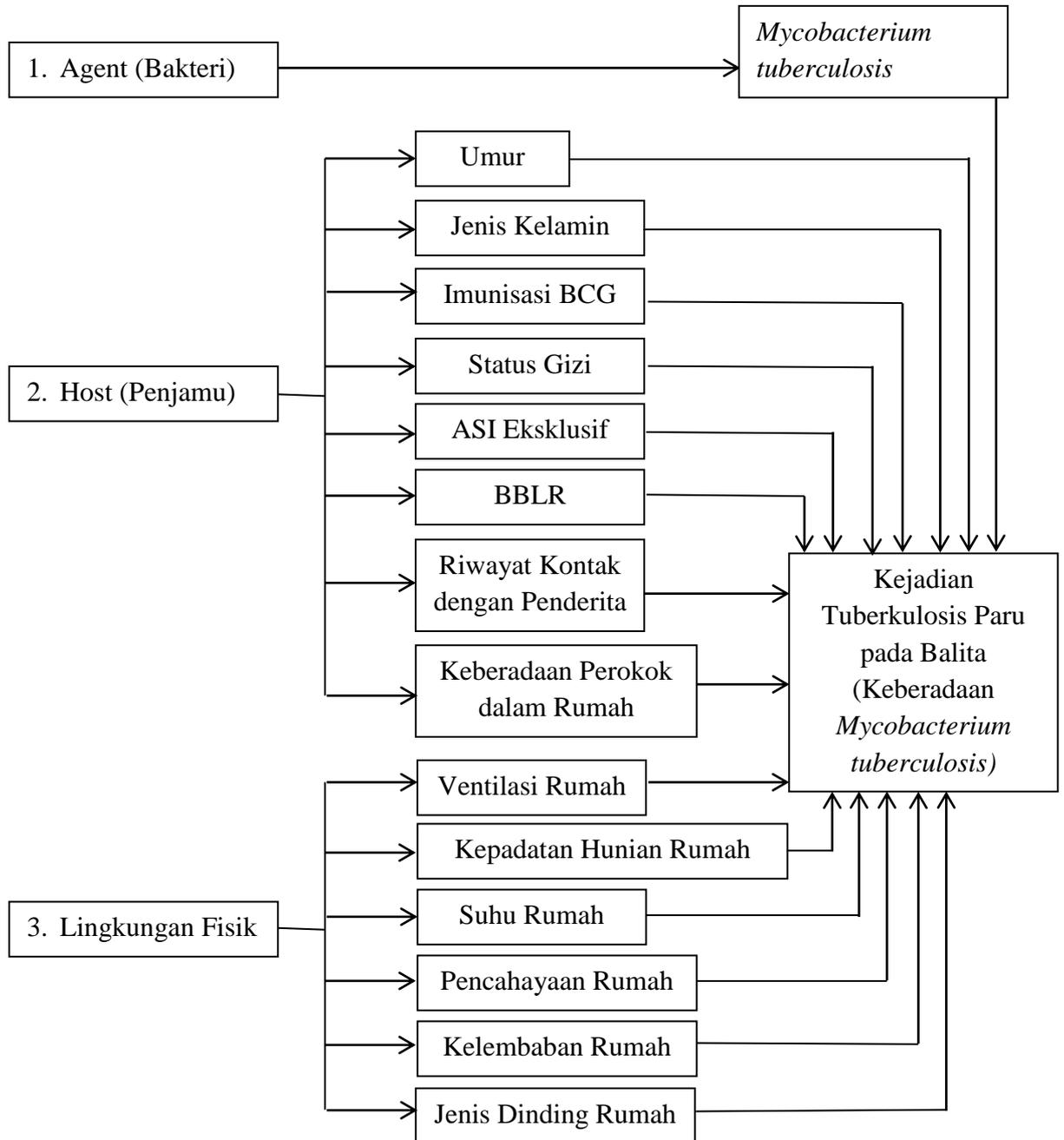
dengan kelembaban yang tidak memenuhi syarat merupakan media yang baik bagi pertumbuhan bakteri tuberkulosis (Sachrul, 2019).

6) Jenis dinding rumah

Dinding yang tidak memenuhi syarat seperti dinding permanen yang terbuat dari bata tetapi tidak dilakukan plesteran akan melepas debu dan mudah menyerap air. Hal tersebut menyebabkan meningkatnya kandungan air yang terdapat pada udara dalam rumah sehingga memicu meningkatnya kelembaban pada rumah tersebut (Anggie, 2013).

Hal ini tentunya mengakibatkan bakteri patogen dapat tinggal dan berkembangbiak. Salah satunya yaitu bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini mampu bertahan hidup lama di dalam ruangan rumah dengan kondisi kelembaban yang tinggi. Sehingga hal ini dapat menjadi sumber penularan penyakit tuberkulosis paru di dalam rumah tersebut (Sachrul, 2019).

D. Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Kerangka Teori (Sumber: Modifikasi John Gordon (1970) ; Crofton (2002) ; Kemenkes RI (2016))