

Infeksi Laten Tuberkulosis pada Anak: Diagnosis dan Tatalaksana

Nastiti Kaswandani, Madeleine Ramdhani Jasin, Gufron Nugroho

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Infeksi laten tuberkulosis (ILT) adalah keadaan respons imun persisten terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis* tanpa bukti manifestasi klinis tuberkulosis aktif. Anak-anak lebih mudah terinfeksi dan menjadi penderita tuberkulosis (TB) aktif dibandingkan orang dewasa setelah kontak erat dengan pasien TB aktif. Masa inkubasi TB bervariasi selama 2-12 minggu, biasanya 4-8 minggu. Investigasi kontak dan penegakan diagnosis ILTB harus dilakukan pada anak yang memiliki risiko tinggi terinfeksi, yaitu memiliki kontak erat dengan penderita TB aktif, dengan HIV, serta dengan kondisi imunokompromais lainnya. Pengobatan pencegahan ILTB bertujuan mencegah anak yang terinfeksi *M. tuberculosis* berkembang menjadi tuberkulosis aktif. Pedoman WHO yang kemudian diadopsi oleh Petunjuk Teknis Penanganan Infeksi Laten Tuberkulosis Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2020 memberikan rekomendasi pemberian terapi pencegahan tuberkulosis yang terdiri dari beberapa pilihan obat dan durasi pemberian, antara lain isoniazid selama 6 bulan, isoniazid – rifampisin selama 3 bulan, isoniazid - rifapentin sekali sepekan dalam 3 bulan, atau rifampisin selama 4 bulan. Diagnosis dini dan pemberian terapi pencegahan yang cepat penting untuk menurunkan kejadian TB aktif sehingga visi pemberantasan TB dunia pada tahun 2050 bisa tercapai. **Sari Pediatri** 2022;24(2):134-40

Kata kunci: tuberkulosis, infeksi laten TB, *Mycobacterium tuberculosis*, terapi pencegahan tuberkulosis

Latent Tuberculosis Infection in Children: Diagnosis and Management

Nastiti Kaswandani, Madeleine Ramdhani Jasin, Gufron Nugroho

Latent tuberculosis infection (LTBI) is a state of persistent immune response to *Mycobacterium tuberculosis* without clinical manifestations of active tuberculosis. Children become infected and develop active tuberculosis (TB) more easily than adults after close contact with active TB patients. The incubation period for TB varies from 2 to 12 weeks, usually lasting 4-8 weeks. Contact investigations and diagnosis of LTBI should be carried out in children who have a high risk of infection, namely children who have close contact with people with active TB, with HIV, and other immunocompromised conditions. The prevention of latent tuberculosis infection treatment aims to prevent the development of *M. tuberculosis* bacteria infection to become active tuberculosis. WHO guidelines which is later adopted by the Technical Guidelines for the Management of LTBI of Ministry of Health in Indonesia in 2020 provide recommendations of tuberculosis preventive therapy consisting of several drug options and duration of administration, between isoniazid for 6 months, isoniazid - rifampin for 3 months, isoniazid - rifapentine once a week in 3 months. Early diagnosis and preventive prevention are important in decreasing active TB disease prevalence thus the vision to eradicate TB may be accomplished in the year 2050. **Sari Pediatri** 2022;24(2):134-40

Keywords: tuberculosis, latent TB infections, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis preventive treatment

Alamat korespondensi: Madeleine Ramdhani Jasin. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo. JL, Diponegoro 71, Jakarta Pusat 10320. Email: madeleinejasin@gmail.com

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular penyebab utama masalah kesehatan masyarakat di dunia dan salah satu dari 10 penyebab kematian terbanyak akibat penyakit infeksi di dunia, bahkan lebih tinggi dari HIV/AIDS. Diperkirakan pada tahun 2019 terdapat 10 juta penderita TB dan terdapat 1,4 juta kematian akibat TB. Indonesia saat ini termasuk dalam peringkat kedua negara dengan penderita TB terbanyak di dunia.¹ Pada tahun 2019 di Indonesia, terdapat 845.000 kasus TB baru (312 per 100.000 penduduk) dengan kematian terdapat 96.000 kasus, termasuk 4.700 kasus dengan HIV.¹ Setiap tahunnya, 20 juta anak terpapar TB sehingga penyakit ini merupakan penyebab darurat kesehatan anak di dunia.² Tuberkulosis pada anak merupakan komponen penting dalam pengendalian TB karena jumlah anak berusia kurang dari 15 tahun adalah 12% populasi dan terdapat 1,04 juta kasus TB baru pada anak di dunia pada tahun 2018 dan 2019.¹ Di Indonesia, terdapat 68.529 kasus anak dengan TB baru pada tahun 2018.¹ Pemberian terapi pencegahan tuberkulosis pada anak di Indonesia juga masih sangat kurang, yaitu hanya 9,4% dari seluruh populasi anak yang terindikasi diberikan terapi pencegahan ini.¹

Infeksi laten tuberkulosis (ILT) adalah keadaan respons imun persisten terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis* tanpa bukti manifestasi klinis sakit tuberkulosis aktif.³ Prevalensi ILTB di Asia Tenggara pada anak kurang dari 15 tahun adalah 7,4% dari seluruh prevalensi ILTB di regio tersebut yaitu 30,8%.² Telaah sistematis yang dilakukan terhadap 11 penelitian di Asia Tenggara menunjukkan 24,4% sampai 69,2% anak umur di bawah 15 tahun berkontak dengan dewasa dengan TB aktif dan 3,3%-5,5% di antaranya akan berkembang menjadi sakit TB.⁴ Oleh karena itu, investigasi kontak dan pengobatan pencegahan penting untuk dilakukan pada anak untuk menurunkan risiko sakit TB aktif.³

Saat ini, *World Health Organization* (WHO) dan Kemenkes RI merekomendasikan pengobatan pencegahan TB pada anak berusia di bawah 5 tahun yang memiliki kontak erat dengan penderita TB dewasa. Pengobatan pencegahan yang telah lama direkomendasikan untuk ILTB adalah isoniazid selama 6 bulan atau 9 bulan (Kemenkes RI dan WHO).^{5,6} Namun, kedua pengobatan tersebut berisiko menyebabkan tingkat ketidakpatuhan tinggi.⁷ Oleh karena itu, telah banyak penelitian untuk mencari paduan obat lain dengan lama pengobatan lebih singkat

dan memiliki tingkat efektivitas serta keamanan setara atau lebih baik daripada isoniazid saja.

Tujuan pemberian terapi pencegahan TB (TPT) merupakan bagian dari misi Stop TB Partnership dan WHO untuk dunia yang bebas TB, yaitu mengurangi kejadian tahunan menjadi kurang dari satu kasus per satu juta penduduk pada tahun 2050. Untuk mencapai target tersebut diperlukan penurunan insiden 1.000 kali lipat dalam waktu kurang dari 35 tahun.⁸ Upaya pencegahan TB telah lama diabaikan, anak-anak adalah populasi yang rentan terhadap TB yang secara sistematis diabaikan dalam upaya pengendalian TB sebelumnya. Kelompok anak inilah yang harus diprioritaskan dalam hal pencegahan TB.²

Patogenesis TB pada anak

Riwayat perjalanan penyakit TB menunjukkan usia mempunyai peran penting dalam risiko berkembangnya infeksi *M. tuberculosis* pada anak.⁹ Bayi berusia kurang dari 1 tahun mempunyai risiko tertinggi sakit TB paru yaitu sebesar 30-40% sedangkan pada usia 1-10 tahun risiko tersebut menurun dan di titik terendah pada usia 5-10 tahun dengan persentase 2%. Risiko anak sakit TB kembali meningkat pada usia 10-15 tahun dengan angka 10-20%.⁹ Pasien yang memiliki riwayat kontak erat dengan pasien TB, riwayat HIV, dan anak balita berusia kurang dari 2-3 tahun memiliki risiko yang tinggi untuk berkembangnya TB aktif.¹⁰

Mycobacterium tuberculosis ditularkan melalui jalur pernapasan oleh droplet nuklei berukuran kecil (1-5 µm) yang terhirup dalam alveoli melalui kontak erat dengan penderita TB.¹¹ Dalam waktu 4-12 minggu setelah terpapar, terdapat perluasan infeksi yang disebut fokus primer ghon.¹¹ Dari fokus primer tersebut, terjadi inflamasi ke kelenjar getah bening berupa limfangitis dan limfadenitis hilar serta mediastinal. Fokus primer, limfadenitis, dan limfangitis akan membentuk kompleks primer.¹²

Waktu yang dibutuhkan bakteri tuberkulosis untuk masuk untuk membentuk kompleks primer lengkap disebut masa inkubasi. Masa inkubasi tuberkulosis adalah 2-12 minggu dan biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Selama masa inkubasi, bakteri berkembang biak menjadi sejumlah 10^3 - 10^4 , yang cukup untuk merangsang respon imun seluler. Dengan terbentuknya imunitas seluler maka bila imunitasnya baik dan optimal

maka tidak akan terjadi tuberkulosis atau tuberkulosis aktif yang disebut dengan infeksi tuberkulosis laten atau ILTB. Namun, dalam kasus kekebalan yang buruk atau fungsi kekebalan yang melemah, kondisi itu dapat berkembang menjadi TB aktif.⁶

Diagnosis

Evaluasi ke arah TB harus dilakukan pada anak yang memiliki risiko tinggi terinfeksi *M. tuberculosis*, yaitu anak usia kurang dari 5 tahun yang memiliki kontak erat dengan penderita TB aktif, anak dengan HIV, serta pada kondisi imunokompromais lainnya, misalnya anak keganasan, autoimun, mendapatkan terapi immunosupresan jangka panjang.⁵ Diagnosis ILTB pada anak ditegakkan dari riwayat kontak erat dengan penderita TB aktif, serta hasil pemeriksaan bukti infeksi yang positif (baik uji tuberkulin maupun IGRA), tanpa adanya manifestasi klinis dan gambaran radiologi TB aktif.³ Gejala khas TB aktif pada anak harus disingkirkan, yaitu demam lama (≥ 2 minggu) dan/atau berulang tanpa sebab jelas, batuk lama (≥ 2 minggu) dan sebab batuk lain telah disingkirkan, lesu atau malaise, dan berat badan turun atau tidak naik dalam 2 bulan sebelumnya meskipun telah diberikan upaya perbaikan gizi yang baik selama 1-2 bulan. Jika terdapat gejala-gejala tersebut, maka yang harus dilakukan adalah investigasi TB, yaitu dengan pemeriksaan bakteriologis (basil tahan asam, tes cepat molekular TB, atau biakan *M. tuberculosis*).⁶

Investigasi kontak adalah salah satu cara menemukan pasien TB secara aktif, termasuk pada anak, yang dimulai dari kasus TB aktif yang infeksius (kasus indeks). Investigasi kontak ditujukan pada kelompok yang kontak erat dengan pasien TB sehingga berisiko tinggi untuk terinfeksi atau sakit TB. Pada anak dengan ILTB, terapi pencegahan TB dapat diberikan supaya tidak berkembang menjadi sakit TB.⁶

Di Indonesia, sebagian besar fasyankes mempunyai sumber daya terbatas dan tidak mungkin melakukan pemberian TPT pada semua kontak. Oleh karena itu, Kementerian Kesehatan memprioritaskan TPT diberikan pada populasi berisiko, yaitu:⁶

- Orang dengan HIV/AIDS (ODHA)
- Kontak serumah dengan pasien TB paru yang terkonfirmasi bakteriologis
 - Anak usia di bawah 5 tahun

- Anak usia 5-14 tahun
- Remaja dan dewasa (usia di atas 15 tahun)
- Kelompok risiko lainnya dengan HIV negatif
 - Pasien immunokompromais lainnya (Pasien yang menjalani pengobatan kanker, pasien yang mendapatkan perawatan dialisis, pasien yang mendapat kortikosteroid jangka panjang, pasien yang sedang persiapan transplantasi organ, dll).
 - Warga Binaan Pemasyarakatan (WBP), petugas kesehatan, sekolah berasrama, barak militer, pengguna narkoba suntik.⁶

Pada kelompok risiko tinggi yang berkontak dengan pasien TB aktif atau kasus indeks tersebut harus disingkirkan dahulu kondisi sakit TB atau TB aktif sebelum didiagnosis sebagai ILTB dan mulai mendapatkan terapi pencegahan tuberkulosis (TPT).⁴ Uji tuberkulin dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis ILTB dan membantu penegakan diagnosis TB aktif pada anak.⁶ Uji tuberkulin tidak bisa membedakan antara infeksi dan sakit TB; hasil positif menunjukkan adanya infeksi TB. Hasil positif bila indurasi ≥ 10 mm pada pasien immunokompeten dan ≥ 5 mm pasien dengan immunokompromais.⁶ Pemeriksaan lain untuk infeksi TB adalah *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA) yang menilai kadar interferon gamma. Pun demikian, IGRA juga tidak dapat membedakan antara infeksi laten TB dan TB aktif.¹³ Penggunaan IGRA untuk deteksi infeksi laten TB tidak lebih unggul dibandingkan dengan uji tuberkulin¹⁴ sehingga program nasional belum merekomendasikan penggunaan IGRA.⁶ WHO merekomendasikan pemeriksaan uji tuberkulin atau IGRA pada anak yang memiliki risiko tinggi terinfeksi *M. tuberculosis*, yaitu anak dengan HIV, kontak erat dengan penderita TB aktif, pasien yang menjalani terapi dengan immunosupresan, pasien yang menjalani dialisis, dan pasien yang menjalani transplantasi organ.⁵

Pasien yang mempunyai riwayat kontak serumah, maupun kelompok berisiko lainnya bila mempunyai gejala akan diperiksa TB sesuai standar sedangkan yang tidak bergejala akan menjalani pemeriksaan tuberkulin atau IGRA, dan bila tidak tersedia disarankan untuk pemeriksaan X-ray toraks. Pasien dengan HIV yang mempunyai gejala akan diperiksa TB sesuai alur diagnosis TB, sedangkan yang tidak mempunyai gejala akan diberi TPT. Jika pasien yang menjalani pemeriksaan diagnosis TB dan didapatkan hasil sesuai TB aktif, pasien akan menjalani terapi dengan obat anti-tuberkulosis, sedangkan yang negatif akan

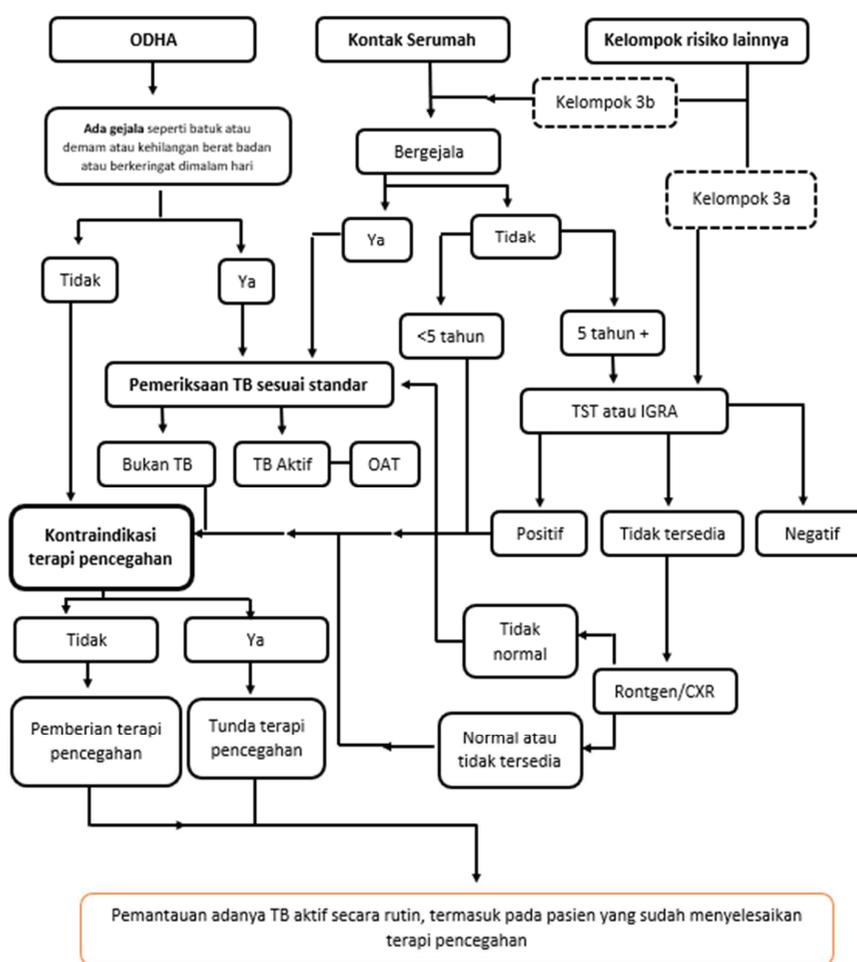
diberikan TPT.⁴ Alur evaluasi pada kelompok yang berisiko tinggi sakit TB tertera pada Gambar 1. Yang harus diperhatikan adalah pada pemberian TPT pada pasien ILTB, setelah kemungkinan sakit TB berhasil disingkirkan.⁴

Tata laksana

Pengobatan pencegahan ILTB bertujuan untuk mencegah berkembangnya kondisi infeksi menjadi TB aktif.¹⁵ Kini, terdapat beragam pilihan obat, dosis, dan durasi dan tertera pada Tabel 1.

Paduan Isoniazid selama 6 bulan

Pedoman WHO merekomendasikan pengobatan standar ILTB dengan isoniazid yang diberikan setiap hari selama 6 bulan atau 9 bulan.⁵ Di Indonesia, Kementerian Kesehatan RI dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) merekomendasikan pengobatan pencegahan dengan isoniazid 10 mg/kgBB/hari (maksimal 300 mg/ hari) selama 6 bulan, dengan pertimbangan efektivitas yang sama dengan pemberian selama 9 bulan. Pada pasien dengan gizi buruk atau infeksi HIV, selain pemberian isoniazid, diberikan vitamin B6 10 mg untuk dosis isoniazid ≤ 200 mg/hari dan 2 x 10 mg untuk dosis isoniazid > 200 mg/hari.⁶



^{3a} Pasien immunokompromais selain HIV (pasien kanker, pasien dialisis, pasien mendapat kortikosteroid)

^{3b} Warga Binaan Pemasyarakatan (WBP), petugas kesehatan, sekolah berasrama, barak militer, pengguna narkoba suntik.

Gambar 1. Alur pemeriksaan pada pasien kelompok risiko tinggi sakit TB⁴

Tabel 1. Rekomendasi dosis paduan pengobatan ILTB⁴⁻⁶

No	Paduan obat	Dosis pada anak	Dosis maksimal
1	Isoniazid setiap hari selama 6 bulan (6H)	<10 tahun: 10 mg/kgBB >10 tahun: 5 mg/kgBB	300 mg/hari
2	Isoniazid + Rifampisin setiap hari selama 3 bulan (3HR)	<10 tahun: Isoniazid 10 mg/kg BB, Rifampisin 15 mg/kg BB	Isoniazid = 300 mg/hari Rifampisin = 600 mg/hari
3	Isoniazid + Rifapentine setiap minggu selama 3 bulan (3HP) – khusus diberikan untuk anak berusia ≥ 2 tahun	Isoniazid : 15 mg/kgBB Rifapentine (RPT) $\geq 50,0$ kg = 900 mg 10-15 kg Isoniazid 300mg RPT 300mg 16-23 kg Isoniazid 500mg RPT 450mg 24-30 kg Isoniazid 600mg RPT 600mg ≥ 31 kg Isoniazid 700mg RPT 750mg	Isoniazid = 900 mg/hari Rifapentin = 900 mg/hari

Paduan Isoniazid dan Rifampisin selama 3 bulan

Pemberian isoniazid dan rifampisin selama 3 bulan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi TPT. Kedua obat tersebut sebaiknya dikonsumsi satu kali sehari (baik pagi, siang, sore, atau malam) saat perut kosong, yaitu 1 jam sebelum makan atau 2 jam sebelum makan, dengan dosis tertera pada Tabel 1. Pemberian dengan regimen ini memiliki efektivitas yang sama dengan pemberian isoniazid selama 6 bulan, dengan kepatuhan obat yang lebih baik.

Paduan Isoniazid-Rifapentin selama 3 bulan

Paduan isoniazid-rifapentin setiap minggu selama 3 bulan (3HP) merupakan salah satu paduan pengobatan ILTB yang memiliki efektivitas setara dengan isoniazid. Saat ini masih belum ada data keamanan dan farmakokinetik rifapentin pada anak berusia <2 tahun sehingga tidak direkomendasikan untuk anak usia di bawah 2 tahun.⁶

Efikasi beragam paduan terapi pencegahan TB

Pemberian TPT dengan isoniazid selama 6 bulan memiliki tingkat ketidakpatuhan tinggi, sehingga diperlukan paduan pengobatan dengan durasi yang lebih

singkat tetapi tetap memiliki efektivitas yang setara.⁷ Profilaksis isoniazid mengurangi risiko perkembangan tuberkulosis hingga 59% pada anak berusia 15 tahun atau yang lebih muda (RR = 0,41, 95% CI 0,31, 0,55 $p < 0,001$).¹⁶ Kepatuhan terhadap terapi pencegahan isoniazid di Indonesia sangat rendah dan disebabkan dari berbagai faktor seperti keuangan, pengetahuan, layanan kesehatan dan hambatan pengobatan lainnya.¹⁷

Sementara, Villarino dkk¹⁸ menemukan bahwa pada anak berusia 2 - 17 tahun, paduan isoniazid – rifapentin selama 3 bulan memiliki tingkat keamanan dan efektivitas setara dengan paduan isoniazid 9 bulan. Pengobatan ILTB dengan paduan isoniazid – rifapentin selama 3 bulan memiliki tingkat kepatuhan lebih tinggi dibandingkan paduan isoniazid 9 bulan (88,1% vs 80,9%; 95% CI; $p = 0,003$). Dari penelitian tersebut, CDC merekomendasikan penggunaan paduan 3HP pada anak dengan ILTB yang berusia 2 - 17 tahun.¹⁹ Paduan isoniazid-rifapentin selama 3 bulan mempunyai keamanan dan keefektifan yang sama dengan paduan TPT lain yang direkomendasikan dan mencapai tingkat penyelesaian pengobatan yang jauh lebih tinggi.²⁰

Keamanan dan kepatuhan TPT

Telaah sistematis terhadap penelitian pada pasien ILTB yang mendapatkan isoniazid-rifapentin selama 3 bulan memiliki frekuensi efek samping yang rendah dibandingkan dengan monoterapi isoniazid.

Kejadian efek samping berupa *flu like symptoms* rendah pada semua pemberian paduan TPT. Kejadian hepatotoksitas ditemukan rendah (kurang dari 5%) pada pemberian paduan isoniazid – rifampentin selama 3 bulan, isoniazid selama 6 bulan dan 9 bulan, sementara sedikit lebih tinggi yaitu sekitar 6% pada paduan isoniazid – rifampisin selama 3 bulan. Kejadian berhenti pengobatan karena efek samping tersebut lebih tinggi pada paduan isoniazid selama 6 bulan (36,1%) dibandingkan dengan paduan isoniazid – rifampisin selama 3 bulan (29,7%) dan isoniazid – rifampentin selama 3 bulan (11,5%).²¹

Studi uji kontrol acak prospektif selama lebih dari 11 tahun (1995-2005) terhadap 926 anak berusia kurang dari 15 tahun dengan ILTB menunjukkan angka ketidakpatuhan lebih tinggi pada kelompok mendapat terapi isoniazid 6 bulan dibanding kelompok terapi isoniazid dan rifampisin 4 bulan.²² Meta-analisis terhadap 5 uji klinis acak terkontrol juga menyokong hasil yang sama. Studi kohort retrospektif terhadap 335 anak berusia kurang dari 5 tahun, menunjukkan bahwa kemoprofilaksis kombinasi isoniazid - rifampisin yang diberikan selama 3 bulan memiliki kepatuhan yang lebih baik (69,6%) secara signifikan dibandingkan kepatuhan terhadap kemoprofilaksis isoniazid saja (27,6%) selama 6 bulan. Dengan demikian, dalam pemilihan paduan TPT harus dipertimbangkan mengenai kemungkinan kepatuhan pasien dalam meminum obat dan menyusun strategi pemantauan supaya pemberian terapi bisa berjalan baik hingga selesai.²²

Kesimpulan

Infeksi TB Laten merupakan kondisi yang harus diidentifikasi dini pada anak yang memiliki kontak erat dengan penderita TB dewasa, sering dari orang tua atau orang terdekat dengan anak, misalnya pengasuh. Diagnosis dini ILTB penting untuk mencegah berkembangnya infeksi TB menjadi TB aktif di masa mendatang, yaitu dengan mengidentifikasi populasi anak yang berisiko tinggi dan memulai TPT. Pilihan TPT pada anak yang dapat diberikan adalah isoniazid selama 6 bulan, isoniazid – rifampisin selama 3 bulan, isoniazid – rifampentin selama 3 bulan. Pilihan tersebut harus mempertimbangkan kepatuhan anak dalam menjalankan tatalaksana, serta usia anak (rifampentin hanya dapat diberikan pada anak berusia 2 tahun

atau lebih). Dengan mengidentifikasi anak dengan ILTB serta memulai TPT dengan tepat, diharapkan morbiditas dan mortalitas akibat TB pada anak dapat dikurangi sehingga eradikasi TB dunia dapat dicapai.

Daftar pustaka

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Jenewa: World Health Organization; 2020.
2. Reuter A, Seddon JA, Marais BJ, Furin J. Preventing tuberculosis in children: A global health emergency. *Ped Respir Rev* 2020;36:44-51.
3. Mack U, Migliori GB, Sester M, dkk. LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-73.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk teknis penanganan infeksi laten tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
5. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Jenewa: World Health Organization; 2018.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana tuberkulosis anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
7. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: Systematic review of studies in the US and Canada. *Int Union Tuberc Lung Dis* 2008;12:1235-54.
8. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. Jenewa: World Health Organization; 2013.
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-90.
10. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denhom JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection: the promise and the challenges. *Elsevier, Int J Inf Dis* 2017;56:68-76.
11. Thomas TA. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am* 2007;64:893-909.
12. Perez-Velez CM, Roya-Pabon CL, Marais BJ. A systematic approach to diagnosing intra-thoracic tuberculosis in children. *Brit Infect Assoc* 2017;74:S74-S83.
13. Chegou NN, Heyckendorf J, Walz G, Lange C, Ruhwald M. Beyond the IFN- γ horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis. *Eur Respir J* 2014;43:1472-86.
14. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, dkk. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:3-20.
15. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *NEJM* 2015;372:2127-35.

16. Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, Bukusi EA, Smith AH, Reingold A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: A meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2015;14:91.
17. Rutherford ME, Ruslami R, Maharani W, dkk. Adherence to isoniazid preventive therapy in Indonesian children: A quantitative and qualitative investigation. *BMC Res Notes* 2012;5:7.
18. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, dkk. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015;169:247.
19. CDC. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:723-6.
20. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2018;55:244-52.
21. Pease C, Hutton B, Yazdi F, dkk. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;1-10.
22. Nurul FLAD, Kaswandani N. Perbandingan efektivitas isoniazid pada preparat kombinasi isoniazid dan rifampisin pada anak dengan infeksi laten tuberkulosis. *Sari Pediatri* 2016;17:485-90.