

TATALAKSANA INFEKSI TB LATEN

Ilham^{1*}, Russilawati², Dessy Mizarti³

^{1,2,3}Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas,
RSUP Dr. M. Djamil, Padang

*Email korespondensi: ilh_am200@hotmail.com¹

Submitted: 09-11-2021, Reviewer: 28-01-2022, Accepted: 31-01-2022

ABSTRACT

Global TB Report reported 7,1 millions people newly diagnosed TB worldwide in 2019. WHO reported in 2016, tuberculosis cases became a quarter of the world population through the Tuberculin Test and IGRA survey (1.7 billion people). Mostly were asymptomatic, although they still had the risk of reactivation and becoming infectious. Only 5-10% of the total TB cases develop into active TB, the remaining 90-95% become LTBI about 7- 10% patient with LTBI wil had reactivation and became active TB.. Management LTBI include in end TB strategy to become Zero TB in 2050. A substantial proportion of the global LTBI reservoir is located in Asia, with the highest LTBI prevalence rate of about 31% found in Southeast Asia, and 28% in the Western Pacific region, compared to 11%–22% in the other regions of the world. ACHA (The American College Health Association) states LTBI can be diagnosed and LTBI therapy is provided if the tuberculin test results are positive and confirmed by normal chest X-ray. The updated treatment guideline by CDC and NTCA recommended the treatment regimen that comprise three preferred regimens (INH and RPT weekly for 3 months, Rifampisin 3-4 months and INH and Rifampisin 3-4 months and 2 alternative regimens (INH for 6 months and 9 months). Before starting the treatment for LTBI make sure tha patients does not have active TB.

Keywords : *TB latent , tuberculin test , IGRA, tmangement LTBI*

ABSTRAK

*Global TB Report melaporkan 7,1 juta kasus TB baru secara global pada tahun 2019. WHO melaporkan pada tahun 2016, seperempat penduduk dunia (1,7 milyar orang) telah terinfeksi *M.TB* melalui uji tuberculin dan pemeriksaan IGRA. Sebagian besar tidak bergejala, namun tetap memiliki risiko mengalami reaktivasi dan menjadi infeksius. Sekitar 90-95% orang terinfeksi *M.TB* akan menjadi infeksi TB laten (ITBL), sisanya 5-10% akan berkembang menjadi TB aktif. Sekitar 7-10 %. ITBL akan terjadi reaktifasi menjadi TB aktif. Penatalaksanaan ITBL merupakan suatu upaya untuk mencapai *Zero TB* pada tahun 2050. Secara global Asia memiliki proporsi ITBL yang tinggi, prevalensi tertinggi di Asia Tenggara sebesar 31% dan kawasan Pasifik Barat sebesar 28%, dibandingkan dengandikawasan dunia lainnya. ACHA (The American College Health Association) menyebutkan ITBL dapat didiagnosis dan diterapi jika hasil tes tuberkulin positif dan Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) yang dikonfirmasi dengan hasil rontgen thoraks yang normal. Center of Disease Control (CDC) tahun 2020 merekomendasikan tiga regimen pengobatan pilihan (INH dan RPT sekali seminggu selama 3 bulan, Rifampisin 3-4 bulan dan INH dan Rifampisin selam 3-4 bulan) dan 2 alternatif pengobatan (INH selama 6 bulan dan INH selama 9 bulan). Sebelum pemberian terapi ITBL harus dipastikan terlebih dahulu pasien tidak menderita TB aktif.*

Kata kunci: *TB laten, uji tuberculin, IGRA, tatalaksana ITBL*

PENDAHULUAN

Global TB Report melaporkan 7,1 juta kasus TB yang terdiagnosis secara global pada 2019, angka ini meningkat dibanding tahun 2018 sebesar 7 juta kasus dan 6,4 juta kasus pada 2017. Peningkatan kasus TB secara global sejak tahun 2013 didominasi oleh peningkatan insiden kasus baru di India dan Indonesia. India dan Indonesia menduduki peringkat pertama dan kedua insiden TB tertinggi didunia. Peningkatan insiden TB di India pada tahun 2019 meningkat sebesar 74 % (2,2 juta) dibandingkan tahun 2013 (1,2 juta), sedangkan di Indonesia peningkatan kasus TB pada tahun 2019 sebesar 69% (562.049 kasus) dibandingkan tahun 2013 sebesar 331.703 kasus (WHO, 2020).

Seperempat dari populasi dunia atau sekitar 1,7 miliar orang diperkirakan terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* berdasarkan dari uji tuberkulin dan *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA). Salah satu tantangan TB adalah bahwa patogen bertahan pada banyak individu yang terinfeksi dalam keadaan laten selama bertahun-tahun dan dapat diaktifkan kembali untuk menyebabkan penyakit. Risiko berkembang menjadi penyakit TB setelah infeksi paling tinggi segera setelah infeksi awal dan meningkat secara dramatis untuk orang dengan koinfeksi HIV/AIDS atau kondisi penurunan kekebalan lainnya.(Bloom et al., 2017) Rata-rata orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala dan diklasifikasikan menjadi infeksi tuberkulosis laten (ITBL). Risiko reaktivasi mencapai 5-10% dengan mayoritas menjadi TB aktif 5 tahun setelah terinfeksi kuman TB selama masa hidupnya, sisanya 90-95% menjadi ITBL. Risiko lebih tinggi dapat terjadi pada individu immunocompromised, seperti pada individu dengan human immunodeficiency virus (HIV), penderita diabetes, penyakit coronavirus, bayi, dan anak kecil (berusia <5 tahun) (Gong & Wu, 2021). Mereka yang

berisiko tinggi untuk terjadi reaktivasi berdasarkan ISTC (2014), anak usia dibawah 5 tahun dan pasien yang memiliki kontak dengan dengan pasien TB, maka akan diberikan pengobatan TB laten. Penatalaksanaan ITBL untuk mencegah terjadinya TB aktif merupakan salah satu upaya untuk mencapai *Zero TB* pada akhir 2050 (Redfield et al., 2020). Tingkat reaktivasi TB dapat dikurangi secara substansial hingga 90%, jika pasien LTBI mengambil terapi pencegahan (Kiazyk & Ball, 2017). Indikasi utama untuk terapi LTBI adalah infeksi baru-baru ini atau adanya faktor lain untuk peningkatan risiko reaktivasi TB seperti disebutkan di atas. Rejimen pengobatan standar adalah sembilan bulan isoniazid (INH9) yang diberikan sendiri setiap hari, karena lamanya pengobatan, dan efek samping terkait hepatotoksisitas, kepatuhan adalah masalah utama yang mempengaruhi penyelesaian terapi. (Menzies et al., 2014).

Diagnosis yang andal dan pengobatan yang berhasil pada individu dengan LTBI merupakan masalah terpenting dalam pengendalian TB karena pada akhirnya dapat berkembang menjadi bentuk aktif TB.(Carranza et al., 2020)

METODOLOGI PENELITIAN

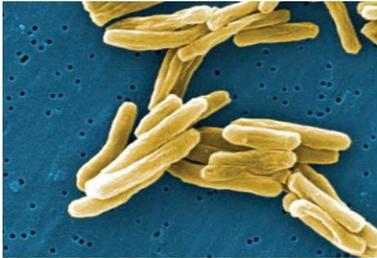
Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah tinjauan pada berbagai literatur. Pencarian literatur dilakukan terhadap literatur baik internasional maupun nasional yang membahas tatalaksana tuberkulosis laten. Diperoleh 20 literatur yang dianggap relevan dari tahun 2011 sampai 2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

DEFINISI

Infeksi tuberkulosis laten adalah keadaan dimana seseorang terinfeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* namun tidak

menimbulkan tanda dan gejala klinis TB aktif intra maupun ekstra paru seperti tulang, ginjal, mata, jantung, dan hati (Getahun et al, 2015). Namun, jika dilakukan pemeriksaan antibodi terhadap *Mycobacterium tuberculosis* melalui uji tuberculin atau *interferon* didapatkan hasil yang positif.



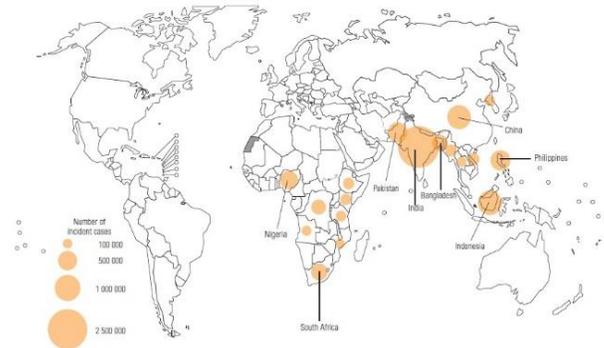
Gambar 1. *M. Tuberculosis*⁶

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri aerobik berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 mm dan panjang 1 – 4 mm. Dinding *Mycobacterium tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%). Penyusun utama dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* ialah asam mikolat, lilin kompleks (*Complex-Waxes*), trehalosa dimikolat (*Cord Factor*) dan *Mycobacterial Sulfolipids* yang berperan dalam virulensi (Getahun et al., 2015).

EPIDEMIOLOGI

Tuberkulosis (TB) merupakan satu dari 10 penyebab kematian dengan penyebab utama agen infeksius di dunia. Berdasarkan *Global TB Report* tahun 2019 terdapat 1,4 juta kematian yang disebabkan oleh TB, termasuk 208.000 diantaranya penderita HIV. Jumlah TB di Indonesia sebanyak 562.049 kasus pada tahun 2019. Hal ini menyebabkan Indonesia menempati peringkat kedua dari delapan negara di dunia dengan insiden kasus TB yang tinggi kasus setelah India, diikuti China, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika

Selatan. Kedelapan negara tersebut mewakili duapertiga total populasi TB di dunia (WHO, 2020).



Gambar 2. Insiden TB tahun 2019, di negara-negara dengan insiden diatas 100.000 kasus (WHO, 2020)

Sebesar 90-95 % dari total orang yang terinfeksi *M.TB* menjadi TB laten dan berisiko untuk terjadi reaktivasi khususnya pada populasi yang berisiko tinggi. *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES) melaporkan prevalensi infeksi TB laten di Amerika Serikat sekitar 4,4% berdasarkan uji tuberkulin dan 4,8% berdasarkan IGRA pada tahun 2011-2012 (Mancuso et al., 2016). Studi potong lintang di Johannesburg, Afrika Selatan tahun 2016 mendapatkan angka prevalensi infeksi TB laten sebesar 34,3% berdasarkan hasil uji tuberkulin. Studi ini menyebutkan angka infeksi TB laten yang lebih tinggi pada pria (33,3%) dibanding wanita (31,8%) serta pada penderita HIV (38,1%) (Ncayiyana et al., 2016). Houben dan Dodd pada tahun 2016 melaporkan secara global Asia memiliki proporsi ITBL yang tinggi, prevalensi tertinggi di Asia Tenggara sebesar 31% dan kawasan Pasifik Barat sebesar 28%, dibandingkan dengan 11-22% dikawasan dunia lainnya (Paton et al., 2019). WHO tahun 2018 melaporkan presentase pasien HIV yang mendapat terapi pencegahan untuk infeksi TB laten di kawasan Asia; Kamboja 21%, India 10%, Indonesia 16%, Myanmar 17%, Filipina 57% dan Vietnam 31%.

Erawati dkk tahun 2019 melaporkan studi potong lintang terhadap 200 petugas kesehatan yang merawat pasien TB paru di Semarang menunjukkan angka prevalensi infeksi TB laten sebesar 23,6% dari hasil pemeriksaan IGRA (Erawati et al., 2020).

FAKTOR RESIKO

Identifikasi risiko ITBL menjadi penyakit TB dikelompokkan menjadi dua yaitu orang yang mempunyai risiko paparan terhadap pasien dan orang dengan kondisi klinis atau faktor lain yang berhubungan dengan peningkatan risiko progresi ITBL menjadi penyakit TB (Lyadova, 2012).

Orang dengan risiko paparan meliputi orang yang diketahui memiliki kontak erat dengan pasien TB aktif atau suspek TB, berpindah tempat dari daerah endemik TB, orang yang bekerja atau tinggal di fasilitas atau institusi dengan risiko tinggi TB, seperti rumah sakit yang melayani pasien TB, tunawisma, rumah perawatan, atau tempat tinggal pasien infeksi HIV/AIDS, orang yang bertempat tinggal yang sulit di jangkau oleh matahari dimana sinar matahari berfungsi untuk mengeliminasi bakteri, bayi, anak-anak, dewasa yang mempunyai system imun rendah sehingga mudah terinfeksi bakteri merupakan faktor resiko terinfeksi nya *M.tuberculosis* (Lyadova, 2012).

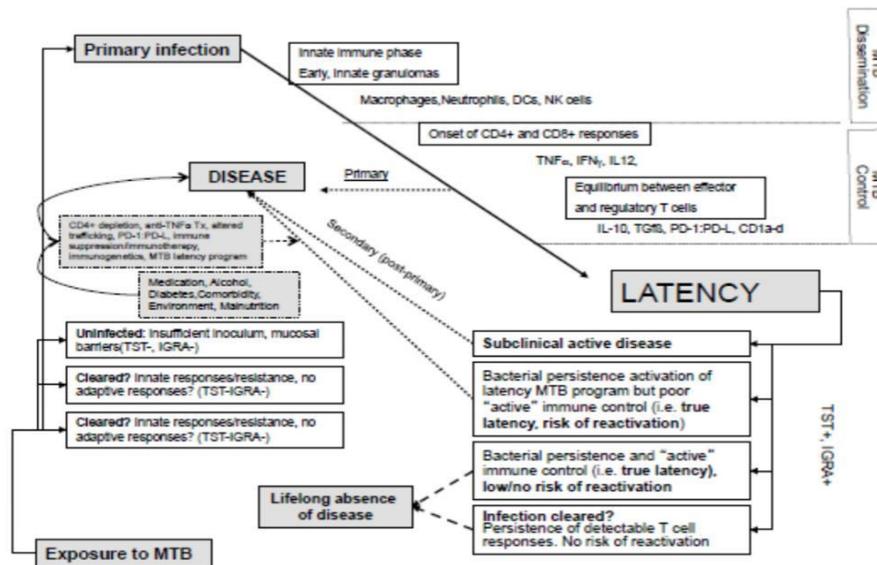
Terdapat juga faktor resiko bagi seseorang dengan infeksi TB laten yang akan berisiko menjadi TB aktif seperti pada pasien HIV, bayi atau anak-anak dengan usia <5 tahun, pasien yang mendapatkan imunoterapi, individu dengan riwayat terinfeksi tuberkulosis pada 2 tahun terakhir, individu yang tidak mendapatkan pengobatan TB tetapi foto toraks terdapat fibrotik, pasien DM, silikosis, gagal ginjal kronik/hemodialisis, gastrektomi, jejunoileal bypass, transplantasi organ, leukimia, limfoma, penderita dengan berat badan di bawah 90% berat badan ideal, tunawisma,

perokok, dan penyalahgunaan obat suntik. Proses berkembangnya ITBL menjadi TB aktif dinamakan proses reaktivasi, dimana kuman TB tidak lagi dalam fase dorman (Lyadova, 2012).

IMUNOPATOGENESIS

Terdapat 2 tahap respon yang terjadi apabila tubuh terinfeksi oleh kuman *M. tuberculosis* yaitu respon imun bawaan dan respons imun adaptif. Imun bawaan pada infeksi TB terjadi saat bakteri terlekat pada reseptor CR3, MMR, TLR, NOD2, *scavenger receptor* dan DC-SIGN akan mengaktifkan *Macrophage Signaling Pathway* yang akan menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, kemokin dan molekul antimikrobia. Sel PMN akan menjalankan tugasnya dengan cara mengenali antigen dan akan mengeluarkan secret antimikroba untuk membunuh bakteri. Respon imun adaptif meliputi pengenalan terhadap sel T CD4 dimana sel T akan memproduksi sitokin efektor INF- γ yang akan mengaktifkan makrofag dan akhirnya TNF- α akan mengeliminasi mikobakteria (Denkinger et al, 2011).

Secara imunopatogenesis, setelah terinhalasi di paru, kuman TB mempunyai beberapa kemungkinan. Menurut Bozzano et al (2014), kemungkinan pertama, respon imun awal penjamu secara efektif membunuh semua kuman TB, sehingga TB tidak terjadi infeksi. Kedua, segera setelah infeksi terjadi multiplikasi, pertumbuhan kuman TB dan muncul manifestasi klinis, yang dikenal sebagai TB primer. Ketiga, kuman TB dalam keadaan dorman, terjadi infeksi laten (ITBL) dengan uji tuberkulin positif sebagai satu-satunya manifestasi. Keempat, kuman TB laten pada suatu saat dapat menjadi aktif ketika terjadi penurunan imunitas tubuh. Imunopatogenesis TB laten dapat dilihat pada gambar berikut ini (Bozzano et al., 2014):



Gambar 3. Diagram klinis dan regulasi imun berdasarkan pajanan *M. Tuberculosis*

ALUR DIAGNOSIS ITBL

Diagnosis ITBL tidak dilakukan secara rutin kecuali untuk individu beresiko. Diagnosis ITBL juga harus menyingkirkan TB aktif untuk menghindari pemberian terapi yang salah. Alur prosedur diagnosis seperti pada algoritme di bawah ini (WHO, 2018):

1. Setiap individu beresiko ITBL dilakukan evaluasi gejala dan tanda TB
2. Bila didapatkan gejala atau tanda TB harus dievaluasi diagnosis TB aktif atau penyakit respirasi lain
3. Bila tidak didapatkan tanda dan gejala TB maka lakukan pemeriksaan untuk ITBL baik uji tuberkulin atau pun IGRA
4. Bila hasil pemeriksaan uji tuberkulin atau IGRA positif singkirkan kemungkinan TB aktif dengan foto toraks, bila abnormal lakukan pemeriksaan untuk penyakit TB. Bila foto toraks normal ditetapkan sebagai ITBL dan bila termasuk kelompok resiko yang sesuai, maka dapat diberikan pengobatan profilaksis.



Gambar 4. Alur diagnosis TB laten

UJI TUBERKULIN

Uji tuberkulin merupakan pengukuran imunitas seluler *Delayed Type Hypersensitivity* (DTH) terhadap *Purified Protein Derivate* (PPD) *tuberculin* yang merupakan antigen berbagai mikrobakteria termasuk *M. tb*, BCG *tb*, BCG *M. bovis* dan berbagai mikobakteria di lingkungan. Hal ini menyebabkan uji tuberkulin rendah spesifisitasnya di daerah yang vaksinasi BCGnya tinggi. Uji tuberkulin dilakukan dengan menyuntikkan intradermal 0,1 ml

PPD 5 TU. Selanjutnya pembacaan hasil uji tuberkulin dilakukan dalam 48-72 jam oleh tenaga kesehatan terlatih (CDC, 2020).

Hasil tes tuberkulin negatif dapat diartikan sebagai seseorang tersebut tidak terinfeksi dengan basil TB. Selain itu dapat juga karena terjadi pada saat kurang dari 10 minggu sebelum imunologi seseorang terhadap basil TB terbentuk. Jika terjadi hasil yang negative maka tes tuberkulin dapat diulang 3 bulan setelah suntikan pertama. Hasil tes tuberkulin yang positif dapat diartikan sebagai orang tersebut sedang terinfeksi basil TB. Menurut *guideline ACHA (The American College Helath Association)* tahun 2020 menyebutkan jika hasil tes tuberkulin positif maka harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan foto thoraks dan pemeriksaan dahak. Jika hasil foto thoraks normal dilakukan pemberian terapi TB laten, tetapi jika hasil foto thoraks terjadi kelainan dan menunjukkan kearah TB maka dimasukkan kedalam TB paru aktif.

Menurut ACHA (2014) reaksi hipersensitifitas tipe lambat terhadap tuberkulin PPD juga mengindikasikan adanya infeksi berbagai *non tuberculosis mycobacteria* atau vaksinasi *Bacille Calmette-Guerin* (BCG). Hal ini merupakan penyebab positif palsu pada tes kulit tuberkulin. Reaksi positif yang ditimbulkan oleh vaksinasi BCG dapat beberapa tahun tetapi biasanya reaksi lebih lemah dan sering berdiameter kurang dari 10 mm.

Interpretasi uji tuberkulin pada individu dengan riwayat vaksin BCG sama dengan individu yang tidak divaksin karena reaksi silang oleh BCG akan berkurang sesuai waktu. Penilaian uji tuberkulin dilakukan dengan mengukur berapa millimeter indurasi bukan dengan menulis positif atau negatif kemerahan atau reaksi di kulit lainnya. Interpretasi positif untuk uji tuberkulin pada kelompok-kelompok pasien tertentu dapat dilihat dalam tabel di bawah (Redfield et al., 2020):

Tabel 1. Interpretasi Uji Tuberkulin

Hasil uji tuberkulin positif	Kelompok pasien
Indurasi >5mm	Pasien HIV Kontak dengan TB aktif yang infeksius (BTA +) dalam waktu dekat Pasien dengan gambaran foto toraks fibrosis disertai riwayat TB sebelumnya Pasien yang menjalani transplantasi organ dan imunokompromais
Indurasi > 10 mm	Pasien dari negara endemik TB dalam 5 tahun terakhir Pengguna narkoba suntik Individu atau pekerja di tempat dengan kepadatan tinggi Pekerja lab mikrobiologi Pasien dengan risiko tinggi menjadi TB aktif (DM, malnutrisi) Anak < 5 tahun Anak yang kontak dengan individu berisiko TB
Indurasi > 15 mm	Individu dengan risiko rendah terinfeksi TB

INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAYS (IGRA)

Pemeriksaan IGRA digunakan untuk menentukan ITBL dengan mengukur respons imun terhadap protein TB dalam darah. Spesimen dicampur dengan peptide untuk menstimulasi antigen dari *M.tuberculosis* kemudian dibandingkan dengan kontrol. Pada orang yang terinfeksi TB, leukosit akan mengenali antigen yang terstimulasi sehingga mengeluarkan IFN gamma. Hasil IFGRA diketahui berdasarkan jumlah IFN gamma yang dikeluarkan (Getahun et al., 2015). Kelebihan dan kekurangan dalam penggunaan pemeriksaan dengan metode IGRA dilihat dalam Tabel. 2 berikut (WHO, 2011):

Tabel 2. Keuntungan dan Keterbatasan Pemeriksaan IGRA

Pemeriksaan IGRA	
Keuntungan	Keterbatasan
Alat diagnosis ITLB	Darah harus diproses dalam 8-30 jam setelah diambil
Uji spesifik terhadap <i>M.tuberculosis</i> reactive t-cells	Belum banyak data tentang IGRA pada anak dibawah 5 tahun, pasien bekas TB, orang yang pernah dilakukan pemeriksaan IGRA
Tidak dipengaruhi vaksin BCG	
Lebih jarang dipengaruhi oleh infeksi <i>non tuberculosis mycobacterium</i> (ntm)	
Hanya membutuhkan 1x kunjungan	
Tidak menyebabkan fenomena booster	
Hasil interpretasi tidak dipengaruhi persepsi petugas Kesehatan	
Hasil didapatkan dalam 24 jam	

Pemeriksaan IGRA menggunakan *Purified Antigens M.tuberculosis* untuk menstimulasi limfosit darah perifer memproduksi IFN gamma . Interpretasi hasil pemeriksaan IGRA Quantiferon (QFT) berdasarkan jumlah IFN gamma yang dikeluarkan menggunakan ELISA. Pada T-SPOT TB menghitung jumlah sel yang mengeluarkan IFN gamma menggunakan ELISPOT (Nienhaus et al., 2008).

Dalam diagnosis ITBL beberapa hal khusus perlu diperhatikan untuk menentukan jenis pemeriksaan, interpretasi hasil pemeriksaan dan pengobatan ITBL, meliputi (Paton et al., 2019):

1. Vaksinasi BCG pada Negara endemik TB
BCG akan menimbulkan reaksi silang terhadap uji tuberkulin tetapi seiring jarak reaksi ini akan hilang. Uji tuberkulin yang diulang akan memperlama reaktivasi uji tuberkulin

pada orang yang mendapat vaksinasi BCG sehingga interpretasi uji tuberkulin pada orang yang mendapat vaksinasi BCG harus mempertimbangkan faktor resiko infeksi TB. Pemeriksaan IGRA menggunakan antigen *M.tuberculosis* spesifik sehingga tidak menimbulkan reaksi silang dengan BCG dan tidak menimbulkan reaksi positif palsu pada pasien yang mendapat vaksinasi BCG.

2. Infeksi HIV

Setiap penderita HIV harus segera diperiksa ITBL baik dengan uji tuberkulin maupun IGRA. Hasil negatif tidak selalu ada resiko ITBL karena tergantung kondisi imunitas pasien saat pemeriksaan dilakukan sehingga pemeriksaan uji tuberkulin maupun IGRA perlu dilakukan rutin setiap tahun bila hasil awal negatif. Pemeriksaan ulang juga perlu dilakukan setelah pasien mendapat ARV bila hasil sebelumnya negatif, karena kondisi imunitas pasien HIV akan membaik setelah pemberian ARV sehingga respons imun terhadap TB juga membaik.

3. Fenomena Booster

Hasil pemeriksaan uji tuberkulin dapat negatif pada individu yang terinfeksi karena waktu infeksi sudah sangat lama, tetapi pemeriksaan uji tuberkulin akan menstimulasi reaksi terhadap uji tuberkulin sehingga hasil pemeriksaan uji tuberkulin berikutnya akan positif yang disebut sebagai fenomena booster. Kondisi seperti ini perlu digunakan metode 2 tahap, yaitu bila hasil uji tuberkulin pertama negatif, uji tuberkulin harus diulangi etelah 1-3 minggu. Jika hasil uji tuberkulin kedua positif maka interpretasi hasil uji tuberkulin adalah positif atau ITBL dan dilakukan tata

laksana yang sesuai. Bila kedua hasil negatif maka interpretasi uji tuberkulin adalah negatif.

4. Kontak dengan pasien TB

Individu yang kontak dengan pasien TB aktif yang menular (BTA positif) dengan hasil pemeriksaan awal negatif harus diulang pemeriksaan 8-10 minggu setelah kontak terakhir. Hal ini dilakukan untuk mendeteksi infeksi karena saat uji sebelumnya belum terdeteksi. Pada anak <5 tahun dan individu imunokompromais yang kontak dengan penderita TB yang menular, dengan hasil pemeriksaan IGRA atau uji tuberkulin negatif harus dilakukan pemeriksaan foto toraks. Bila hasil foto toraks normal maka berikan obat untuk ITBL dan lakukan pemeriksaan ITBL 8-10 minggu setelah kontak. Jika hasil pemeriksaan kedua adalah positif maka pengobatan ITBL dilanjutkan. Bila hasil pemeriksaan negatif pengobatan dapat dihentikan.

5. Kehamilan

Uji tuberkulin aman dan dapat digunakan untuk perempuan hamil, tetapi lakukan hanya bila pasien memiliki resiko menderita ITBL atau ada kemungkinan ITBL menjadi TB aktif. Bila hasil positif pasien harus menjalani pemeriksaan foto toraks dengan pengaman (apron) dan pemeriksaan mikrobiologi lain untuk membuktikan bukan TB aktif.

Pada diagnosis ITBL, sebelum pemberian pengobatan perlu dipastikan pasien bukan TB aktif, beberapa pemeriksaan berikut harus dilakukan (Redfield et al., 2020) (Weyer et al., 2011):

1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik

Dapatkan riwayat ITBL ataupun TB aktif dan pengobatan sebelumnya, riwayat hasil pemeriksaan TB sebelumnya disertai data tertulis,

gejala dan tanda TB, kontak dengan penderita TB terutama TB yang menular serta faktor resiko TB karena faktor lingkungan maupun komorbid. Pemeriksaan fisik dilakukan sebagai salah satu pemeriksaan rutin.

2. Foto toraks

Foto toraks akan membedakan ITBL dan TB paru aktif, sehingga menjadi bagian dalam diagnosis ITBL pada semua pasien dengan hasil uji tuberkulin atau IGRA positif. Foto toraks juga dilakukan pada pasien anak dan imunokompromais dengan hasil uji tuberkulin atau IGRA negatif yang kontak dengan pasien TB aktif yang menular.

3. Sputum mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi sputum juga harus dilakukan pada semua pasien dengan hasil uji tuberkulin atau IGRA positif dan atau foto toraks abnormal dan atau ada gejala TB.

TATALAKSANA ITBL

Identifikasi Populasi Beresiko untuk Pemeriksaan dan Tata Laksana ITBL

Untuk negara berpendapatan tinggi dan sedang, uji sistematik dan pengobatan ITBL sebaiknya dilakukan pada pasien HIV, dewasa dan anak yang kontak dengan kasus TB paru, pasien dengan pengobatan anti-TNF, pasien dengan dialysis, pasien penerima transplantasi organ, pasien silicosis. Uji sistematik dan pengobatan ITBL dipertimbangkan pada warga binaan petugas Kesehatan, tuna wisma, pengguna narkotika suntik. Uji sistematik dan pengobatan ITBL tidak direkomendasikan untuk pasien dengan diabetes mellitus, perokok, malnutrisi. Untuk negara berpendapatan rendah atau sedang atau sumber daya terbatas, uji sistematik dan pengobatan ITBL dilakukan pada pasien dengan HIV, anak <5 tahun yang kontak dengan pasien TB, setelah dilakukan pemeriksaan klinis dengan cermat tidak

terbukti TB aktif (rekomendasi kuat, kualitas bukti tinggi) (Paton et al., 2019).

Pilihan Pengobatan ITBL

Penelitian WHO menunjukkan hasil pengobatan ITBL yang tidak berbeda antara INH 6 bulan atau 9 bulan, dibandingkan dengan regimen RPT dan INH selama 3 bulan.

Dosis obat dalam penatalaksanaan ITBL dilihat pada tabel berikut (WHO, 2018):

Tabel 3. Dosis Obat Penatalaksanaan ITBL

Obat	Lama	Dosis	Frekuensi	Dosis total
Isoniazid (INH)	9 bulan	Dewasa : 5 mg/kg	Tiap hari	270
		Anak 10-20 mg/kg		
		Dosis maks : 300 mg		
Isoniazid (INH)	6 bulan	Dewasa: 15 mg/kg	2x/minggu	76
		Anak: 20-40 mg/kg		
		Dosis maks: 900 mg		
Isoniazid (INH)	3 bulan	Dewasa : 5 mg/kg	Tiap hari	180
		Anak: tidak direkomendasikan		
		Dosis maks: 900 mg		
Isoniazid (INH) dan Rifapentine (RPT)	3 bulan	Dewasa : 15 mg/kg	2x/minggu	
		Anak: tidak direkomendasikan		
		Dewasa dan anak usia \geq 12 tahun:		
		<ul style="list-style-type: none"> • INH: dapat dibulatkan sampai dengan hamper 50 mg atau 100 mg, maks 900 mg: 15 mg/kg • RPT: <ul style="list-style-type: none"> -10.0-14.0 kg: 300 mg -14.1-25.0 kg: 450 mg -25.1-32.0 kg: 750 mg - \geq50.0 kg: maks 900 mg 		

Rifampisin (R)	Dewasa: 10 mg/kg	Tiap hari	120
	Dosis maksimal: 600 mg		

WHO tidak menetapkan regimen yang digunakan karena terdapat persamaan hasil pengobatan INH-R selama 3-4 bulan dan Rifampisin selama 3-4 bulan sebagai pilihan alternatif terhadap INH selama 6 bulan. Berdasarkan hal di atas dan kondisi di Indonesia dengan beban TB yang tinggi serta ketersediaan obat maka direkomendasikan terapi yang diberikan untuk ITBL adalah INH selama 6 bulan (WHO, 2018).

Berbeda dengan WHO regimen pengobatan yang direkomendasikan CDC dan NTCA (*National Tuberculosis Control Association*) tahun 2020 tatalaksana ITBL mencakup tiga regimen pengobatan pilihan dan dua alternatif pengobatan. Regimen berbasis *rifampicin*, termasuk sekali seminggu isoniazid plus rifapentin dalam 3 bulan, rifampisin harian selama 4 bulan, dan isoniazid ditambah rifampisin harian selama 3 bulan adalah regimen yang direkomendasikan karena efektivitas, keamanan, dan tingkat penyelesaian pengobatan yang tinggi. Regimen isoniazid harian selama 6 atau 9 bulan adalah regimen alternatif yang direkomendasikan, meskipun berkhasiat obat-obatan tersebut memiliki risiko toksisitas yang lebih tinggi dan tingkat penyelesaian pengobatan yang lebih rendah sehingga menurunkan efektivitas pengobatan (ISTC, 2014).

Isoniazid (INH) dan Rifapentin (RPT) sekali seminggu selama 3 bulan

Regimen isoniazid dan rifapentin sekali seminggu selama 3 bulan adalah regimen pilihan yang dianjurkan untuk orang dewasa dan anak-anak berusia >2 tahun, termasuk orang HIV-positif (jika interaksi obat memungkinkan). Regimen ini memiliki efektivitas yang setara dan efek toksik lebih rendah daripada regimen standar isoniazid harian selama 9 bulan pada orang dewasa dan

anak-anak berusia >2 tahun (Redfield et al., 2020). Tingkat penyelesaian pengobatan lebih tinggi dengan karena pemberian selama 3 bulan. Studi uji klinis pemberian 3HP yang mencakup anak-anak berusia 2-17 tahun, menunjukkan bahwa 3HP dapat ditoleransi dengan baik dan seefektif pemberian 9 bulan isoniazid harian (9H) untuk mencegah TB. Uji coba juga melaporkan bahwa penggunaan 3HP aman dan memiliki tingkat penyelesaian pengobatan yang lebih tinggi daripada 9H tetapi data keamanan dan farmakokinetik rifapentin pada anak usia <2 tahun tidak tersedia (CDC, 2018).

Pada orang HIV-negatif pemberian 3 bulan isoniazid dan rifapentin dikaitkan dengan efek hepatotoksitas yang lebih rendah dari isoniazid selama 9 bulan, meskipun lebih banyak penghentian karena efek samping. Pada orang HIV-positif, tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan pada perbandingan isoniazid dan rifapentin dengan isoniazid 6 atau 9 bulan. Studi pemberian 3HP pada orang dengan infeksi HIV, termasuk AIDS mengkonfirmasi tidak hanya keefektifan 3HP pada orang dengan infeksi HIV yang tidak memakai terapi antiretroviral, tetapi juga menunjukkan tidak adanya interaksi obat yang bermakna secara klinis antara rifapentin sekali seminggu dan efavirenz atau raltegravir pada orang dengan infeksi HIV yang diobati dengan obat antiretroviral tersebut (WHO, 2011).

Kerugian dari regimen ini antara lain pengobatan dengan minum banyak pil secara bersamaan (10 pil sekali seminggu dibandingkan dengan dua atau tiga pil setiap hari untuk regimen lain), dan hubungan dengan reaksi obat sistemik serta sindrom mirip influenza yang dapat mencakup sinkop dan hipotensi. Reaksi obat sistemik biasanya ringan, tidak ada kematian yang dilaporkan. Potensi interaksi obat dan resistensi obat yang didapat jika penyakit TB tidak disingkirkan (Redfield et al., 2020).

Rifampisin 3-4 bulan

Regimen rifampisin harian selama 3-4 bulan adalah pengobatan pilihan yang dianjurkan untuk orang dewasa HIV-negatif dan anak-anak dari segala usia. (Tidak ada bukti yang tersedia untuk efektivitas pada orang HIV-positif.) Efektivitas regimen ini secara klinis setara dengan dan kurang toksik dibandingkan regimen standar isoniazid harian 9 bulan pada orang dewasa dan anak-anak. Empat bulan rifampisin harian memiliki efektivitas dalam mencegah penyakit TB dibandingkan dengan 9 bulan isoniazid harian, serta tingkat penghentian pengobatan yang lebih rendah karena efek samping, tingkat hepatotoksitas yang lebih rendah, dan tingkat penyelesaian pengobatan yang lebih tinggi (Redfield et al., 2020).

Kerugian potensial dari regimen berbasis rifamycin adalah banyaknya interaksi obat, termasuk warfarin, kontrasepsi oral, antijamur azole, dan terapi antiretroviral HIV. Rifabutin memiliki interaksi obat yang lebih sedikit atau kurang jelas dan dapat digunakan sebagai pengganti rifampisin ketika rifampisin dikontraindikasikan karena interaksi obat-obat dan isoniazid tidak dapat digunakan. Interaksi obat dengan rifapentin mingguan lebih sedikit dibandingkan dengan rifampisin dan tampaknya lebih sedikit dibandingkan dengan rifabutin; oleh karena itu, isoniazid dan rifapentin mingguan dapat dipertimbangkan jika rifampisin merupakan kontraindikasi, meskipun data klinis terbatas. Pada orang HIV-positif dengan jumlah limfosit CD4 + rendah, risiko penyakit TB asimtomatik atau subklinis meningkat, kemungkinan memfasilitasi resistensi rifampisin jika penyakit TB secara tidak sengaja diobati dengan monoterapi rifampisin (Redfield et al., 2020).

Isoniazid dan Rifampisin 3-4 bulan

Regimen 3 bulan harian isoniazid dan rifampisin adalah pengobatan yang

direkomendasikan secara kondisional untuk orang dewasa dan anak segala usia dan orang HIV-positif jika interaksi obat memungkinkan (Redfield et al., 2020). Orang dewasa HIV-negatif dan anak dengan tes kulit tuberkulin positif yang menerima isoniazid plus rifampisin harian selama 3 bulan memiliki risiko sama untuk penyakit TB, hepatotoksitas, dan efek samping yang memerlukan penghentian terapi seperti pemberian isoniazid selama ≥ 6 bulan. Di antara anak-anak berusia <15 tahun, isoniazid harian ditambah rifampisin selama 3 bulan sama efektifnya dengan isoniazid selama 6 bulan atau lebih, karena perbandingan langsung tidak menemukan perbedaan pada reaktivasi TB dan tidak ada perbedaan efek samping yang memerlukan penghentian terapi atau hepatotoksitas (WHO, 2011) (Cohen et al., 2019).

Pada orang HIV-positif, tidak ada perbedaan yang ditemukan dalam kejadian penyakit TB di antara mereka yang menerima isoniazid dan rifampisin selama 3 bulan dibandingkan dengan mereka yang menerima monoterapi isoniazid selama ≥ 6 bulan, terlepas dari apakah uji tuberkulin positif, negatif, atau anergik. Hepatotoksitas lebih jarang di antara pada orang yang menerima terapi jangka pendek, meskipun penghentian terapi karena efek samping lebih sering. Selain itu, risiko hepatotoksitas mungkin lebih besar dengan dua obat yang diberikan bersamaan dibandingkan dengan obat yang diberikan sendiri (Cohen et al., 2019).

Regimen Alternatif: Regimen Isoniazid harian selama 6 atau 9 bulan

Regimen alternatif yang direkomendasikan, isoniazid selama 6 bulan untuk orang dewasa dan anak-anak dengan HIV-negatif dari segala usia dan untuk orang dewasa dan anak-anak HIV-positif segala usia dan isoniazid selama 9 bulan direkomendasikan secara bersyarat untuk orang dewasa dan anak-anak segala usia, baik

HIV-negatif maupun HIV-positif. Isoniazid mengurangi risiko reaktivasi menjadi penyakit TB pada orang dengan uji tuberkulin positif, termasuk orang dewasa dan anak-anak HIV-negatif, orang dewasa. Pada HIV-positif yang memiliki uji tuberkulin negatif, alergi, atau hasil uji tuberkulin tidak diketahui, manfaat isoniazid tidak pasti dalam rangkaian dengan kejadian TB yang rendah. Untuk orang HIV-positif, terdapat potensi penurunan kejadian penyakit TB dan peningkatan efek samping dengan terapi isoniazid (Redfield et al., 2020).

Di antara orang HIV-negatif dengan TB tidak aktif (tuberkulin positif, lesi paru fibrotik stabil, dan kultur dahak negatif pada orang yang sebelumnya tidak diobati), terapi 6 dan 12 bulan lebih efektif daripada 3 bulan. Kerugian potensial dari regimen ini termasuk durasinya yang lama, hepatotoksitas, dan tingkat penyelesaian pengobatan yang rendah (Redfield et al., 2020).

TERAPI PENCEGAHAN ITBL YANG BERKONTAK DENGAN PASIEN TB MDR

Berdasarkan pedoman WHO tahun 2018 terhadap tatalaksana infeksi TB laten, orang yang satu rumah dengan pasien TB MDR, terapi pencegahan dapat diberikan dengan pertimbangan dan penilaian klinis yang kuat. Hal yang harus diperhatikan pada terapi pencegahan ITBL yang berkontak dengan pasien TB MDR (WHO, 2018):

1. Terapi pencegahan diberikan secara individual dengan memperhatikan intensitas paparan, sumber penularan, dan pola resistensi obat dari sumber yang dipercaya serta potensi efek samping yang ditimbulkan
2. Terapi pencegahan hanya diberikan pada kontak serumah dengan pasien TB MDR yang berisiko tinggi (anak, orang mendapat terapi immunosupresan dan penderita HIV).

3. Pilihan obat berdasarkan profil pola resistensi dari sumber penularannya
4. Pemeriksaan diperlukan untuk mengkonfirmasi infeksi TB laten
5. Pemantauan klinis yang ketat untuk melihat perkembangan TB aktif minimal selama 2 tahun.

Tabel 4. Jaringan meta-analisis dari regimen untuk mengobati infeksi TB laten

Risiko dan Pengobatan	2017*	2018 update (tidak dipublikasikan)
	Rasio Odds (95% CI)	Rasio Odds (95% CI)
Risiko tuberkulosis dibandingkan dengan tanpa pengobatan		
tanpa pengobatan	1 (ref)	1 (ref)
3 bulan isoniazid ditambah rifapentin diberikan sekali seminggu	0.36 (0.18–0.73)	0.36 (0.18–0.72)
3-4 bulan rifampisin diberikan setiap hari	0.25 (0.11–0.57)	0.25 (0.12–0.50)
3 bulan isoniazid ditambah rifampisin diberikan setiap hari	0.33 (0.20–0.54)	0.33 (0.20–0.53)
6 bulan isoniazid diberikan setiap hari	0.40 (0.26–0.60)	0.40 (0.26–0.59)
9 bulan isoniazid diberikan setiap hari	0.46 (0.22–0.95)	0.47 (0.24–0.90)
Risiko hepatotoksitas dibandingkan dengan tanpa pengobatan		
tanpa pengobatan	1 (ref)	1 (ref)
3 bulan isoniazid plus rifapentin diberikan seminggu sekali	0.52 (0.13–2.15)	0.53 (0.13–2.13)
3-4 bulan rifampisin diberikan setiap hari	0.14 (0.02–0.81)	0.13 (<0.02–0.72)
3 bulan isoniazid plus rifampisin diberikan setiap hari	0.72 (0.21–2.37)	0.73 (0.22–2.38)
6 bulan isoniazid diberikan setiap hari	1.10 (0.40–3.17)	1.11 (0.41–3.15)
9 bulan isoniazid diberikan setiap hari	1.70 (0.35–8.05)	1.77 (0.35–8.32)

TERAPI PENCEGAHAN ITBL YANG BERKONTAK DENGAN PASIEN TB MDR

Berdasarkan pedoman WHO tahun 2018 terhadap tatalaksana infeksi TB laten. Pada orang – orang yang berkontak satu rumah dengan pasien TB MDR, pemberian terapi pencegahan dapat diberikan dengan

pertimbangan dan penilaian klinis yang kuat.. Hal-hal yang harus diperhatikan dalam terapi pencegahan ITBL yang berkontak dengan pasien TB MDR (WHO, 2018):

1. Terapi pencegahan diberikan secara individual dengan memperhatikan intensitas paparan, sumber penularan, dan pola resistensi obat dari sumber yang dipercaya serta potensi efek samping yang ditimbulkan
2. Terapi pencegahan hanya diberikan pada kontak serumah dengan pasien TB MDR yang berisiko tinggi (anak, orang mendapat terapi immunosupresan dan penderita HIV).
3. Pilihan obat berdasarkan profil pola resistensi dari sumber penularannya
4. Pemeriksaan infeksi TB laten diperlukan untuk mengkonfirmasi infeksi TB laten
5. Pemantauan klinis yang ketat untuk melihat perkembangan TB aktif minimal selama 2 tahun.

EVALUASI SEBELUM PEMBERIAN OBAT PROFILAKSIS

Untuk menentukan pengobatan pencegahan yang tepat dan memaksimalkan keamanan, sebelum pengobatan harus diperhatikan beberapa hal berikut (Paton et al., 2019):

1. Faktor risiko yang sesuai untuk pemberian obat profilaksis
2. Bersedia dan mampu menyelesaikan pengobatan sesuai paduan
3. Dapat dievaluasi selama pengobatan
4. Dapat dievaluasi interaksi obat INH dan Rifampisin bila digunakan paduan berbasis rifampisin, dan obat lain yang akan mungkin memberikan efek seperti kontrasepsi oral, inhibitor protease, obat anti kejang, metadon, kortikosteroid dan lain-lain.
5. Evaluasi paduan pengobatan profilaksis yang tepat, jika pasien ITBL memiliki riwayat kontak

dengan pasien TB MDR terkonfirmasi.

6. Tidak memiliki riwayat kontraindikasi dengan obat yang akan digunakan, misalnya penyakit hati (akut dan kronik) atau obat lain yang diberikan bersamaan yang akan menimbulkan interaksi obat.

EVALUASI SELAMA PEMBERIAN OBAT PROFILAKSIS

Setiap pasien yang memulai pengobatan pencegahan harus mendapat edukasi yang cukup meliputi (Getahun et al., 2015):

1. Dosis obat
2. Tanda dan gejala efek samping dari masing-masing obat yang paling sering terjadi dan paling mengancam jiwa serta kapan pengobatan harus dihentikan atau bila evaluasi klinis diperlukan
3. Hentikan pengobatan sesegera mungkin dan datang ke dokter jika tanda atau gejala berikut muncul:
 - a. Hilangnya nafsu makan tanpa sebab yang jelas (anoreksia)
 - b. Nausea atau muntah
 - c. Urin berwarna gelap dan atau ikterik
 - d. Ruam kulit yang luas
 - e. Parestesi yang persisten di tangan atau kaki
 - f. Lelah yang persisten, kelemahan atau demam yang berlangsung selama 3 hari atau lebih
 - g. Nyeri abdomen (terutama di kuadran kanan atas)
 - h. Mudah lebam atau perdarahan
 - i. Arthralgia atau gejala seperti flu yang terkait dengan pengobatan
4. Menghubungi dokter dan segera menghentikan pengobatan jika mengalami efek samping atau kesakitan yang tidak dapat dijelaskan

5. Rencana pengawasan pengobatan yang meliputi penilaian bulanan untuk kepatuhan dan efek samping.

Pemeriksaan darah rutin tidak diperlukan untuk pasien yang mulai pengobatan ITBL. Namun pemeriksaan SGOT, SGPT dan bilirubin sebagai data dasar disarankan untuk pasien berikut (Weyer et al., 2011) (Nienhaus et al., 2008):

1. Evaluasi sebelum pengobatan yang mengindikasikan ada riwayat kelainan pada hati
2. Penyakit hati kronik (hepatitis B atau C, hepatitis akibat konsumsi alkohol atau sirosis)
3. Konsumsi alkohol menahun
4. Infeksi HIV
5. Wanita yang hamil atau sampai 3 bulan setelah melahirkan
6. Pasien berusia lanjut yang juga mendapatkan pengobatan lain atau dengan kondisi medis kronis lainnya

RISIKO RESISTENSI PADA PENATALAKSANAAN ITBL

Prevalensi mutasi berhubungan dengan rerata mutasi dan jumlah populasi bakteri. Bila populasi bakteri tinggi maka kemungkinan mutan resisten akan meningkat. Pada ITBL jumlah bakteri sangat sedikit sehingga kemungkinan terjadinya spontan sangat minimal. Beberapa penelitian menunjukkan tidak ada bukti bahwa penggunaan INH untuk profilaksis meningkatkan resistensi (WHO, 2018).

SIMPULAN

Penegakan diagnosis infeksi TB laten harus menyingkirkan TB aktif, dibantu dengan menggunakan metode *tuberculin skin test* (TST) dengan uji tuberculin dan *Interferon-gamma release assay* (IGRAs). Sekitar 7-10 % pasien ITBL akan terjadi reaktifasi/jadai TB aktif, sehingga penting untuk melakukan tatalaksana terhadap ITBL.

Penatakasanaan yang direkomendasikan untuk infeksi TB laten di Indonesia yaitu terapi INH selama 6 bulan. Menurut WHO tatalaksana ITBL diutamakan pada pasien HIV dan anak usia dibawah 5 tahun, karena resiko reaktifasi menjadi TB aktif lebih besar. Pasien yang berkontak dengan TB MDR diberikan obat pencegahan berdasarkan profil pola resistensi dari sumber penularannya serta dilakukan evaluasi selama 2 tahun.

DAFTAR PUSTAKA

- ACHA. (2020). *Tuberculosis Screening and Targeted Testing of College and University Students*. Retrieved from <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6819a>
- Bloom, B. R., Atun, R., Cohen, T., Dye, C., Fraser, H. (2017). *Tuberculosis*. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. Retrieved from https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0524-0_ch11
- Borisov, A. S., Sapna, Morris, B., Gibril, Njie, J., Winston, C. A., Vernon, A. (2018). *Morbidity and Mortality Weekly Report Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/tb/publications/pamphlets/12-doseregimen.htm>.
- Bozzano, F., Marras, F., & de Maria, A. (2014). *Immunology of tuberculosis*. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. Universita Cattolica del Sacro Cuore. Retrieved from <https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.027>
- Carranza, C., Pedraza-Sanchez, S., de Oyarzabal-Mendez, E., & Torres, M. (2020). *Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives*. *Frontiers in Immunology*, 11(September), 1–13. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02006>
- Cohen, A., Mathiasen, V. D., Schön, T., & Wejse, C. (2019). *The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and meta-analysis*. *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society. Retrieved from <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
- Denkinger, C. M., Dheda, K., & Pai, M. (2011). *Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: Concordance, discordance or confusion?* *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03555.x>
- Erawati, M., & Andriany, M. (2020). *The prevalence and demographic risk factors for latent tuberculosis infection (LTBI) among healthcare workers in Semarang, Indonesia*. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, (13), 197–206. Retrieved from <https://doi.org/10.2147/JMDH.S241972>
- Centers for Disease Control and Prevention, C., National Center for HIV, P., Hepatitis, V., & Prevention, T. (2020). *Latent Tuberculosis Infection: A Guide For Primary Health Care Providers*.

- Getahun, H., Matteelli, A., Chaisson, R. E., & Raviglione, M. (2015). Latent Mycobacterium tuberculosis Infection . *New England Journal of Medicine*, 372(22), 2127–2135. Retrieved from <https://doi.org/10.1056/nejmra1405427>
- Global Tuberculosis Programme & World Health Organization (2015). *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. Geneva: World Health Organization
- Gong, W., & Wu, X. (2021). *Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy*. *Frontiers in Microbiology*, 12, 1–23. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.745592>
- Kiazyk, S., & Ball, T. (2017). *Latent tuberculosis infection: An overview*. *Canada Communicable Disease Report*, 43(3/4), 62–66. Retrieved from <https://doi.org/10.14745/ccdr.v43i34a01>
- Lyadova, I. (2012). *Inflammation and Immunopathogenesis of Tuberculosis Progression*. Retrieved from www.intechopen.com
- Mancuso, J. D., Diffenderfer, J. M., Ghassemieh, B. J., Horne, D. J., & Kao, T. C. (2016). *The prevalence of latent tuberculosis infection in the United States*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194(4), 501–509. Retrieved from <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1683OC>
- Menzies, D., Alvarez, G. G., & Khan, K. (2014). *Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Canadian Tuberculosis Standards*. *Public Health Agency of Canada* 53(9). Retrieved from www.phac-aspc.gc.ca
- Ncayiyana, J. R., Bassett, J., West, N., Westreich, D., Musenge, E., Emch, M., van Rie, A. (2016). *Prevalence of latent tuberculosis infection and predictive factors in an urban informal settlement in Johannesburg, South Africa: A cross-sectional study*. *BMC Infectious Diseases*, 16(1). Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1989-x>
- Nienhaus, A., Schablon, A., & Diel, R. (2008). *Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection - Analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test*. *PLoS ONE*, 3(7). Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002665>
- Paton, N. I., Borand, L., Benedicto, J., Kyi, M. M., Mahmud, A. M., Norazmi, M. N., Mao, T. E. (2019). *Diagnosis and management of latent tuberculosis infection in Asia: Review of current status and challenges*. *International Journal of Infectious Diseases: Elsevier B.V*. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.004>
- Redfield, R. R., Bunnell, R., Greenspan, A., Kent, C. K., Leahy, M. A., Martinroe, J. C., Swanson, M. B. (2020). *Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. Recommendations and Reports (Vol. 69)*.

TB Care I Organizations (2014). In *International Standards for Tuberculosis Care*. (3rd ed.). The Hague. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(47\)92237-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(47)92237-X)

Weyer, K., Gilpin, C., Mirzayev, F., Gemert, W. van, & World Health Organization. (2011). *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement*. Geneva: World Health Organization

World Health Organization (2011) *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. Geneva: World Health Organization

World Health Organization (2018) *Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: World Health Organization

World Health Organization. (2020). *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: World Health Organization.