

# FAKTOR RISIKO KEGAGALAN PENGOBATAN TUBERKULOSIS PADA ANAK: REVIEW SISTEMATIK

Seprianti<sup>1</sup>, Sepriani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia

<sup>2</sup> Department of Respiration and Pulmonology, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta

Korespondensi penulis:

[seprianti.taling@yahoo.co.id](mailto:seprianti.taling@yahoo.co.id)

**To Cite This Article:** Seprianti, & Sepriani. (2025). RISK FACTORS FOR TUBERCULOSIS TREATMENT FAILURE IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW. Journal of Advanced Research in Medical and Health Science (ISSN 2208-2425), 11(1), 13-22. <https://doi.org/10.61841/btcgkc63>

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis* yang ditularkan dari droplet melalui udara oleh penderita TB paru. Salah satu hal yang menyebabkan penyebaran dan peningkatan kasus TBC yaitu karena kegagalan pengobatan tuberkulosis yang menimbulkan peningkatan pasien TBC dengan resistensi obat. Peningkatan kasus TBC menjadikan Indonesia sebagai negara kedua dengan kasus TBC terbanyak di dunia.

**Tujuan:** Tujuan pembuatan jurnal review sistematis ini untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan TBC pada anak di berbagai negara agar dapat menjadi referensi penanggulangan TBC di Indonesia.

**Metode:** Terdapat tiga database yang akan digunakan untuk menelusuri artikel yaitu PubMed, SpingerLink, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian data artikel diantaranya: risk factors AND tuberculosis AND treatment failure AND child. Penelusuran artikel pada review sistematis ini mengacu pada PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) flow diagram.

**Hasil:** Analisis dilakukan pada enam artikel yang berasal dari negara yang berbeda-beda, yaitu Pakistan, Zambia, Kamerun, Ghana, dan Brazil. Desain yang digunakan studi kohort retrospektif, studi kohort prospektif, dan studi cross-sectional. Dalam penelitian ini ditemukan faktor risiko yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan di antaranya usia, jenis kelamin laki-laki, TB-HIV, lokasi TB ekstra paru, kerentanan remaja.

**Kesimpulan:** Diperlukan upaya untuk mengatasi faktor risiko yang berhubungan dengan pengobatan TBC agar dapat mengurangi dan mengatasi kegagalan pengobatan TBC dengan pendampingan pengobatan dan dukungan keluarga, melakukan skrining untuk mencegah adanya koinfeksi TBC dan HIV.

**Kata kunci:** Faktor risiko, tuberkulosis, gagal pengobatan, anak

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TBC) is a disease caused by the bacterium *Mycobacterium Tuberculosis* which is transmitted from droplets through the air by pulmonary TB sufferers. One of the things that causes the spread and increase in TB cases is the failure of tuberculosis treatment which has led to an increase in TB patients with drug resistance. The increase in TB cases has made Indonesia the second country with the most TB cases in the world.

**Objective:** The aim of creating this systematic review journal is to determine the factors associated with failure of TB treatment in children in various countries so that it can become a reference for TB control in Indonesia.

**Method:** There are three databases that will be used to search for articles, namely PubMed, SpingerLink, and ScienceDirect. Keywords used to search for article data include: risk factors AND tuberculosis AND treatment failure AND child. Searching for articles in this systematic review refers to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses) flow diagram.

**Results:** Analysis was carried out on six articles originating from different countries, namely Pakistan, Zambia, Cameroon, Ghana and Brazil. The designs used were retrospective cohort studies, prospective cohort studies, and cross-sectional studies. In this study, risk factors were found that were associated with treatment failure, including age, male gender, TB-HIV, location of extra-pulmonary TB, adolescent susceptibility.

**Conclusion:** Efforts are needed to overcome risk factors associated with TB treatment in order to reduce and overcome TB treatment failure with treatment assistance and family support, conducting screening to prevent TB and HIV co-infection.

**Key words:** Risk factors, tuberculosis, treatment failure, child.

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis* yang ditularkan dari *droplet* melalui udara oleh penderita TB paru. TBC menjadi masalah di dunia karena angka morbiditas dan mortalitas yang masih tinggi. *Global Tuberculosis Report* tahun 2024, menyatakan bahwa sebagian besar kasus TBC baru secara global meningkat yang mencerminkan meningkatnya pertumbuhan penduduk. Menurut WHO, pada tahun 2023, TBC mungkin dapat menyebabkan kematian utama di dunia akibat agen infeksi setelah *coronavirus* (Covid-19). Lebih dari 10 juta orang terkena TBC setiap tahunnya dan jumlahnya tersebut terus meningkat sejak tahun 2021. Peningkatan kasus TBC setiap tahunnya terdapat pada 30 negara dengan beban TBC yang tinggi. Pada tahun 2023, negara tersebut menyumbang sekitar 87% kasus TBC di dunia. Lima negara yang kasus TBC tinggi menyumbang sekitar 56% kasus, diantaranya adalah negara India (26%), Indonesia (10%), Tiongkok (7,0%), Filipina (6,8%), dan Pakistan (6,3%).<sup>1,2</sup>

Kemendes (2023) melaporkan bahwa data WHO tahun 2022 untuk estimasi kasus TBC sekitar 969.000 orang, namun kasus TBC yang dilaporkan ke Program TBC Nasional hanya sebanyak 724.309 kasus TBC. Pada tahun 2022 dilaporkan kasus TBC pada anak usia < 15 tahun sebanyak 110.881 kasus (15,3% dari seluruh kasus TBC) di antaranya 143 kasus TBC RO anak dan 40.976 kasus merupakan usia 15-19 tahun. Pada awal pandemi covid-19 tahun 2020- 2021 terjadi penurunan kasus TBC anak, namun peningkatan kasus TBC terjadi pada tahun berikutnya. Pada tahun 2022 dilaporkan bahwa kasus TBC anak mencapai 158,5% (melebihi target  $\geq 9\%$ ).<sup>3</sup>

Meningkatnya angka kejadian TBC di Indonesia menjadi negara ke dua setelah India, menyebabkan pemerintah untuk menargetkan eliminasi TBC pada tahun 2030 dengan menurunkan angka kejadian menjadi 65 kasus baru per 100.000 penduduk dan menurunkan angka kematian menjadi 6 kasus per 100.000 penduduk, sesuai perpres No. 67 Tahun 2021. Sedangkan menurut WHO, angka kejadian kasus TBC untuk kasus baru per 100.000 penduduk pada tahun 2023 masih sebanyak 134 (95% UI:125-145), meningkat sekitar 0,2% dibandingkan tahun 2022.<sup>2,4</sup>

Eliminasi TBC dilakukan secara berkesinambungan dengan upaya promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif untuk melindungi kesehatan masyarakat, menurunkan angka kesakitan, kecacatan atau kematian, memutuskan penularan dan mencegah resistensi obat TBC.<sup>4</sup>

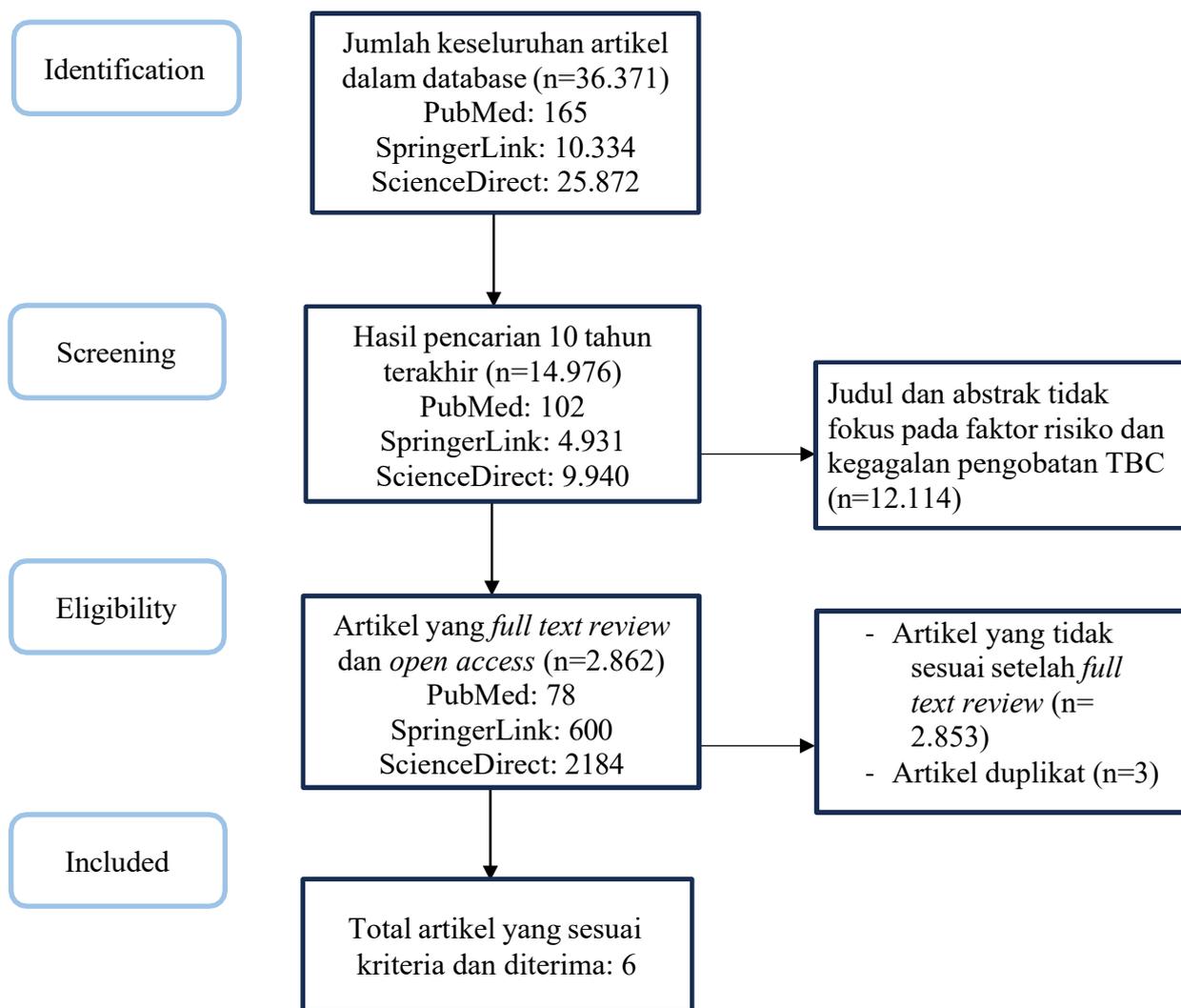
Kegagalan pengobatan TBC dapat terjadi karena beberapa faktor, di antaranya tidak patuh minum obat, pengobatan yang tidak tuntas, masalah sosio-demografi, masalah ekonomi, masalah pemahaman dan persepsi serta efek samping obat yang muncul selama pengobatan.<sup>4,5</sup>

## METODE

Desain penelitian ini menggunakan metode *review* sistematis untuk meneliti faktor risiko kegagalan pengobatan tuberkulosis pada anak.

Analisis PICO yang digunakan penulis yaitu populasi anak usia di bawah 18 tahun dengan penyakit TBC, intervensi berupa faktor risiko atau karakteristik setiap sampel, sedangkan komparasi tidak ada, dengan hasil penelitian berupa kegagalan pengobatan TBC pada anak. Penelitian ini melibatkan beberapa artikel dengan studi kohort retrospektif, studi kohort prospektif, dan studi *cross-sectional* yang dilakukan pada manusia.

Pencarian artikel dari database dilakukan dalam kurung waktu 10 tahun (2014-2024) terakhir. Terdapat tiga database yang akan digunakan untuk menelusuri artikel yaitu *PubMed*, *SpingerLink*, dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian data artikel di antaranya: *risk factors AND tuberculosis AND treatment failure AND child*. Penelusuran artikel pada *review* sistematis ini mengacu pada PRISMA *flow diagram* (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Pencarian data artikel dilakukan pada tanggal 18 Desember 2024 pukul 21.00 WIB dan mendapatkan enam artikel yang memenuhi kriteria.



Gambar 1. Diagram hasil pencarian (PRISMA)

## HASIL PENELITIAN

Analisis dilakukan pada enam artikel yang berasal dari negara yang berbeda-beda, yaitu Pakistan, Zambia, Kamerun, Ghana, dan Brazil. Desain yang digunakan studi kohort retrospektif, studi kohort prospektif, dan studi *cross-sectional*. Dalam penelitian ini ditemukan faktor risiko yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan di antaranya usia, jenis kelamin laki-laki, TB-HIV, lokasi TB ekstra paru, kerentanan remaja seperti tunawisma, penahanan, penggunaan tembakau, penggunaan obat-obatan terlarang, atau alkohol.

**Tabel. 1** Karakteristik artikel penelitian berdasarkan penulis, tahun, asal, jenis penelitian, jumlah sampel, periode dan hasil penelitian

Penulis, Tahun	Asal	Jenis Penelitian	Jumlah Sampel	Periode	Hasil Penelitian
Hamid <i>et al.</i> 2019	Pakistan	Studi kohort retrospektif	1.665 pasien TBC anak usia < 15 tahun	2016 - 2017	Total pasien TBC anak usia di bawah 15 tahun sebanyak 1.665 orang. Pengobatan tidak berhasil terdapat 197 orang (11,8%; p=0,138) diklasifikasikan menjadi pasien yang meninggal, pasien gagal pengobatan, <i>lost to follow up</i> dan tidak dapat dievaluasi. Pasien meninggal 27 orang (11,8%; p=<0,001), pasien gagal pengobatan 16 orang (1,0%; p= 0,003), pasien <i>lost to follow up</i> 154 orang (9,3%; p=0,429) dan pasien yang hasilnya tidak dapat dievaluasi sebanyak 47 orang (2,8%; p=0,144). Berdasarkan hasil analisis multivariat, faktor risiko usia anak 0-4 tahun (OR 1,80; 95% CI: 1,07-3,04) (p=0,028), jenis kelamin laki-laki (OR 1,48; 95% CI: 1,04-2,11) (p=0,030), dan pasien TBC yang didiagnosis secara bakteriologis (OR 3,39; 95% CI: 1,98-5,80) (p=<0,001) berhubungan dengan hasil pengobatan yang tidak berhasil.
Ngosa dan Lupenga, 2024	Lusaka, Zambia	Studi <i>cross-sectional</i>	2.531 pasien anak dengan pengobatan TBC, usia 0-14 tahun	2015 - 2019	Total sampel anak yang terdaftar TBC sebanyak 2.531 pada tahun 2015 hingga 2019. Didapatkan 1.495 anak (50,9%) yang memenuhi kriteria yaitu anak usia 0-14 tahun dengan diagnosis TBC dan dalam pengobatan TBC. Mayoritas anak-anak menyelesaikan pengobatan sebanyak 84,2%, sementara 160 orang (10,7%) sembuh, <i>lost to follow up</i> 22 orang (1,5%), meninggal 46 orang (3,1%), dan gagal pengobatan 8 orang (0,5%). Secara keseluruhan, hasil pengobatan yang tidak berhasil adalah 5,1% sementara hasil pengobatan yang berhasil adalah 94,1%. Tuberkulosis ekstra paru dikaitkan dengan hasil pengobatan yang tidak berhasil (AOR 1,64; 95% CI: 1,02–2,62).
Vukugah <i>et al.</i> 2022	Kamerun	Studi kohort retrospektif	610 pasien TBC anak usia < 15 tahun	2018 - 2020	Populasi anak di bawah 15 tahun terdapat 610 anak mengidap penyakit TBC. Berdasarkan analisis multivariat, anak-anak yang didiagnosis klinis TBC secara signifikan lebih mungkin mengalami kegagalan pengobatan TBC dibandingkan dengan anak yang didiagnosis secara bakteriologis (AOR 2,46; 95% CI: 1,55–3,91; p < 0,001). Anak yang memiliki status HIV positif, secara signifikan lebih mungkin mengalami hasil kegagalan pengobatan TBC dibandingkan dengan anak yang status HIV negatif (AOR 2,43; 95% CI: 1,55–3,80; p < 0,001). Anak status HIV positif empat kali lipat lebih tinggi menyebabkan kematian dibandingkan anak HIV negatif (AOR 4,23; 95% CI: 2,44–7,33; p < 0,001) dan diagnosis TBC klinis lebih tinggi dua kali lipat menyebabkan kematian dibandingkan diagnosis bakteriologis (AOR 2,22; 95% CI: 1,25–3,91; p < 0,006). Penelitian ini

					dapat disimpulkan bahwa anak-anak yang terinfeksi TBC-HIV dan didiagnosis secara klinis lebih signifikan terjadinya kegagalan pengobatan TBC dan kematian.
Afrane <i>et al.</i> 2022	Accra, Ghana	Studi kohort retrospektif	407 anak TBC usia $\leq 14$ tahun	2015 - 2019	Berdasarkan analisis multivariat, anak-anak di bawah umur memiliki potensi mortalitas tiga kali lebih tinggi dibandingkan dengan anak-anak berusia 10-15 tahun (AOR: 3,39; 95% CI: 1,42-8,09; $p=0,006$ ). Anak status HIV positif secara statistik lebih tinggi menyebabkan kematian dibandingkan dengan anak status HIV negatif (AOR: 1,89; 95% CI: 1,02-3,49; $p=0,042$ ). Perbandingan anak-anak yang didiagnosis TBC pada tahun 2015, <i>lost to follow up</i> empat kali lebih tinggi pada anak-anak yang didiagnosis TBC pada tahun 2017 (AOR: 3,93; 95% CI: 1,26-12,21; $p=0,018$ ) dan delapan kali lebih tinggi pada tahun 2019 (AOR: 8,34; 95% CI: 2,84-24,43; $p<0,001$ ). Anak di bawah umur, empat kali lipat lebih tinggi terjadi <i>lost to follow up</i> dibandingkan dengan anak-anak berusia 10-15 tahun (AOR: 4,51; 95% CI: 1,63-12,50; $p=0,004$ ). Anak dengan TB ekstra paru dua kali lipat lebih tinggi terjadi <i>lost to follow up</i> dibandingkan dengan pasien TB paru (AOR: 2,55; 95% CI: 1,25-5,21; $p=0,010$ ). Dapat disimpulkan bahwa keberhasilan pengobatan TBC pada anak-anak berada di bawah target nasional sebesar 85%, dengan tingkat kematian dan <i>lost to follow up</i> yang tinggi, terutama pada anak-anak yang lebih muda dan mereka yang terinfeksi HIV atau TB ekstra paru.
Brooks <i>et al.</i> 2021	Pakistan	Studi kohort prospektif	1.404 anak usia 0-14 tahun dengan diagnosis TBC	2014 - 2016	Pengobatan TBC pada anak usia kurang dari 15 tahun berjumlah 1.404 orang. Usia 0-4 tahun terdapat 709 orang (50,5%), usia 5-9 tahun 406 orang (28,9%), dan usia 10-14 tahun 289 orang (20,6%). Jenis kelamin perempuan berjumlah 614 orang (43,7%). Sebanyak 1.377 anak dinilai malnutrisi dan 1.161 anak mengalami gizi buruk (84,3%). Sebanyak 1.322 anak (94,2%) hasil pengobatan berhasil, 14 anak (1,0%) dipindahkan ke fasilitas berbeda, dan 68 anak (4,8%) mengalami hasil pengobatan yang tidak berhasil, 14 anak (1,0%) meninggal, 20 anak (1,4%) gagal pengobatan, dan 34 anak (2,4%) <i>lost to follow up</i> . Dalam analisis univariat, diidentifikasi bahwa pemeriksaan perut menunjukkan penyakit TB usus (RR = 2,42; 95% CI = 1,23-4,76) dikaitkan dengan hasil pengobatan yang tidak berhasil, sedangkan batuk (RR = 0,30; 95% CI = 0,11-0,81), pemeriksaan dada sugestif TBC (RR = 0,51; 95% CI = 0,26-0,97) dan pengobatan TBC di perdesaan (RR = 0,05; 95% CI = 0,00-0,67) dihubungkan dapat mengurangi risiko kegagalan pengobatan TBC. Berdasarkan analisis multivariat ditemukan peningkatan risiko pengobatan yang tidak berhasil pada anak demam (RR = 2,56;

					95% CI = 1,02-6,44) dan anak dengan pemeriksaan perut yang menunjukkan sugestif TBC (RR = 2,34; 95% CI = 1,20-4,58) dan penurunan risiko ketidakberhasilan pengobatan pada anak yang dirawat di fasilitas perdesaan (RR = 0,05; 95% CI = 0,00-0,74).
Oliveira <i>et al.</i> 2020	Rio de Janeiro, Brazil	Studi analisis retrospektif	725 anak remaja usia 10-18 tahun dengan TBC	2014 - 2016	Populasi penelitian ini adalah remaja dengan kriteria inklusi penderita TBC dengan diagnosis klinis, pasien yang memiliki diagnosis klinis dan bakteriologis, serta pasien yang menderita DR-TB ( <i>Drug Resistance Tuberculosis</i> ). Kriteria yang dieksklusikan adalah pasien tanpa informasi mengenai hasil pengobatan TBC dan pasien yang mengidap TB ekstra paru. Kerentanan ekstrim remaja berhubungan dengan tunawisma, penahanan, penggunaan tembakau, penggunaan obat-obatan terlarang, atau alkohol. Analisis regresi logistik digunakan untuk mengidentifikasi faktor yang berhubungan dengan keberhasilan pengobatan (sembuh/ pengobatan selesai) dan pengobatan tidak berhasil ( <i>lost to follow up</i> , kematian, dan gagal pengobatan). Jumlah total remaja 725 orang dengan TBC: hasil pengobatan sembuh 610 orang (84,1%), <i>lost to follow up</i> 94 orang (13%), orang meninggal karena TBC 6 orang (0,8%), orang meninggal karena penyebab penyakit lain 13 orang (1,8%) dan gagal pengobatan 2 orang (0,3%). Hasil yang tidak menguntungkan dikaitkan dengan pengobatan ulang (AOR: 4,51; 95% CI: 2,23–9,17), koinfeksi TB-HIV (AOR: 10,15; 95% CI: 4,15–25,34), kerentanan ekstrim (AOR: 3,01; 95% CI: 1,70–5,33), tinggal di dua kabupaten (3,1 dan 3,3) dengan kondisi terburuk seperti jumlah penduduk yang besar dan tingkat pembunuhan dan daerah kumuh (AOR: 4,11; 95% CI: 1,79–9,46 dan AOR: 5,35; 95% CI: 2,20–13,03). Penelitian ini bertujuan untuk identifikasi dan intervensi dini bagi remaja yang berisiko tinggi dampak buruknya, terutama bagi mereka yang tinggal di daerah kumuh.

Penelitian pertama dilakukan oleh Hamid *et al.* dengan total sampel pasien TBC anak usia di bawah 15 tahun sebanyak 1.665 orang pada tahun 2008-2019. Pengobatan TBC dibagi menjadi pengobatan sukses/ berhasil, pengobatan tidak berhasil dan tidak dapat dievaluasi. Pengobatan yang berhasil sebanyak 1.421 orang (85,4%,  $p=0,138$ ) diklasifikasikan menjadi sembuh dan selesai pengobatan. Pasien anak 1.383 orang (83,1%,  $p=0,168$ ) dinyatakan selesai pengobatan dan 38 orang dinyatakan sembuh (2,3%,  $p=0,092$ ). Pengobatan tidak berhasil sebanyak 197 orang (11,8%,  $p=0,138$ ) diklasifikasikan menjadi pasien yang meninggal, pasien gagal pengobatan, *lost to follow up* dan tidak dapat dievaluasi. Pasien meninggal 27 orang (11,8%,  $p<0,001$ ), pasien gagal pengobatan 16 orang (1,0%,  $p=0,003$ ), pasien *lost to follow up* 154 orang (9,3%,  $p=0,429$ ) dan pasien yang hasilnya tidak dapat dievaluasi sebanyak 47 orang (2,8%,  $p=0,144$ ). Berdasarkan hasil analisis multivariat, faktor risiko usia anak 0-4 tahun hampir dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan anak usia 10-14 tahun (OR 1,80; 95% CI: 1,07-3,04) ( $p=0,028$ ), jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan (OR 1,48; 95% CI: 1,04-2,11) ( $p=0,030$ ), dan pasien TBC terkonfirmasi bakteriologis tiga kali lebih tinggi dibandingkan diagnosis pasien TBC klinis (OR 3,39; 95% CI: 1,98-5,80) ( $p<0,001$ ) berhubungan dengan hasil pengobatan yang tidak berhasil.<sup>6</sup>

Penelitian kedua dilakukan oleh Ngosa dan Lupenga dengan total sampel 2.531 anak yang teregistrasi TBC pada tahun 2015 hingga 2019. Berdasarkan jumlah tersebut sebanyak 1.036 anak (40,9%) yang pengobatannya tidak dievaluasi karena data

informasi anak tidak lengkap atau hilang. Jumlah anak yang memenuhi kriteria sebanyak 1.495 orang (50,9%) yaitu anak usia 0-14 tahun dengan diagnosis TBC dan dalam pengobatan TBC. Mayoritas usia 5-14 tahun 760 orang (50,9%), usia 0-4 tahun 732 orang (49,1%), jenis kelamin laki-laki 763 orang (51,1%) sedangkan perempuan 731 orang (48,9%), status HIV negatif 878 orang (58,7%), status HIV positif 592 orang (39,6%), status HIV tidak diketahui 25 orang (1,7%), dan pasien menderita TB paru 1.107 orang (74,2%), sedangkan TB ekstra paru 51 orang (3,4%). Tes bakteriologis dilakukan pada anak berjumlah 894 orang (59,8%), dimana hasil bakteriologis positif sebanyak 193 orang (21,6%) sedangkan hasil bakteriologis negatif sebanyak 701 orang (78,4%). TBC bakteriologis terkonfirmasi lebih tinggi pada anak usia di atas 5 tahun yaitu 29,5%, TB paru 25,6%, dan pengobatan ulang TBC 28,6%. Mayoritas anak yang menyelesaikan pengobatan sebesar 84,2%, sementara 160 orang dinyatakan sembuh (10,7%), *lost to follow up* 22 orang (1,5%), meninggal 46 orang (3,1%), dan gagal pengobatan 8 orang (0,5%). Total pengobatan yang tidak berhasil adalah 5,1% sementara pengobatan yang berhasil adalah 94,1%. Tuberkulosis ekstra paru dikaitkan dengan pengobatan yang tidak berhasil (AOR 1,64; 95% CI: 1,02–2,62).<sup>7</sup>

Penelitian ketiga dilakukan oleh Vukugah *et al.* (2022) di Kamerun pada tahun 2018 - 2020 dengan mengidentifikasi faktor-faktor yang terkait dengan pengobatan tuberkulosis yang tidak berhasil dan faktor risiko mortalitas pada anak yang mendapatkan pengobatan TBC di Kamerun Tengah. Metode yang digunakan adalah studi kohort retrospektif. Populasi pada anak di bawah 15 tahun terdapat 610 anak mengidap penyakit TBC, di antaranya perempuan berjumlah 307 orang (50,3%) sedangkan laki-laki berjumlah 303 orang (49,7%), usia 0-4 tahun berjumlah 254 orang (41,6%), usia 5-9 tahun berjumlah 142 orang (23,3%), usia 10-14 tahun berjumlah 214 orang (35,1%), pasien TB ekstra paru berjumlah 177 orang (29,0%), pasien TB paru berjumlah 433 orang (71%), status HIV negatif berjumlah 310 orang (50,8%), status HIV positif berjumlah 153 orang (25,1%), status HIV tidak diketahui berjumlah 147 orang (24,1%), diagnosis TBC secara bakteriologis berjumlah 245 orang (40,2%), diagnosis secara klinis berjumlah 365 orang (59,8%), pasien selesai pengobatan berjumlah 351 orang (57,5%), sembuh berjumlah 137 orang (22,5%), gagal pengobatan berjumlah 4 orang (0,6%), *lost to follow up* berjumlah 25 orang (4,1%), hasil pengobatan anak yang tidak dievaluasi berjumlah 20 orang (3,3%). Berdasarkan jumlah tersebut, 73 orang meninggal (12,0%), 4 orang mengalami kegagalan pengobatan (0,6%), 25 orang tidak dapat ditindaklanjuti (4,1%), dan hasil pengobatan anak berjumlah 20 orang tidak dievaluasi (3,3%). Dalam analisis multivariat, anak-anak yang didiagnosis klinis TBC secara signifikan lebih mungkin mengalami kegagalan pengobatan TBC dibandingkan dengan anak yang didiagnosis secara bakteriologis (AOR 2,46; 95% CI, 1,55–3,91;  $p < 0,001$ ). Anak status HIV positif secara signifikan lebih mungkin mengalami hasil kegagalan pengobatan TBC dibandingkan dengan anak status HIV negatif (AOR 2,43; 95% CI, 1,55–3,80;  $p < 0,001$ ).<sup>8</sup>

Anak status HIV positif empat kali lipat lebih tinggi menyebabkan kematian dibandingkan anak status HIV negatif (AOR 4,23; 95% CI: 2,44–7,33;  $p < 0,001$ ). Diagnosis TB secara klinis dua kali lipat lebih tinggi menyebabkan kematian dibandingkan diagnosis bakteriologis (AOR 2,22; 95% CI: 1,25–3,91;  $p < 0,006$ ). Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa anak-anak yang terinfeksi TBC-HIV dan didiagnosis secara klinis, secara signifikan lebih memungkinkan memiliki hasil kegagalan pengobatan TBC dan kematian.<sup>8</sup>

Penelitian keempat dilakukan oleh Afrane *et al.* di Ghana pada tahun 2015 hingga 2019. Metode penelitian tersebut menggunakan studi analisis kohort retrospektif dengan populasi anak-anak penderita TBC berusia  $\leq 14$  tahun. Hasil pengobatan dicatat sebagai pengobatan yang berhasil dan tidak berhasil (meninggal dan *lost to follow up*). Analisis multivariat dilakukan untuk menilai faktor-faktor yang terkait dengan hasil pengobatan yang tidak berhasil. Total sampel 407 anak yang terdaftar, di antaranya pasien yang menderita TB paru 269 orang (66,1%), 138 orang dengan TB ekstra paru (33,9%), 68 orang menderita limfadenitis TB (49,3%). Tingkat koinfeksi TB dengan status HIV positif adalah 174 orang (42,8%), sedangkan pasien TB status HIV negatif 233 orang (57,2%). Tingkat keberhasilan pengobatan secara keseluruhan adalah 278 orang (68,3%), meninggal 71 orang (17,4%), dan *lost to follow up* 58 orang (14,3%). Berdasarkan analisis multivariat, anak-anak di bawah umur memiliki potensi tiga kali lebih tinggi menyebabkan kematian dibandingkan dengan anak-anak berusia 10-15 tahun (AOR: 3,39; 95% CI: 1,42-8,09;  $p=0,006$ ). Anak dengan HIV positif dua kali lebih tinggi menyebabkan kematian dibandingkan dengan anak HIV negatif (AOR: 1,89; 95% CI: 1,02-3,49;  $p=0,042$ ). Dibandingkan dengan anak-anak yang didiagnosis TBC pada tahun 2015, *lost to follow up* empat kali lebih tinggi pada anak-anak yang didiagnosis TBC pada tahun 2017 (AOR: 3,93; 95% CI: 1,26-12,21;  $p=0,018$ ) dan delapan kali lebih tinggi pada tahun 2019 (AOR: 8,34; 95% CI: 2,84-24,43;  $p<0,001$ ). Anak-anak di bawah umur, empat kali lipat lebih tinggi terjadinya *lost to follow up* dibandingkan dengan anak-anak berusia 10-15 tahun (AOR: 4,51; 95% CI: 1,63-12,50;  $p=0,004$ ). Anak-anak dengan TB ekstra paru dua kali lipat lebih tinggi terjadinya *lost to follow up* dibandingkan dengan pasien TB paru (AOR: 2,55; 95% CI: 1,25-5,21;  $p=0,010$ ). Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa keberhasilan pengobatan TBC pada populasi anak-anak, berada di bawah target nasional sebesar 85%, dengan tingkat kematian dan *lost to follow up* yang tinggi, terutama pada anak-anak yang lebih muda dan mereka yang terinfeksi HIV atau TB ekstra paru.<sup>9</sup>

Penelitian kelima dilakukan oleh Brooks *et al.* di empat fasilitas kesehatan di Pakistan pada tahun 2014 hingga 2016 pada anak usia 0-14 tahun dengan diagnosis TB klinis atau bakteriologis. Metode penelitian ini menggunakan studi kohort prospektif. Total sampel 1.404 anak berusia kurang dari 15 tahun dengan pengobatan TBC. Usia 0-4 tahun berjumlah 709 orang (50,5%), usia 5-9 tahun berjumlah 406 orang (28,9%), dan usia 10-14 tahun berjumlah 289 orang (20,6%). Jumlah perempuan sebanyak 614 orang (43,7%). Jumlah anak yang mengalami malnutrisi sebanyak 1.377 orang dan gizi buruk sebanyak 1.161 orang (84,3%). Berdasarkan jumlah keberhasilan pengobatan sebanyak 1.322 orang (94,2%), anak yang dipindahkan ke fasilitas berbeda sebanyak 14 orang (1,0%), anak mengalami hasil pengobatan yang tidak berhasil sebanyak

68 orang (4,8%): 14 meninggal (1,0%), 20 gagal pengobatan (1,4%), dan 34 *lost to follow up* (2,4%).

Berdasarkan analisis univariat dapat diidentifikasi bahwa pemeriksaan perut menunjukkan penyakit TB usus (RR = 2,42; 95% CI = 1,23-4,76) dikaitkan dengan pengobatan yang tidak berhasil, sedangkan batuk (RR = 0,30; 95% CI = 0,11-0,81), pemeriksaan dada sugestif TB (RR = 0,51; 95% CI = 0,26-0,97), dan pengobatan TBC di perdesaan (RR = 0,05; 95% CI = 0,00-0,67) dihubungkan dapat mengurangi risiko kegagalan pengobatan TBC. Berdasarkan analisis multivariat, ditemukan bahwa adanya peningkatan risiko pengobatan yang tidak berhasil pada anak demam (RR = 2,56; 95% CI = 1,02-6,44), anak dengan pemeriksaan perut yang menunjukkan TB usus (RR = 2,34; 95% CI = 1,20-4,58), dan penurunan risiko ketidakberhasilan pengobatan pada anak yang dirawat di fasilitas perdesaan (RR = 0,05; 95% CI = 0,00-0,74).<sup>10</sup>

Penelitian keenam dilakukan oleh Oliveira *et al.* di Rio de Janeiro, Brazil pada tanggal 1 Agustus 2014 hingga tanggal 1 Agustus 2016 dengan populasi anak remaja penderita TBC berusia 10-18 tahun. Metode penelitian ini menggunakan studi analisis retrospektif sedangkan populasi penelitian yang diambil adalah remaja dengan kriteria inklusi penderita TBC dengan diagnosis klinis, pasien yang memiliki diagnosis klinis dan bakteriologis, serta penderita DR-TB (*Drug Resistance Tuberculosis*). Kriteria yang dieksklusikan adalah pasien tanpa informasi mengenai hasil pengobatan TBC dan pasien yang mengidap TB ekstra paru.

Kerentanan ekstrim remaja menunjukkan karakteristik seperti tunawisma, pemencaraan, penggunaan tembakau, penggunaan obat-obatan terlarang, atau alkohol. Analisis regresi logistik digunakan untuk mengidentifikasi faktor yang berhubungan dengan keberhasilan pengobatan (sembuh/ selesai pengobatan) dan pengobatan tidak berhasil (*lost to follow up*, kematian, dan gagal pengobatan). Total remaja dengan TBC sebanyak 725 orang: hasil pengobatan sembuh sebanyak 610 orang (84,1%), *lost to follow up* sebanyak 94 orang (13%), kematian akibat TBC sebanyak 6 orang (0,8%), kematian akibat penyebab penyakit lain sebanyak 13 orang (1,8%) dan gagal pengobatan sebanyak 2 orang (0,3%). Hasil yang tidak menguntungkan dikaitkan dengan pengobatan ulang (AOR: 4,51; 95% CI: 2,23-9,17), koinfeksi TB-HIV (AOR: 10,15; 95% CI: 4,15-25,34), kerentanan ekstrim (AOR: 3,01; 95% CI: 1,70-5,33), tinggal di dua kabupaten (3,1 dan 3,3) dengan kondisi terburuk seperti jumlah penduduk yang besar dan tingkat pembunuhan dan daerah kumuh (AOR: 4,11; 95% CI: 1,79-9,46 dan AOR: 5,35; 95% CI: 2,20-13,03). Penelitian ini menggarisbawahi bahwa perlunya memperkuat identifikasi dan intervensi dini bagi remaja yang berisiko tinggi dampak buruknya, terutama bagi mereka yang tinggal di daerah kumuh.<sup>11</sup>

## PEMBAHASAN

Kegagalan pengobatan TBC dapat terjadi karena beberapa faktor di antaranya tidak patuh minum obat, pengobatan yang tidak tuntas, efek samping obat, masalah pemahaman dan persepsi, masalah sosio-demografi serta ekonomi seperti kurangnya dukungan keluarga, kesulitan mengakses fasilitas kesehatan.<sup>4,5</sup>

Berdasarkan hasil penelusuran yang telah dilakukan terdapat 6 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil tersebut menyatakan bahwa faktor risiko pasien TBC anak dengan status HIV positif dan diagnosis TBC klinis menunjukkan hubungan yang bermakna dengan kejadian kegagalan pengobatan tuberkulosis dan kematian pada anak.<sup>9</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian Ogbudebe *et al.* (2018) yang menunjukkan peningkatan hampir dua kali lipat status HIV positif yang dihubungkan dengan kegagalan pengobatan TBC (AOR 1,9; 95% CI: 1,1-3,4). Peningkatan risiko komorbiditas akibat gangguan pernapasan dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis dan tatalaksana, *missed diagnosis*, gejala tidak khas dan kematian anak dengan koinfeksi HIV. Pengobatan TB-HIV anak sulit dilakukan karena respons imun yang *immature*, imunitas sel yang buruk, perkembangan bakteri yang tidak terkontrol, dan kerusakan parenkim paru.<sup>12</sup>

Angka kematian tertinggi pada anak TBC dengan kelompok usia muda. Hasil ini sesuai dengan penelitian Siamisang *et al.* di Botswana yang menyatakan bahwa anak usia di bawah 5 tahun menunjukkan hasil pengobatan yang tidak diinginkan/ kegagalan pengobatan yang meningkat hampir dua kali lipat (OR: 1,80; 95% CI: 1,07- 3,04; p = 0,028). TBC pada anak kecil sulit untuk didiagnosis karena *paucibacillary nature* (jumlah kuman pada TB anak pada umumnya sedikit namun sudah mampu menyebabkan sakit TBC). Kesulitan diagnosis ini yang menyebabkan kesalahan diagnosis atau keterlambatan diagnosis dan pengobatan TBC tidak tepat sehingga akhirnya kegagalan pengobatan diagnosis alternatif.<sup>13</sup>

Wobudeya *et al.* di Uganda menyatakan bahwa kelompok usia 0-4 tahun angka kematian meningkat. Sebagian besar kasus terjadi di rumah sakit yang biasanya terlambat menegakkan diagnosis penyakit TBC. Kasus TBC yang tidak terdiagnosis mengakibatkan keparahan penyakit di unit kesehatan rujukan serta adanya bukti rujukan anak TBC dengan kondisi penyakit pneumonia berat.<sup>14</sup> Hal tersebut sesuai dalam Petunjuk Teknik Tatalaksana pada Anak dan Remaja (2023) bahwa anak berisiko tinggi terinfeksi penyakit TBC, terutama usia bayi dan balita. Anak yang terinfeksi TBC berisiko untuk berkembang menjadi sakit TBC berat dan dapat menyebabkan kematian atau disabilitas jangka panjang. Remaja merupakan kelompok yang rentan sakit TBC dan kebanyakan kasus dewasa infeksius dapat menularkan pada orang di sekitarnya. Diagnosis TBC pada anak tidaklah mudah, sehingga sebagian besar TBC pada anak ditegakkan secara klinis yang berpotensi menimbulkan *over-diagnosis* ataupun *under-diagnosis*.<sup>3</sup>

Hasil penelitian mengenai TB paru terkonfirmasi bakteriologis berhubungan dengan kegagalan pengobatan. Berdasarkan hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Laghari *et al.* (2019) yang menunjukkan peningkatan lima kali lipat TBC dengan BTA positif berhubungan dengan ketidakberhasilan / kegagalan pengobatan (AOR = 5,910;

95%CI = 1,64–21,29).<sup>15</sup> Pemeriksaan TBC terkonfirmasi bakteriologis di antaranya pemeriksaan spesimen biologis dengan tes cepat molekuler/TCM, pemeriksaan mikrobiologis, atau biakan. Kemenkes (2023) menyatakan bahwa hasil positif pada pemeriksaan bakteriologis merupakan konfirmasi diagnosis, tetapi hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan diagnosis TBC pada anak karena sifat pausibasiler. Walaupun pengambilan dahak pada anak tidak mudah dan hasil positif rendah, pemeriksaan bakteriologis pada anak dan remaja terduga TBC harus diupayakan, terutama di fasilitas kesehatan yang mempunyai fasilitas pengambilan spesimen dan pemeriksaan bakteriologis.<sup>3</sup>

Kasus pengobatan berulang TBC memiliki risiko empat kali lebih tinggi mengalami kegagalan pengobatan TBC (AOR: 4,51; 95% CI: 2,23–9,17).<sup>11</sup> Terdapat artikel yang menyebutkan bahwa pasien dengan kasus berulang TBC berisiko meningkat 1,48 kali lipat mengalami kegagalan pengobatan TBC. Berdasarkan hasil analisis penelitian ini diketahui bahwa karakteristik pasien berkontribusi dalam kegagalan pengobatan TBC.<sup>5,16</sup>

Analisis artikel ini memaparkan bahwa TB ekstra paru lebih tinggi 1,64 kali lipat menyebabkan ketidakberhasilan atau kegagalan pengobatan TBC (AOR 1,64; 95% CI: 1,02–2,62) dan TB ekstra paru pada anak-anak memiliki risiko 2,5 kali lebih tinggi terjadinya *lost to follow up* dibandingkan pasien dengan TB paru (AOR: 2,55; 95% CI: 1,25–5,21; p=0,010).<sup>8,9</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Khan *et al.* (2019) bahwa TB ekstra paru dengan DM memiliki risiko 1,77 kali lebih tinggi mengalami kegagalan pengobatan TBC (1,773; 95% CI:1,165–2,698; p = 0,008). Status HIV seseorang memiliki korelasi yang kuat dengan lokasi TB ekstra paru. Pasien immunosupresi berat dengan jumlah sel limfosit CD4+ rendah dan infeksi HIV lanjut dapat meningkatkan risiko terjadi TB ekstra paru dibandingkan pasien TB paru.<sup>17,18</sup>

Kerentanan ekstrim remaja tiga kali lipat lebih tinggi mengalami kegagalan pengobatan TBC (AOR: 3,01; 95% CI: 1,70–5,33).<sup>11</sup> Kerentanan remaja dapat diartikan sebagai “penyimpangan remaja” yaitu suatu tindakan atau kebiasaan yang melanggar hukum. Perilaku penyimpangan contohnya merampok, menjambret, pemakaian narkoba, dan tawuran.<sup>19,20</sup> Dalam Petunjuk Klinis Tatalaksana Tuberkulosis Anak dan Remaja (2023) menyebutkan bahwa TBC remaja memiliki tantangan berupa faktor psikososial seperti pergaulan yang luas, ketakutan akan stigma, ketidakpatuhan minum obat, gangguan belajar dan kognitif, depresi, komorbiditas seperti HIV, dan perilaku berisiko seperti merokok, konsumsi alkohol, dan penyalahgunaan obat. Hal ini menjadikan remaja memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terlambat didiagnosis dan hasil pengobatan TBC yang kurang baik.<sup>3</sup>

Ketidakpatuhan minum obat merupakan masalah yang sering dijumpai pada remaja karena remaja merasa cepat bosan, efek samping obat anti-tuberkulosis (OAT) yang mengganggu dapat memberikan pengaruh negatif terhadap kepatuhan minum obat (khususnya remaja dengan TB-HIV), dan tidak melanjutkan minum OAT pada fase lanjutan karena merasa gejala sudah membaik. Maka dari itu dukungan dari keluarga, guru dan petugas kesehatan sangat diperlukan untuk meningkatkan kepatuhan minum OAT.<sup>3</sup>

## KESIMPULAN

Dalam penelitian ini ditemukan faktor-faktor yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan tuberkulosis pada anak-anak di antaranya usia, jenis kelamin laki-laki, TB-HIV, lokasi TB ekstra paru, kerentanan remaja. Diperlukan upaya untuk mengatasi faktor risiko yang berhubungan agar dapat mengurangi dan mengatasi kegagalan pengobatan TBC dengan pendampingan pengobatan dan dukungan keluarga, melakukan skrining untuk mencegah adanya koinfeksi TBC dan HIV.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Yulia, V.E., Nugroho, G.N., Yunritati, E. Hubungan Status Gizi dengan Tuberkulosis: Systematic Review & Meta-Analisis. *PREPOTIF Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2023; 7(1):149-157.
- [2] World Health Organization . Global Tuberculosis Report 2024. 2024.
- [3] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Tatalaksana Tuberkulosis Anak dan Remaja. Jakarta; 2023.
- [4] Presiden Republik Indonesia. Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2021 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Presiden Republik Indonesia; 2021. Available online at: <https://poptbindonesia.org/wp-content/uploads/2021/08/Salinan-Perpres-Nomor-67-Tahun-2021.pdf>
- [5] Mahartati, N.M.N., Syarif, S. Faktor Risiko Kegagalan Pengobatan Tuberkulosis: Systematic Review. *MPPKI*. 2024; 7(4):899-906.
- [6] Hamid, M., Brooks, M.B., Madhani, F., Ali, H., Naseer, M.J. Risk Factors for Unsuccessful Tuberculosis Treatment Outcomes in Children. *PLOS One*. 2019; 14(9):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222776>
- [7] Ngosa, D., Lupenga, J. Childhood Tuberculosis Outcomes and Factors Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes in Selected Public Hospitals of Lusaka Zambia from 2015 to 2019. *PLOS Global Public Health*. 2024; 4(10):1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002591>
- [8] Vukugah, T.A., Akoku, D.A., Tchoupa, M.M., Lambert, E. Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes in the Centre Region of Cameroon: A Three-Year Retrospective Cohort Study. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2236110>
- [9] Afrane, A.K.A., Alhassan, Y., Ganu, V., Adusi-Poku, Y., Goka, B.Q., Kwara, A. Childhood Tuberculosis and Factors Associated with Mortality and Loss to Follow-up at a Major Paediatric Treatment Centre in Southern

- Ghana. *PAMJ*. 2022; 43(90):1-12. Available online at: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/43/90/full>
- [10] Brooks, M.B., Malik, A., Khan, S., Ahmed, J.F., Siddiqui, S., Jaswal, M., Saleem, S., Amanullah, F., Becerra, M.C., Hussain, H. Predictors of Unsuccessful Tuberculosis Treatment Outcomes in Children from a Prospective Cohort Study in Pakistan. *Journal of Global Health*. 2021; 11(04011). <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04011>
- [11] Oliveira, M.C.B., Sant'Anna, C.C., Luiz, R.R., Kritski, A.L. Unfavorable Outcomes in Tuberculosis: Multidimensional Factors among Adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(6):2492-2500. Available online at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7695073/pdf/tpmd200209.pdf>
- [12] Ogbudebe, C.L., Adepoju, V., Ekerete-Udofia, C., Abu, E., Egesemba, G., Chukwueme, N., Gidado, M. Epidemiology of Childhood Tuberculosis and Factors Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes in Tigray, Ethiopia: a Ten-year Retrospective Cross Sectional Study. *Health Services Insight*. 2018; 11:1-7. DOI: [10.1177/1178632918757490](https://doi.org/10.1177/1178632918757490)
- [13] Siamisang, K., Rankgoane-Pono, G., Madisa, T.M., Mudiayi, T.K., Tlhakanelo, J.T., Mubiri, P., Kadimo, K., Banda, F.M., Setlhare, V. Pediatric Tuberculosis Outcomes and Factors Associated with Unfavorable Treatment Outcomes in Botswana, 2008- 2019: a Retrospective Analysis. *BMC Public Health*. 2022; 22(2020):1-8. Available online at: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14477-y>
- [14] Wobudeya, E., Sekadde-Kasirye, M., Kimuli, D., Mugabe, F., Lukoye, D. Trend and Outcome of Notified Children with Tuberculosis during 2011-2015 in Kampala, Uganda. *BMC Public Health*. 2017; 17(963):1-8. Available online at: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4988-y>
- [15] Laghari, M., Sulaiman, S.A.S., Khan, A.H., Memon, N. A Prospective Study of Socio- Demographic, Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Children with Tuberculosis in Sindh, Pakistan. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(82):1-11. Available online at: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3702-3>
- [16] Teferi, M.Y., El-Khatib, Z., Boltana, M.T., Andualem, A.T., Asamoah, B.O., Biru, M., Adane, H.T. Tuberculosis Treatment Outcome and Predictors in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Internasional Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(20):1-15. Available online at: <https://doi.org/10.3390/ijerph182010678>
- [17] Khan, A.H., Sulaiman, S.A.S., Laghari, M., Hassali, M.A., Muttalif, A.R., Bhatti, Z., Ming, L.C., Talpur, B.A. Treatment Outcomes and Risk Factors of Extra-Pulmonary Tuberculosis in Patients with Co-Morbidities. *BMC infectious Disease*. 2019;19(691):1-14. Available online at <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4312-9>
- [18] Kingkaew, N., Sangtong, B., Amnuaiphon, W., Jongpaibulpatana, J., Mankatittham, W., Akksilp, S., Sirinak, C., Nateniyom, S., Burapat, C., Kittikraisak, W., Mongkongdee, P., Varma, J.K. HIV-Associated Extrapulmonary Tuberculosis in Thailand: Epidemiology and Risk Factors for Death. *Internasional Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(6):722-729. DOI: [10.1016/j.ijid.2008.11.013](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.11.013)
- [19] Seroan, K.M., Yauri, I., Warouw, H.J. 2020. Hubungan Perkembangan Psikososial dengan Penyimpangan Prilaku Remaja di SMA Negeri 1 Motoling. *Skripsi*. Manado: Universitas Katolik De La Salle. Available online at: <https://repo.unikadelasalle.ac.id/1480/>
- [20] Su'ud, S. Remaja dan Prilaku Menyimpang (Studi Kasus pada Masyarakat Boepinang, Bombana. *SELAMI IPS*. 2011; 34(1):34-43. Available online at: <https://media.neliti.com/media/publications/221401-remaja-dan-perilaku-menyimpang-studi-kas.pdf>