



# Infeksi Tuberkulosis Laten - Diagnosis dan Tatalaksana

**Victor Nugroho Wijaya**

Dokter Umum di Kabupaten Kerinci, Jambi, Indonesia

## ABSTRAK

Infeksi kuman *M. tuberculosis* masih menjadi masalah bagi sepertiga populasi dunia. Indonesia termasuk dalam 20 besar negara yang memiliki beban tinggi TB menurut WHO. Infeksi kuman tuberkulosis laten (ITBL) memiliki risiko menjadi penyakit TB aktif dan berhubungan dengan faktor risiko, salah satunya infeksi HIV/AIDS. Diagnosis ITBL didasarkan pada faktor-faktor risiko dan eksklusi gejala dan tanda klinis, radiografik, dan bakteriologis TB aktif. Pemeriksaan penunjang yang disarankan adalah tes kulit tuberkulin (TST) dan tes *interferon gamma release assay* (IGRA). Tatalaksana yang tepat dan optimal dapat memberikan hasil baik dalam eradikasi penyakit tuberkulosis.

**Kata kunci:** Infeksi tuberkulosis laten, tes kulit tuberkulin, tes *interferon gamma release assay*.

## ABSTRACT

*M. tuberculosis* infection still becomes a problem for one third of world population. Indonesia is still in the top 20 of high TB burden countries. Latent tuberculosis infection (LTBI) may grow into active TB disease and connected with risk factors, such as HIV/AIDS infection. Diagnosis is based on risk factors and exclusion of clinical symptoms and signs, radiography, and active TB bacteriology. Recommended examinations are tuberculin skin test (TST) and interferon gamma release assays (IGRAs). Prompt and optimal LTBI treatment may result in good outcome along with tuberculosis disease eradication. **Victor Nugroho Wijaya. Latent Tuberculosis Infection - Diagnosis and Management**

**Keywords:** Interferon gamma release assay, latent tuberculosis infection, tuberculin skin test.

## PENDAHULUAN

Indonesia memiliki masalah dengan TB karena termasuk dalam daftar 20 besar negara dengan beban tinggi/*high burden country* periode 2016-2020 dalam kasus TB, kasus TB/HIV, dan kasus *multi-drug resistant*/MDR TB menurut WHO.<sup>1</sup>

Infeksi tuberkulosis laten (ITBL) adalah kondisi respons imun persisten terhadap stimulasi antigen *Mycobacterium tuberculosis* tanpa ada bukti klinis TB aktif, kelainan radiografik, dan bakteriologis.<sup>2</sup> Sepertiga populasi dunia diperkirakan terinfeksi *M. tuberculosis* dan sebagian besar tidak memiliki tanda atau gejala penyakit TB serta tidak infeksius, tetapi tetap memiliki risiko menjadi TB aktif dan infeksius. Risiko reaktivasi TB diperkirakan sebesar 5-10%, dengan mayoritas menjadi TB aktif dalam lima tahun pertama setelah terinfeksi kuman TB.<sup>3</sup> Jumlah penderita ITBL di Amerika Serikat diperkirakan sebesar 13 juta penduduk, sekitar 650.000-1.300.000 orang memiliki risiko menjadi TB aktif.<sup>2</sup>

Faktor risiko terpenting dalam perkembangan TB aktif adalah status imunologis. Identifikasi risiko berkembangnya ITBL menjadi penyakit TB dibagi menjadi dua, yaitu orang yang memiliki peningkatan kemungkinan paparan terhadap orang dengan penyakit TB dan orang dengan kondisi klinis atau faktor lain yang berhubungan dengan peningkatan risiko progresi ITBL menjadi penyakit TB.<sup>2</sup>

Orang dengan risiko paparan terhadap orang dengan penyakit TB antara lain:<sup>2</sup>

- Diketahui kontak dekat dengan orang yang memiliki penyakit TB infeksius
- Orang yang 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 dengan infeksi HIV/AIDS (*Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

Kondisi dan faktor-faktor yang berkaitan

dengan progresi ITBL menjadi penyakit TB, meliputi:<sup>2</sup>

- Infeksi HIV
- Penyalahgunaan obat injeksi
- Bukti radiografik riwayat TB yang sembuh
- Berat badan rendah (lebih dari 10% di bawah BB ideal)
- Kondisi medis lain, seperti: silikosis, diabetes melitus, gagal ginjal kronis atau hemodialisis, gastrektomi, pintas jejunioileal, transplan organ, kanker kepala dan leher, kondisi penggunaan kortikosteroid atau immunosupresif lain seperti antagonis TNF- $\alpha$
- Konversi tes kulit tuberkulin yang baru (peningkatan  $\geq 10$  mm dari nilai dasar tes sebelumnya dalam 2 tahun)
- Bayi dan anak di bawah usia 5 tahun yang memiliki hasil tes TB positif

Penelitian oleh Rafiza, *et al*, di Malaysia mendapatkan prevalensi ITBL tenaga medis sebesar 10,6%. Faktor risiko yang signifikan antara lain usia lebih dari 35 tahun, riwayat tinggal satu rumah dengan keluarga atau



teman yang TB aktif, bekerja sebagai perawat, dan berjenis kelamin laki-laki.<sup>4</sup> Martin, *et al*, menemukan prevalensi TB laten pada Petugas Kesehatan di RSUP H. Adam Malik Medan lebih besar, yaitu 53%. Petugas kesehatan yang bekerja di bangsal paru, penyakit dalam, neurologi, dan ICU memiliki prevalensi >50%.<sup>5</sup> Demikian juga prevalensi TB laten pada petugas kesehatan di Brazil sebesar 48%.<sup>6</sup>

**DIAGNOSIS ITBL**

Penyakit TB harus dieksklusi sebelum tatalaksana ITBL. ITBL dapat dibedakan dari penyakit TB seperti dalam tabel 1.<sup>2,3</sup>

Pemeriksaan penunjang yang dianjurkan untuk ITBL adalah tes kulit tuberkulin (TKK) dan *interferon gamma release assay* (IGRA).<sup>2,3</sup>

**Tes Kulit Tuberkulin (TKK)**

Tujuan tes adalah untuk menentukan apakah seseorang terinfeksi *M. tuberculosis*. Jika seseorang sudah terinfeksi kuman TB, reaksi hipersensitivitas tipe *delayed* dapat terdeteksi dalam 2- 8 minggu setelah infeksi. Tes kulit dilakukan secara injeksi intradermal secara teknik *Mantoux* menggunakan 0,1 mL dari 5 TU larutan *purified protein derivative* (PPD). Pembacaan dan interpretasi dilakukan dalam 48- 72 jam setelah injeksi. Tes ini tidak perlu pada seseorang yang memiliki riwayat positif TKK atau pengobatan TB.

Interpretasi hasil TKK:<sup>2</sup>

Reaksi TKK indurasi  $\geq 5$  mm dinilai positif pada:

- Orang dengan infeksi HIV
- Kontak dengan orang dengan penyakit TB infeksius dalam waktu dekat
- Orang dengan perubahan fibrotik pada radiografi *thorax* yang konsisten dengan riwayat TB
- Pasien transplantasi organ dan kondisi immunosupresi (termasuk pengguna prednison ekuivalen  $\geq 15$  mg/hari selama 1 bulan atau lebih atau menggunakan antagonis TNF- $\alpha$ )

Reaksi TKK indurasi  $\geq 10$  mm dinilai positif pada:

- Riwayat dari daerah yang tinggi prevalensi TB
- Penyalahguna obat injeksi
- Orang yang bertempat tinggal atau bekerja di tempat yang berisiko tinggi, seperti fasilitas rehabilitasi jangka panjang, rumah sakit, dan pelayanan kesehatan lain,

tinggal bersama dengan orang dengan HIV/AIDS

- Petugas laboratorium mikobakteriologi
- Anak usia < 5 tahun
- Bayi, anak, dan remaja yang terpapar orang dewasa yang tergolong risiko tinggi

Reaksi TKK indurasi  $\geq 15$  mm dinilai positif pada:

- Orang yang tidak memiliki faktor risiko TB

**Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)**

IGRAs digunakan untuk menentukan seseorang terinfeksi *M. tuberculosis* dengan mengukur respons imun terhadap protein-protein TB dalam darah.<sup>2</sup> Sel T akan melepaskan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) bila ada stimulasi ulang oleh antigen *M. tuberculosis*.

Terdapat dua IGRAs yang disetujui oleh *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat, yaitu QuantiFERON®-TB Gold-in-Tube test (QFT-GIT) dan T-SPOT® TB test.<sup>1</sup> Untuk menghindari reaksi silang, tes ini menggunakan antigen yang dikode pada *region of difference 1* (RD-1) yang merupakan bagian genom *M. tuberculosis* yang tidak terdapat pada genom BCG atau mikobakterium non-tuberkulosis.

Tes QFT-GIT menggunakan *whole blood* dan dilakukan pengukuran IFN- $\gamma$  sebagai respons terhadap antigen MTB (ESAT-6, CFP-10, dan TB7.7) dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA).<sup>7</sup> Pemeriksaan T-SPOT® TB dilakukan berdasarkan teknik *enzyme-linked immunospot* dari jumlah sel mononuklear perifer yang memproduksi IFN- $\gamma$  setelah paparan dengan dua antigen MTB (ESAT-6 dan CFP-10).<sup>7</sup>

Keuntungan IGRAs antara lain:

- Memerlukan satu kali kunjungan/ tes
- Tidak menyebabkan fenomena *booster*
- Hasil tes tidak dipengaruhi oleh persepsi atau *bias* tenaga medis
- Hasil dapat diperoleh dalam 24 jam
- Tidak dipengaruhi oleh BCG dan mikobakteria lingkungan.

Keterbatasan IGRAs, antara lain:

- Sampel darah harus diproses dalam 8- 30 jam setelah pengambilan
- Data masih terbatas pada penggunaan kelompok anak usia <5 tahun, orang yang baru terpapar TB, orang immunokompromais, dan penggunaan tes serial.

Interpretasi hasil pemeriksaan QFT didasarkan pada jumlah IFN- $\gamma$  yang dilepaskan, sedangkan pada T-SPOT® TB didasarkan pada jumlah sel yang melepaskan IFN- $\gamma$ . Hasil kualitatif dilaporkan sebagai positif, negatif, *indeterminate*, atau *borderline*. Hasil kuantitatif dilaporkan sebagai nilai numerik dari respons terhadap antigen TB dan dua kontrol, yaitu nil dan mitogen. Hasil kuantitatif dapat berguna pada kasus individu dengan kombinasi faktor-faktor risiko.<sup>2,3</sup>

**Pemilihan Tes**

IGRAs baik dilakukan pada kelompok orang yang kemungkinan kecil kunjungan berulang untuk pembacaan dan interpretasi TKK dan orang yang pernah menerima vaksinasi BCG. TKK lebih dipilih untuk anak di bawah usia <5 tahun. Orang dengan HIV seharusnya diperiksa untuk ITBL sesegera mungkin setelah diketahui status HIVnya, sebab berisiko 10 kali lebih besar menjadi penyakit TB dibandingkan

**Tabel 1.** Perbedaan ITBL dan penyakit TB

KONDISI MEDIS	ITBL	PENYAKIT TB
Gejala	Tidak ada	Demam, batuk, nyeri dada, penurunan berat badan, keringat malam, hemoptisis, <i>fatigue</i> , penurunan nafsu makan
Tes tuberkulin atau IGRA	Biasanya positif	Biasanya positif
Radiografi <i>thorax</i>	Biasanya normal	Biasanya abnormal Dapat normal pada kondisi immunosupresi atau penyakit ekstrapulmonal
Spesimen respiratorik	Negatif pada pewarnaan dan kultur	Spesimen respiratorik biasanya positif pada pewarnaan atau kultur Dapat negatif pada orang dengan penyakit ekstrapulmonal atau penyakit paru minimal/awal
Infeksius	Tidak dapat menularkan kuman TB ke orang lain	Dapat menularkan kuman TB ke orang lain
Tatalaksana	Harus dipertimbangkan tatalaksana untuk ITBL dengan tujuan mencegah penyakit TB	Membutuhkan tatalaksana untuk penyakit TB



dengan non-HIV. Hasil TKK atau IGRA negatif tidak mengeklusi ITBL karena kemungkinan imunokompromais. Setelah inisiasi terapi antiretroviral, disarankan pengulangan tes ITBL pada riwayat hasil TKK dan IGRA negatif.

Beberapa orang dapat memiliki reaksi negatif terhadap TKK meskipun sudah beberapa tahun terinfeksi *M. tuberculosis*. Namun, pada TKK berikutnya dapat positif karena tes pertama memberi stimulasi tubuh untuk bereaksi terhadap TKK. Fenomena *booster* ini dapat disalahartikan sebagai konversi tes kulit dari negatif menjadi positif. Karena hal ini, metode dua langkah direkomendasikan pada saat tes awal untuk orang yang mungkin akan dites periodik, misalnya tenaga medis.

Metode dua langkah ini dilakukan apabila hasil tes pertama negatif, dan TKK diulang dalam 1-3 minggu. Jika hasil TKK kedua positif, maka dapat dikategorikan terinfeksi dan diberikan tatalaksana yang sesuai. Jika kedua hasil TKK negatif, orang tersebut tidak terinfeksi dan termasuk TKK negatif saat tes awal. Fenomena *booster* tidak ditemukan pada IGRA, sehingga tidak perlu tes IGRA serial.

Seseorang dengan riwayat kontak TB infeksius, seharusnya dites ulang dalam 8-10 minggu setelah paparan jika hasil TKK atau IGRA awal negatif. Hal ini bukan metode dua langkah. Tes kedua dilakukan untuk menentukan apakah infeksi terlalu dini untuk dideteksi pada tes pertama.

Pada anak di bawah 5 tahun dan pasien imunokompromais yang memiliki hasil TKK atau IGRA negatif, disarankan pemeriksaan radiografi *thorax*. Jika hasil radiografi *thorax* normal, tatalaksana ITBL sebagai *window prophylaxis* segera diberikan dan TKK atau IGRA dilakukan kembali setelah 8-10 minggu kontak selesai. Apabila hasil TKK atau IGRA ulang positif, terapi dapat dilanjutkan. Namun, apabila hasil negatif, maka terapi dapat dihentikan.<sup>2</sup>

Pemeriksaan TKK aman selama periode kehamilan. Jika pemeriksaan TKK atau IGRA positif pada kehamilan, disarankan pemeriksaan radiografi *thorax* dengan perlindungan yang tepat.<sup>2</sup>

Penggunaan TKK dan IGRAs sebagian besar dilakukan di negara dengan insidens TB yang

rendah. Namun, penggunaan TKK dan QFT-GIT di Ethiopia, salah satu negara dengan insidens TB yang tinggi, menunjukkan manfaat yang baik dalam membantu diagnosis ITBL.<sup>8</sup> Hasil studi menyatakan ada konkordansi sedang antara QFT-GIT dan TKK.<sup>9</sup>

Dewasa ini metode deteksi infeksi TB terus berkembang. Wang, *et al*, melaporkan pemeriksaan *IFN-γ inducible protein 10* (IP-10) dan *interleukin 2* (IL-2) beserta QFT dapat meningkatkan akurasi deteksi TB dan mengurangi hasil *indeterminate*. Rasio IL-2/IFN-γ pada plasma terstimulasi antigen ditemukan lebih tinggi pada TB laten dibanding dengan TB aktif.<sup>10</sup>

### Radiografi Thorax

Radiografi *thorax* dapat membantu untuk membedakan ITBL dan TB paru pada orang dengan hasil tes infeksi TB positif. Hasil lesi noduler atau fibrotik yang konsisten dengan TB lama dapat diberi terapi ITBL setelah penyakit TB dieklusi. Namun, hasil kalsifikasi penuh dan granuloma diskret tidak meningkatkan

risiko progresi menjadi penyakit TB.<sup>2</sup>

### TATALAKSANA ITBL

Pemilihan regimen untuk ITBL dapat didasarkan pada rekomendasi WHO<sup>3</sup> dan disesuaikan dengan kondisi pasien masing-masing, sebagai berikut ini:

#### Regimen Isoniazid (INH)

Terdapat dua pilihan terapi INH, yaitu regimen 9 bulan dan regimen 6 bulan. Minimal terapi 6 bulan harus diusahakan untuk terapi ITBL.<sup>2</sup> Pada anak usia 2-11 tahun lebih disarankan terapi 9 bulan menggunakan INH harian. Orang dengan HIV dalam pengobatan antiretroviral dapat diberi regimen INH 9 bulan.<sup>2</sup>

#### Regimen 12 dosis (Isoniazid dan Rifapentine [RPT])

Pengobatan ITBL pada pasien usia lebih dari 12 tahun, pasien terinfeksi HIV yang masih sehat dan tidak sedang dalam terapi antiretroviral, baru saja kontak dengan TB infeksius, atau konversi hasil TKK/tes darah untuk TB, atau

Tabel 2. Pemilihan dan dosis regimen ITBL

OBAT	DURASI	DOSIS	FREKUENSI	DOSIS TOTAL
Isoniazid (INH)	9 bulan	Dewasa: 5 mg/kg Anak: 10-20 mg/kg** Dosis maks: 300 mg	Harian	270
		Dewasa: 15 mg/kg Anak: 20-40 mg/kg** Dosis maks: 900 mg	Dua kali/ minggu <sup>†</sup>	76
	6 bulan	Dewasa: 5 mg/kg Anak: tidak direkomendasikan Dosis maks: 300 mg	Harian	180
		Dewasa: 15 mg/kg Anak: tidak direkomendasikan Dosis maks: 900 mg	Dua kali/ minggu <sup>†</sup>	52
Isoniazid (INH) dan Rifapentine (RPT)	3 bulan	Dewasa dan anak >12 tahun: INH <sup>†</sup> : 15 mg/kg, pembulatan ke dosis yang terdekat 50 atau 100 mg, maks 900 mg. RPT: 10 – 14 kg : 300 mg 14,1 – 25 kg : 450 mg 25,1 – 32 kg : 600 mg 32,1 – 49,9 kg : 750 mg ≥ 50 kg : Maks 900 mg	Sekali/ minggu <sup>†</sup>	12
Rifampisin (RIF)	4 bulan	Dewasa : 10 mg/kg*** Dosis maks : 600 mg	Harian	120

<sup>†</sup> Regimen intermiten harus menggunakan metode *directly observed therapy* (DOT) yaitu observasi langsung saat meminum obat.

<sup>†</sup>Isoniazid (INH) tersedia dalam sediaan tablet 100 mg dan 300 mg. Rifapentine (RPT) tersedia dalam sediaan tablet 150 mg.

<sup>\*\*</sup> Dosis rekomendasi *The American Academy of Pediatrics*: 10-15 mg/kg untuk regimen harian dan 20-30 mg/kg untuk regimen dua kali/minggu.

<sup>\*\*\*</sup> Rekomendasi regimen di Amerika Serikat untuk terapi ITBL pada anak adalah INH 9 bulan. Terapi ITBL pada bayi, anak, dan remaja yang tidak toleran INH atau anak yang kontak dengan pasien kuman resisten isoniazid tetapi sensitif rifampisin, *The American Academy of Pediatrics* merekomendasikan regimen rifampisin (RIF) harian selama 6 bulan (180 dosis) dengan dosis 10-20 mg/kg.



yang memiliki hasil radiologik konsisten dengan TB paru sembuh direkomendasikan dengan regimen 12 dosis seminggu sekali INH dan RPT. Pilihan ini setara dengan pilihan regimen INH 9 bulan. Untuk anak usia 2-11 tahun dapat dipertimbangkan juga pemberian regimen ini apabila regimen INH 9 bulan diperkirakan sulit berhasil. Regimen 12 dosis tidak direkomendasikan pada: anak usia <2 tahun, orang dengan HIV/AIDS yang sedang dalam terapi antiretroviral, orang yang diduga terinfeksi *M. tuberculosis* resisten INH atau rifampisin, dan wanita hamil atau yang sedang berencana hamil.

#### Regimen Rifampisin (RIF)

Pemberian regimen RIF 4 bulan dapat dipertimbangkan pada orang yang tidak toleran dengan INH atau orang yang pernah terpapar TB resisten INH. Regimen RIF tidak digunakan pada orang dengan HIV yang sedang dalam pengobatan antiretroviral.

Secara umum, orang yang memiliki kontak TB dengan TTK atau IGRA positif dan pernah mendapat terapi adekuat untuk ITBL, tidak perlu terapi ulang. Pemberian terapi ulang diindikasikan pada orang yang memiliki risiko tinggi terinfeksi ulang dan berlanjut ke penyakit TB, misalnya anak-anak dan orang dengan immunosupresi. Pada kondisi hamil, terapi ITBL dapat ditunda hingga 2-3 bulan post-partum, kecuali ada risiko tinggi menjadi penyakit TB, misalnya infeksi HIV, kontak baru. Kondisi menyusui bukan kontraindikasi pemberian INH. Suplemen vitamin B6 (piridoksin) 10-25 mg/hari sebaiknya diberikan pada ibu menyusui dan bayi yang mendapat air susu ibu. Meskipun INH diekskresi melalui air susu ibu, jumlahnya tidak cukup untuk pengobatan ITBL pada bayi.<sup>2</sup>

Metaanalisis Sterling, *et al*, melaporkan terapi ITBL dengan kombinasi obat mengandung rifampisin selama 3 bulan atau lebih, efektif mencegah TB aktif dan berpotensi lebih baik dibandingkan isoniazid saja. Tingkat

penyelesaian pengobatan kombinasi lebih baik sebesar 82,1% dibandingkan pengobatan isoniazid saja sebesar 69%.<sup>11</sup> Penelitian prospektif Spyridis, *et al*, menyatakan pada anak-anak dengan ITBL, regimen isoniazid dan rifampisin jangka pendek selama 3 bulan memiliki manfaat yang sama dengan isoniazid dan rifampisin 4 bulan. Kedua regimen tersebut lebih baik daripada pemberian isoniazid 9 bulan.<sup>12</sup>

#### SIMPULAN

Risiko ITBL menjadi TB dan angka kejadian TB masih tinggi di negara berkembang, khususnya Indonesia, sehingga perlu mendapat perhatian. Pendekatan diagnosis ITBL dapat dilakukan dengan memperhatikan faktor risiko dan mengeksklusi penyakit TB aktif. Pengobatan ITBL terbukti bermanfaat mencegah TB aktif, diperlukan pertimbangan kepatuhan berobat, efek samping, serta kondisi pasien, sehingga diharapkan dapat mengurangi angka kejadian TB secara optimal.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. 2016. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
2. Center for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. Georgia; 2013.
3. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>
4. Rafiza S, Rampal KG, Tahir A. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia. *BMC Infectious Diseases* 2011;11:9.
5. Martin U, Hasibuan P. Prevalens TB laten pada petugas kesehatan di RSUP H. Adam Malik Medan. *J Respir Indo*. 2010;30,2:112-8.
6. Wysocki AD, Villa TCS, Arakawa T, Brunello ME, Vendramini SH, Monroe AA, et al. Latent Tuberculosis infection diagnostic and treatment cascade among contact in primary health care in a City of Sao Paulo State, Brazil: Cross sectional study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155348. doi: 10.1371/journal.pone.0155348.
7. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An overview of the evidence. *Hindawi Pulm Med*. 2013;2013:601737. doi: 10.1155/2013/601737.
8. Dagnew AF, Hussein J, Abebe M, Zewdie M, Mihret A, Bedru A, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in healthy young adults in a country with high tuberculosis burden and BCG vaccination at birth. *BMC Research Notes* 2012;5:415.
9. Babayigit C, Ozer B, Inandi T. Performance of QuantiFERON-TB gold in-tube test and tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis infection in BCG vaccinated health care workers. *Med Sci Monit*. 2014;20:521-9.
10. Wang S, Dian N, Lu C, Wu J, Gao Y, Chen J, et al. Evaluation of the diagnostic potential of IP-10 and IL-2 as biomarkers for the diagnosis of active and latent tuberculosis in a BCG-vaccinated population. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e51338.
11. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifampentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
12. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: Results of an 11-year randomized study. *Treatment of Latent Tuberculosis*. 2007;45:715-22.