

Original Research

RISIKO INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis* PADA ORANG YANG TINGGAL SERUMAH DENGAN PENDERITA TUBERKULOSIS DI MAKASSAR

Alhawaris^a, Nur Ahmad Tabri^b

^aFakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

^bFakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Korespondensi: alhawaris@fk.unmul.ac.id

Abstrak

Penyakit tuberkulosis (TB), khususnya TB paru, mudah menular melalui udara dari droplet yang mengandung bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) yang dikeluarkan oleh penderita tuberkulosis pada saat batuk, bersin, atau berbicara. Orang sehat yang tinggal serumah dan berinteraksi dalam kurun waktu relatif lama dengan penderita TB berpotensi terpapar bakteri MTB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui risiko infeksi MTB pada orang yang tinggal serumah dengan penderita TB paru. Dalam penelitian ini digunakan sebanyak 88 responden yang merupakan kerabat penderita TB paru yang telah tinggal serumah dengan penderita TB paru tersebut selama lebih dari 24 jam dan tidak menunjukkan gejala-gejala TB aktif. Pemeriksaan IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) digunakan untuk mengetahui adanya infeksi MTB pada responden. Sebanyak 42 responden (47,7%) menunjukkan hasil pemeriksaan IGRA positif dan 46 responden (52,3%) dengan IGRA negatif. Jenis kelamin (perempuan/laki-laki RO= 1,650, 95% IK= 0,701-3,884, $p= 0,344$) dan umur (>40/<20 RO= 2,923, 95% IK= 0,726-11,762, $p= 0,439$; >40/20-40 RO= 1,923, 95% IK= 0,763-4,844, $p= 0,439$) tidak signifikan sebagai faktor risiko infeksi MTB. Meskipun demikian, orang yang tinggal serumah dengan penderita TB sangat berisiko untuk tertular dan terinfeksi bakteri MTB. Oleh karena itu, deteksi dini adanya infeksi MTB dalam tubuh seseorang yang berisiko tertular penyakit TB sangat bermanfaat untuk mencegah perkembangan menjadi penyakit TB aktif.

Kata Kunci: Tuberkulosis, *Mycobacterium tuberculosis*, IGRA

Abstract

Tuberculosis (TB), especially pulmonary TB, is easily transmitted through the air from droplets containing *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) released by tuberculosis patients when coughing, sneezing, or talking. Healthy people who live together and interact for a relatively long period of time with TB patients have the potential to be exposed to MTB. This study aimed to determine the presence of MTB in people living in households with pulmonary TB patients. In this study, we used 88 respondents (relatives of tuberculosis patients) who had lived together with pulmonary TB patients for more than 24 hours and showed no symptoms of active TB. IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) test is used to determine the presence of MTB in respondents. The results showed that the IGRA test with positive results were 42 respondents (47.7%) and negative results were 46 respondents (52.3%). Gender (female/male OR= 1,650, 95%CI= 0,701-3,884, $p= 0,344$) and age (>40/<20 OR= 2,923, 95%CI= 0,726-11,762, $p= 0,439$; >40/20-40 OR= 1,923, 95%CI= 0,763-4,844, $p= 0,439$) are not significant as risk factors

for MTB infection. Even so, people living in households with tuberculosis patients are very at risk of contracting and being infected with the MTB. Therefore, early detection of MTB infection in the body of someone who is at risk of contracting TB is very useful to prevent progression to active TB disease.

Key Words: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, IGRA

PENDAHULUAN

Pada tahun 2017, Indonesia menempati urutan ketiga di dunia dengan jumlah kasus tuberkulosis (TB) yaitu sekitar 842.000 kasus. Diperkirakan jumlah kematian pada penderita TB tersebut dengan HIV negatif adalah 107.000 kasus dan HIV positif sekitar 9.400 kasus.¹

Penyakit TB (pulmonal) disebabkan oleh *M. tuberculosis* (MTB) yang dapat menyebar melalui udara dari droplet (disebut juga droplet nuklei) yang dihasilkan saat penderita TB batuk, bersin, atau berbicara. Droplet nuklei yang terhirup oleh orang sehat menyebabkan basil MTB masuk ke paru-paru dan terdeposit di alveoli². Apabila respon imun tubuh gagal mengeliminasi bakteri MTB, maka bakteri tersebut mulai menggandakan diri di dalam makrofag alveolar, kemudian dapat menyebar ke jaringan dan organ lain melalui aliran darah dan sistem limfatik.³

Sekitar 90% lebih orang yang terinfeksi MTB akan berkembang menjadi TB laten tanpa gejala (asimtomatik). Beberapa diantaranya dapat mengeliminasi MTB dengan baik. Risiko perkembangan menjadi TB aktif dapat terjadi setelah 18 bulan terinfeksi MTB (sekitar 5%). Penderita TB laten sangat berisiko untuk berkembang menjadi penderita TB aktif. Hal tersebut dapat terjadi jika imunitas tubuh melemah atau pada kasus *immunocompromised*.^{4,5}

Orang yang memiliki kontak dekat dengan seseorang yang menderita TB aktif atau sering berada di tempat perawatan penderita TB merupakan kelompok yang berisiko menderita TB laten bahkan TB aktif.⁶

Infeksi MTB dapat dideteksi melalui pemeriksaan imunoserologis, salah satunya adalah uji IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*). Uji IGRA digunakan untuk mengukur produksi sitokin

IFN- γ sebagai respon spesifik terhadap antigen MTB secara *in vitro* selama 16 – 24 jam⁷. Uji IGRA lebih spesifik dan sensitif dibandingkan dengan uji imunoserologis lainnya, seperti tes tuberkulin/tes Mantoux).⁸

Penularan penyakit TB khususnya pada kontak dekat dengan penderita TB cukup rentan sehingga pemeriksaan untuk mengetahui adanya infeksi dini MTB pada orang-orang yang kontak serumah dengan penderita TB perlu dilakukan.

METODE PENELITIAN

Lokasi dan Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Pendidikan UNHAS Makassar, Sulawesi Selatan. Data pasien tuberkulosis diperoleh di *Infection Center* Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional study* (potong lintang).

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah orang-orang yang kontak serumah dengan penderita TB di Kota Makassar, Sulawesi Selatan. Penderita TB tersebut merupakan pasien yang berobat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel penelitian ini adalah 88 responden yang merupakan kerabat penderita TB paru dengan kriteria telah tinggal serumah dengan penderita TB paru tersebut selama lebih dari 24 jam dan tidak menunjukkan gejala-gejala TB aktif. Penderita TB paru yang dimaksud merupakan pasien kasus baru TB paru (belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT (Obat Anti Tuberkulosis) atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan) dan tidak ko-infeksi dengan HIV.

Semua responden dalam penelitian ini bersedia untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Penelitian disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (No. Register: UH14010029).

Teknik Pengumpulan Data

Data faktor biomedis penderita TB maupun kontak serumah (umur, jenis kelamin, riwayat penyakit TB, penyakit lain dan riwayat pengobatan) diperoleh dengan wawancara menggunakan daftar pertanyaan (kuesioner).

Metode Kerja dan Analisis Data

Uji IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) terhadap sampel darah kontak serumah penderita tuberkulosis aktif diperiksa menggunakan pemeriksaan *QuantIFERON®-TB Gold In-Tube* (manufaktur: Cellestis, USA). Pemeriksaan ini didasarkan atas prinsip pemeriksaan interferon gamma (IFN- γ) dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immosorbent Assay*).

Darah (*whole blood*) kontak serumah dengan pasien TB aktif diambil sebanyak 1 mL pada masing-masing tabung *QuantIFERON®-TB Gold* (tabung Nil Control dan tabung TB Antigen) dan diberi label agar mudah untuk diidentifikasi. Seluruh tabung *QuantIFERON®-TB Gold* yang telah berisi *whole blood* dihomogenkan dengan cepat agar antigen dan *whole blood* dapat bercampur.

Tabung-tabung tersebut diinkubasi dengan posisi tegak lurus pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ selama 16 – 24 jam. Setelah diinkubasi, seluruh tabung disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 2000 hingga 3000 rpm untuk memisahkan plasma dengan produk darah yang lain. Setelah disentrifus, plasma diambil dari masing-masing tabung untuk pemeriksaan (perhitungan) IFN- γ . Plasma-plasma

tersebut dimasukkan ke dalam tabung eppendorf dan diberi label.

Kadar IFN- γ pada sampel diperoleh melalui pemeriksaan dengan metode ELISA menggunakan panjang gelombang 450 nm. Kadar IFN- γ yang telah diperoleh kemudian dianalisis menggunakan program *QFT v2.62 Software* untuk menginterpretasikan hasilnya (positif atau negatif).

Interpretasi data yang diolah menggunakan program *QFT v2.62 Software* adalah sebagai berikut: (1) nilai Nil Control harus ≤ 8 . Apabila nilai Nil Control > 8 (intermediat), maka hasil tersebut tidak dapat diinterpretasikan, (2) apabila (a) nilai TB Antigen – Nil Control (TB Antigen kurang Nil Control) adalah < 0.35 atau (b) TB Antigen – Nil Control adalah ≥ 0.35 dan $< 25\%$ nilai Nil Control, maka interpretasinya adalah negatif, dan (3) apabila nilai TB Antigen – Nil Control adalah ≥ 0.35 dan $\geq 25\%$ nilai Nil Control, maka interpretasinya adalah positif.

Data hasil pemeriksaan IGRA dianalisis secara deskriptif menggunakan program *SPSS Statistics 22*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan IGRA dengan metode *QuantIFERON TB Gold In-Tube* pada 88 responden diperoleh jumlah IGRA positif sebanyak 42 responden (47,7%) dan IGRA negatif sebanyak 46 responden (52,3%) (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan IGRA pada Kontak Serumah Penderita Tuberkulosis

Hasil Uji IGRA	Jumlah (n)	Persen (%)
Positif	42	47,7
Negatif	46	52,3
Total	88	100

Data hasil pemeriksaan IGRA selanjutnya dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin dan umur (Tabel 2 dan Tabel 3). Analisis komparatif secara statistik dengan uji *chi-square* pada kelompok berdasarkan umur dan jenis kelamin diperoleh nilai $p > 0,05$. Pengukuran kekuatan hubungan rasio odds (RO) dan risiko relatif (RR) dilakukan untuk melihat perkiraan risiko setiap kelompok responden berdasarkan jenis kelamin maupun umur.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan IGRA Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Hasil Uji IGRA				P
	Positif		Negatif		
	n	%	n	%	
Laki-Laki	15	41,7	21	58,3	0,344
Perempuan	27	51,92	25	48,08	

Uji *Chi-Square*, $p > 0,05$

Faktor Risiko (Jenis Kelamin)	Perkiraan Risiko		
	Hasil Uji IGRA	Risiko Relatif (RR)	Risiko Odds (RO) (IK 95%)
Laki-Laki / Perempuan	Positif	0,802	0,661 (0,281–1,559)
	Negatif	1,213	Ref
Perempuan / Laki-Laki	Positif	1,306	1,650 (0,701–3,884)
	Negatif	0,791	Ref

Keterangan: Ref = Referensi/Pembandingan

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan IGRA Berdasarkan Umur

Umur (Tahun)	Hasil Uji IGRA				P
	Positif		Negatif		
	n	%	n	%	
< 20	4	33,3	8	66,7	0,439
20 – 40	19	43,18	25	56,82	
> 40	19	59,4	13	40,6	

Uji *Chi-Square*; $p > 0,05$

Faktor Risiko (Kelompok Umur)	Perkiraan Risiko		
	Hasil Uji IGRA	Risiko Relatif (RR)	Risiko Odds (RO) (IK 95%)
< 20 / 20 – 40	Positif	0,772	0,658 (0,172–2,513)
	Negatif	1,173	Ref
< 20 / > 40	Positif	0,561	0,342 (0,085–1,377)
	Negatif	1,641	Ref
20 – 40 / < 20	Positif	1,295	1,520 (0,398–5,807)
	Negatif	0,852	Ref
20 – 40 / > 40	Positif	0,727	0,520 (0,206–1,310)
	Negatif	1,399	Ref
> 40 / < 20	Positif	1,781	2,923 (0,726–11,762)
	Negatif	0,609	Ref
> 40 / 20 – 40	Positif	1,375	1,923 (0,763–4,844)
	Negatif	0,715	Ref

Keterangan: Ref = Referensi/Pembandingan

Pemeriksaan IGRA dengan metode *Quantiferon-TB Gold In-Tube* digunakan dalam penelitian ini untuk mengetahui paparan MTB pada tubuh seseorang. Saat ini terdapat dua metode yang digunakan untuk mendeteksi adanya infeksi MTB, yaitu: (1) tes tuberkulin/tes Mantoux yang telah digunakan selama lebih dari 100 tahun, dan (2) tes IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) yang masih tergolong baru.⁹

Tes tuberkulin digunakan untuk mengukur CMI (*Cell-Mediated Immunity*) dalam bentuk respon DTH (*Delayed-type Hypersensitivity*) terhadap Tuberculin PPD (*Purified Protein Derivative*) selama 48 – 72 jam. Respon imun tersebut dimediasi oleh beberapa sitokin, seperti IFN- γ , TNF- α , dan TNF- β . Sensitivitas tes tuberkulin terbatas pada penderita *immunocompromised*. Sedangkan spesifitas tes tuberkulin terbatas pada orang-orang yang telah memperoleh vaksin BCG karena dapat terjadi

reaksi silang terhadap vaksin BCG. Uji IGRA digunakan untuk mengukur produksi sitokin IFN- γ sebagai respon spesifik terhadap antigen MTB secara *in vitro* selama 16 – 24 jam. Dibandingkan dengan tes tuberkulin, uji IGRA lebih spesifik pada populasi yang tinggi terhadap vaksinasi BCG. Tes tuberkulin maupun uji IGRA tak dapat digunakan untuk membedakan antara tuberkulosis laten dengan tuberkulosis aktif.¹⁰

Uji IGRA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan tes tuberkulin. Dua jenis pemeriksaan IGRA yang secara komersial sering digunakan, yaitu: (1) T.SPOT.TB yang berdasarkan prinsip ELISPOT (*Enzyme-Linked Immunospot*), dan (2) *QuantiFERON-TB Gold In-Tube* yang berdasarkan prinsip ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).¹¹

QuantiFERON-TB Gold merupakan uji yang sensitif untuk mendiagnosa TB khususnya pasien dengan pemeriksaan kultur dan mikroskop negatif, sehingga uji ini merupakan alat pelengkap dalam mendiagnosa TB¹². Penelitian yang dilakukan oleh Kalantri *et al*, tahun 2009 terhadap penderita tuberkulosis ekstra paru (non-pulmonal) di mana sulit dideteksi dengan teknik konvensional yang hanya dapat digunakan untuk penderita TB paru menunjukkan sensitivitas sebesar 84,29% dan spesifitas sebesar 96% dengan uji *QuantiFERON TB Gold*.¹¹

Uji *QuantiFERON TB Gold* tidak menunjukkan reaksi silang (*cross-reaction*) dengan BCG, sehingga uji ini dapat digunakan pada individu dengan riwayat vaksinasi BCG¹⁰. Uji ini dapat merespon antigen-antigen yang distimulasikan oleh *M. tuberculosis*, antara lain ESAT-6, CFP-10, dan TB7.7 yang tidak terdapat pada strain BCG dan beberapa

M. non-tuberculosis lain yang terpenting, terkecuali *M. kansasii*, *M. szulgai*, dan *M. marinum*.¹²

Seluruh kontak serumah penderita TB dengan hasil pemeriksaan IGRA positif dianggap sebagai penderita TB laten. Infeksi tuberkulosis laten (TB laten) merupakan kondisi di mana seseorang terinfeksi MTB, namun tidak menunjukkan adanya gejala tuberkulosis aktif (asimtomatik)¹³. Penderita TB laten juga ditandai dengan tes tuberkulin maupun IGRA menunjukkan hasil positif.¹⁴

Berdasarkan hasil penelitian, sebanyak 42 responden (47,7%) dari total 88 responden yang tinggal serumah dengan penderita TB paru selama lebih dari 24 jam menunjukkan hasil positif untuk pemeriksaan IGRA. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa orang yang tinggal serumah dan berinteraksi dalam kurun waktu relatif lama dengan penderita TB berpotensi untuk terpapar bakteri *M. tuberculosis* (MTB) penyebab TB.

Hasil analisis statistik menggunakan uji *chi-square* antara umur dan jenis kelamin terhadap hasil pemeriksaan IGRA pada sampel diperoleh nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan IGRA (positif atau negatif) tidak dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin secara signifikan. Dengan kata lain, umur dan jenis kelamin tidak signifikan menjadi faktor risiko infeksi MTB. Meskipun demikian, orang yang memiliki kontak dekat dengan seseorang yang menderita TB aktif atau sering berada di tempat perawatan penderita TB merupakan kelompok yang berisiko terpapar MTB.⁶

Tempat perawatan penderita TB yang tidak terstandar, seperti minimnya sirkulasi udara (kurangnya ventilasi dan tidak adanya resirkulasi udara) semakin menaikkan potensi transmisi MTB dari pasien TB aktif ke orang lain di sekitar tempat tersebut.¹⁵

Hasil uji perkiraan risiko berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa nilai RO yang lebih tinggi pada kelompok jenis kelamin perempuan terhadap kelompok jenis kelamin laki-laki yaitu sebesar 1,650. Hal tersebut berarti jenis kelamin perempuan mempunyai kemungkinan 1,6 kali memiliki risiko terinfeksi MTB dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki dengan probabilitas sebesar 62% ($p = RO/(1+RO)$). Nilai RR = 1,306 bermakna bahwa jenis kelamin perempuan memiliki peluang terinfeksi MTB 1,3 lebih besar dibandingkan jenis kelamin laki-laki.

Meskipun data hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan lebih berisiko terinfeksi MTB, namun hal tersebut tidak bersifat mutlak sebab infeksi MTB bersifat multifaktorial¹⁶. Mayoritas responden yang ikut dalam penelitian ini adalah berjenis kelamin perempuan (54 dari 88 responden). Hal ini sebagaimana hasil penelitian yang dilakukan oleh Erawaty dkk. (2020) menunjukkan bahwa risiko infeksi MTB yang lebih besar pada kelompok jenis kelamin perempuan sebagai responden mayoritas dibanding kelompok jenis kelamin laki-laki¹⁷. Penelitian lainnya oleh Shanmuganathan dkk. (2015) menunjukkan bahwa risiko infeksi MTB justru lebih besar pada kelompok jenis kelamin laki-laki sebagai responden mayoritas.¹⁸

Berdasarkan kelompok umur, nilai RO kelompok umur > 40 tahun terhadap kelompok umur < 20 tahun adalah sebesar 2,923 yang berarti bahwa kelompok umur > 40 tahun kemungkinan 3 kali memiliki risiko terinfeksi MTB dibandingkan dengan kelompok umur < 20 tahun dengan probabilitas sebesar 74,5%. Adapun peluang kelompok umur > 40 untuk terinfeksi MTB adalah 1,8 kali lebih besar dibandingkan kelompok umur < 20. Sementara itu, dibandingkan dengan kelompok

umur 20 – 40 tahun, kelompok umur > 40 tahun memiliki risiko terinfeksi MTB 2 kali lebih besar (RO 1,923) dengan peluang terinfeksi MTB sebesar 1,4 kali lebih besar.

Risiko infeksi MTB tidak dipengaruhi secara signifikan oleh umur. Namun, perkembangan infeksi MTB menjadi TB aktif hingga kronis sangat dipengaruhi oleh faktor umur. Di usia tua, sistem kekebalan telah melewati berbagai proses evolusi, dan kemampuannya menurun. Situasi tersebut dapat mempengaruhi peningkatan kerentanan terhadap berbagai penyakit, terutama penyakit menular, termasuk infeksi MTB.¹⁷

Faktor risiko terjadinya infeksi MTB setelah paparan dipengaruhi antara lain oleh: (1) faktor inang, meliputi durasi kedekatan dengan penderita TB, dan (2) faktor sosial dan lingkungan, meliputi kepadatan penduduk, minimnya sirkulasi udara pada tempat tinggal, alkohol, merokok, dan pekerjaan. Kontak dekat dengan penderita TB, termasuk kontak serumah dan pemberi perawatan (petugas kesehatan) terhadap penderita TB berisiko lebih tinggi terinfeksi MTB, bahkan berpotensi berkembang menjadi penderita TB aktif. Kondisi imunitas tubuh, umur, jenis kelamin, kondisi malnutrisi dan penyakit diabetes menjadi faktor risiko pendorong infeksi MTB berkembang menjadi penyakit TB.¹⁶

Pada penderita TB laten, bakteri MTB mampu mengembangkan beberapa strategi yang efektif untuk menghindari respon imun tubuh sehingga kelangsungan hidup MTB dapat terjaga di dalam tubuh inang meskipun pertumbuhan MTB terhambat di dalam tubuh inang atau tidak mengalami replikasi. Hal ini dapat berlangsung dalam jangka waktu yang cukup lama. Jika respon imun tubuh tidak dapat mempertahankan aktivitasnya (persisten) atau mengalami

penurunan, maka dapat terjadi infeksi MTB yang dapat berkembang menjadi TB aktif.¹⁹

Pada sebagian kecil kasus TB laten (sekitar 5% - 15%), perkembangan untuk menjadi TB aktif dapat terjadi dalam 2 sampai 5 tahun pertama setelah infeksi. Durasi latensi bervariasi dan individu yang sehat dapat menderita TB laten seumur hidup. Risiko untuk berkembang menjadi TB aktif sangat meningkat pada orang-orang dengan kondisi *immunocompromised* atau pada penderita AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) karena infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Orang dengan HIV-AIDS disertai ko-infeksi TB laten berisiko lebih dari 100 kali lipat untuk berkembang menjadi TB aktif¹⁴. Investigasi terhadap kontak penderita TB perlu segera dilakukan dengan mendeteksi infeksi MTB sehingga perkembangan TB laten menjadi TB aktif dapat dicegah secara maksimal.²⁰

SIMPULAN

Orang-orang yang tinggal serumah dengan penderita TB berisiko untuk tertular dan terinfeksi bakteri MTB. Infeksi dini MTB tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin maupun umur. Meskipun demikian, kedua faktor tersebut sangat mempengaruhi perjalanan infeksi MTB dari fase laten hingga berkembang menjadi TB aktif. Oleh karena itu, pengetahuan mengenai penyakit TB sangat penting dan urgen diberikan, khususnya kepada pendetita TB dan kontak serumah dengan penderita TB untuk mencegah penularan TB. Selain itu, deteksi dini adanya paparan MTB dalam tubuh seseorang yang berisiko tertular penyakit TB sangat bermanfaat untuk mencegah perkembangan menjadi penyakit TB aktif.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). *Global Tuberculosis Report 2018*. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Knechel NA. *Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis*. Crit Care Nurse. April 2009; 29(2): 34-43.
3. Delogu G, Sali M, Fadda G. The Biology of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013; 5(1): e2013070.
4. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Rein Fv. *Review: Current Concepts Tuberculosis*. N Engl J Med. 2013; 368: 745-55.
5. Ahmad S. *Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection*. Clin Dev Immunol. 2011; 2011: 814943.
6. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. *Latent Tuberculosis Infection*. N Engl J Med 2002; 347: 1860-1866.
7. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. *LTBI: Latent Tuberculosis Infection or Lasting Immune Responses to M. tuberculosis? A TBNET Consensus Statement*. European Respiratory Journal. 2009; 33: 956-973.
8. Kasprovicz VO, Chuchyard G, Lawn SD, Squire B, Lalvanis A. *Diagnosing Latent Tuberculosis in High-Risk Individuals: Rising to the Challenge in High-Burden Areas*. J Infect Dis. 2011 Nov 15; 204(Suppl 4): S1168–S1178.
9. Kiazyk S, Ball TB. *Latent tuberculosis infection: An overview*. Can Commun Dis Rep. 2017 Mar 2; 43(3-4): 62–66.
10. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, et al. *Prospective Evaluation of a Whole-Blood Test Using Mycobacterium tuberculosis-Specific Antigens ESAT-6 and CFP-10 for Diagnosis of Active Tuberculosis*. Clin Diagn Lab Immunol. 2005 Apr; 12(4): 491-6.

11. Kalantri Y, Hemvani N, Chitnis DS. *Evaluation of Whole Blood IFN γ Test Using PPD and Recombinant Antigen Challenge for Diagnosis of Pulmonary and Extra-Pulmonary Tuberculosis*. Indian J Exp Biol. 2009; 47: 463–468.
12. Cellestis. *QuantiFERON TB-Gold (in-Tube Method): The Whole Blood IFN-gamma Test Measuring Responses to ESAT-6, CFP-10 & TB7.7 Peptide Antigens*. Cellestis Inc. USA. January 2009.
13. Hauck FR, Neese BH, Panchal AS, El-Amin W. *Identification and Management of Latent Tuberculosis Infection*. American Family Physician. May 15, 2009; 79(10): 879-886.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *TB Elimination: The Difference Between Latent TB Infection and TB Disease*. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/general/lbtbiandactivetb.htm>
15. de Perio MA, Niemeier RT. *Evaluation of Exposure to Tuberculosis Among Employees at a Medical Center*. J Occup Environ Hyg. 2014; 11(6): D63–D68.
16. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. *Risk Factors for Tuberculosis*. Pulm Med. 2013; 2013: 828939.
17. Erawati M and Andriany M. *The Prevalence and Demographic Risk Factors for Latent Tuberculosis Infection (LTBI) Among Healthcare Workers in Semarang, Indonesia*. Journal of Multidisciplinary Healthcare. 2020; 13: 197 – 206.
18. Shanmuganathan R and Shanmuganathan ID. *Clinical Manifestation and Risk Factors of Tuberculosis Infection in Malaysia: Case Study of a Community Clinic*. Glob J Health Sci. 2015 Jul; 7(4): 110–120.
19. Ahmad S. *Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection*. Clin Dev Immunol. 2011; 2011: 814943.
20. Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Moran J, McAuley J, et al. *Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis*. The Journal of Infectious Diseases. 2018; 218(6): 1000-1008.