

Studi Literatur: Peran Imunisasi BCG dan Riwayat Kontak dalam Perjalanan Penyakit Tuberkulosis Anak

Haura Maulidayanthi*, Heni Mufflihah, Samsudin Surialaga

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*hauramaulidayanthi@gmail.com,
samsudin_dr@yahoo.co.id

henimufflihah@unisba.ac.id,

Abstract. This literature study was conducted to collect theories regarding the role of BCG immunization and contact history in the course of childhood tuberculosis (TB) disease. The method used was through a literature study that collected several previous studies and theories to determine the role of BCG immunization and contact history in the course of childhood TB disease. The results of this study indicate that BCG immunization plays a role in increasing the immune response to prevent pulmonary TB infection in children under 5 years of age with an effectiveness of less than 50%. The immune response generated by vaccination can also prevent the spread of TB infection to extra-pulmonary sites. Contact with TB patients can increase exposure to Mycobacterium tuberculosis (MTB) bacteria in children through droplets. Therefore, BCG immunization increases defense against TB infection, while a history of contact increases exposure to TB infection.

Keywords: *BCG Immunization, Contact History, Childhood Tuberculosis.*

Abstrak. Studi literatur ini dilakukan untuk mengumpulkan teori mengenai peranan imunisasi BCG dan riwayat kontak dalam perjalanan penyakit tuberkulosis (TB) anak. Metode yang digunakan adalah melalui studi literatur yang mengumpulkan beberapa penelitian terdahulu dan teori untuk mengetahui peranan imunisasi BCG dan riwayat kontak dalam perjalanan penyakit TB anak. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa imunisasi BCG berperan dalam meningkatkan respon imun untuk mencegah infeksi TB paru anak pada usia di bawah 5 tahun dengan efektivitas kurang dari 50%. Respon imun yang dihasilkan vaksinasi juga dapat mencegah penyebaran infeksi TB ke ekstra paru. Kontak dengan penderita TB dapat meningkatkan paparan bakteri Mycobacterium tuberculosis (MTB) pada anak melalui droplet. Oleh karena itu, imunisasi BCG meningkatkan pertahanan terhadap infeksi TB, sedangkan riwayat kontak meningkatkan paparan infeksi TB.

Kata Kunci: *Imunisasi BCG, Riwayat Kontak, Tuberkulosis Anak.*

A. Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) yang menyebar melalui udara saat seseorang yang terinfeksi TB mengalami batuk (1). Terdapat lebih dari 42 ribu kasus TB pada anak yang terjadi di Indonesia tahun 2021 (2). Angka prevalensi TB di Jawa Barat pada tahun 2021 adalah 182 per 100.000 penduduk (3).

Terdapat beberapa faktor penyebab penularan TB pada anak yaitu lama paparan, daya tahan tubuh, dan lama penularan. Tuberkulosis pada anak banyak ditularkan oleh orang-orang terdekat yang kebanyakan orang dewasa yang dapat berkontak langsung dengan anak. Paparan MTB menyebabkan perkembangan lesi parenkim primer di paru-paru dan menyebar melalui kelenjar getah bening. Perkembangan respon imun setelah infeksi awal terjadi sekitar 4 sampai 6 minggu. Pada anak-anak dengan sistem kekebalan yang lemah, anak-anak antara usia 0 sampai 4 tahun, dan remaja di bawah usia 10 tahun, memiliki risiko yang lebih tinggi (4).

Salah satu upaya perlindungan pada anak untuk mencegah TB yang berat dengan dilakukan vaksinasi *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) (5). Vaksin ini merupakan bakteri hidup yang dilemahkan (*live attenuated vaccine*) (6). Deteksi awal merupakan hal yang penting dalam menemukan kasus TB anak yang dapat dilakukan melalui skrining kontak. Riwayat kontak merupakan salah satu indikator yang penting dalam mendiagnosis TB anak menggunakan sistem skoring. Kontak didefinisikan sebagai tinggal di rumah yang sama atau sering kontak langsung dengan seseorang yang dinyatakan TB BTA (+) (7). Seseorang dengan TB BTA (-) juga dapat menularkan bakteri tersebut, tetapi risikonya jauh lebih rendah dibandingkan dengan seseorang dengan TB BTA (+) (8).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini ditujukan untuk mengetahui peran imunisasi BCG dan riwayat kontak dalam perjalanan penyakit TB anak. Hasil penelitian ini berupa mekanisme imunisasi BCG dan riwayat kontak dalam perjalanan penyakit TB anak.

B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian ini adalah studi literatur dengan metode studi literatur berupa pengumpulan data pustaka lalu dibaca, dicatat, dianalisis, dan disimpulkan sehingga mendapatkan kesimpulan mengenai studi literatur.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tuberkulosis pada anak

Tuberkulosis adalah suatu penyakit bersifat kronis yang disebabkan oleh bakteri berbentuk basil, yaitu MTB. Tuberkulosis dapat menyebar dari satu orang ke orang lainnya melalui udara. Paru-paru merupakan organ yang paling sering diserang oleh bakteri tersebut, tetapi bisa juga menyerang ke bagian tubuh lainnya (9). Tuberkulosis merupakan penyebab kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2022, ditemukan jumlah kasus sebesar 9.9 juta kasus dan 1.3 juta kematian, dengan kasus anak usia 0-14 tahun ditemukan sebanyak 1.1 juta kasus (5). Berdasarkan data profil kesehatan Indonesia tahun 2021, jumlah kasus TB yang ditemukan di Indonesia sebanyak 397.377 kasus, dengan jumlah kasus anak usia 0-14 tahun ditemukan sebesar 9,7%. Jawa Barat merupakan salah satu provinsi dengan jumlah kasus tertinggi yang menyumbang angka kejadian TB (3). Tuberkulosis diklasifikasikan berdasarkan lokasi anatomi menjadi TB paru dan ekstra paru. Tuberkulosis paru merupakan TB yang terjadi pada parenkim paru (jaringan paru) (10). Tuberkulosis ekstra paru merupakan TB yang terjadi pada organ selain paru, yaitu TB meningitis, tulang atau sendi, kelenjar, pleura, skrofuloderma, abdomen, sistem retikuloendotelial, ginjal, dan jantung (10).

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri gram negatif. Bakteri ini berukuran kecil, aerobik, dan basil non-motil. Struktur dinding pada bakteri ini kompleks dan kaya akan asam lemak rantai panjang. Genusnya dibagi menjadi dua kelompok, yaitu organisme yang tumbuh cepat dan tumbuh lambat. *M. tuberculosis* membutuhkan waktu hingga 24 jam untuk tumbuh. *M. tuberculosis* termasuk kelompok yang tumbuh lambat. Dinding sel *M. tuberculosis* kaya akan peptidoglikan dan lipid kompleks yang merupakan faktor utama untuk patogenesis. Kapsul (lapisan luar) mengelilingi dinding sel yang merupakan kontributor utama virulensi dan kelangsungan hidup bakteri. *M. tuberculosis* bakteri intraseluler fakultatif yang bertindak

sebagai penghambat makrofag, berkembang biak di dalam makrofag, menyebabkan kematian makrofag yang menyerang dan pelepasan basil ke ruang alveolar (11).

M. tuberculosis dapat ditularkan melalui partikel udara, yang disebut droplet nuklei yang memiliki diameter 1–5 mikron. Droplet nuklei dihasilkan ketika orang dengan penyakit TB paru mengalami batuk, bersin, berteriak, atau bernyanyi. Bergantung pada lingkungannya, partikel kecil ini dapat tetap ada di udara selama beberapa jam (12).

Faktor-faktor yang mempengaruhi kemungkinan penularan diantaranya kontak dengan penderita sputum BTA-positif, kedekatan dan durasi paparan. Secara umum, risiko infeksi kontak dengan pasien TB ~30%. Respon imun bawaan berperan penting dalam pertahanan *host* melawan bakteri. Pada anak-anak, pematangan kekebalan tubuh merupakan penentu utama risiko tertularnya penyakit TB (13). Penularan terjadi ketika seseorang menghirup droplet nuklei yang mengandung *M. tuberculosis*, yang akan masuk melalui mulut atau saluran hidung, saluran pernapasan bagian atas, dan bronkus untuk mencapai alveoli paru-paru (12).

Infeksi terjadi ketika seseorang menghirup droplet nuklei yang mengandung basil tuberkel dan berjalan menuju ke alveoli paru-paru dan akan berkembang biak. Kunci utama dalam pertahanan tubuh bawaan melawan *M. tuberculosis* adalah makrofag alveolar dan sel dendritik. Makrofag, sel dendritik, dan sel imun lainnya akan mengenali struktur mikobakteri, *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) dengan *pattern recognition receptors* (PRR) terkait membran, yang paling banyak dipelajari adalah *Toll-like receptors* (TLR2, TLR4, TLR9). PAMP seperti lipoarabinomannan, fosfatidylinositol dan *heat shock protein* (Hsp65 dan Hsp70), dan asam nukleat mikobakteri, seperti motif CpG, dikenali oleh TLR. Pada interaksi dengan TLR, jalur pensinyalan diaktifkan dan akan memproduksi sitokin proinflamasi yang dominan, seperti TNF, IL-1B, IL-12, dan *nitric oxide* (13).

Fagositosis patogen yang dimediasi PRR oleh makrofag merupakan fitur penting dari respon imun bawaan. Bakteri yang tertelan akan dihancurkan melalui fusi fagosom-lisosom dan pengasaman (oleh H₂O₂ dan perantara oksigen reaktif lainnya), namun *M. tuberculosis* dapat menggagalkan proses ini dan menghindari kehancuran. Pada dasarnya respon imun bawaan yang dimediasi melalui makrofag dapat memiliki tiga hasil utama; (1) nekrosis sel, (2) apoptosis (3) kelangsungan hidup makrofag yang terinfeksi. Jika sel mengalami nekrosis, mikobakteri akan dilepaskan dan dapat menginfeksi makrofag baru atau menyebar sedangkan membran sel apoptosis tidak terganggu dan bakteri akan dihancurkan bersama makrofag (13). Kelangsungan hidup makrofag yang terinfeksi memungkinkan mikobakteri bertahan dan bahkan berkembang biak sebelum respons imun adaptif yang diaktifkan oleh sel-T spesifik yang telah dipilih di kelenjar getah bening regional; umumnya 2-3 minggu setelah infeksi primer (13). Jika bakteri hidup, ia dapat menyebar melalui saluran limfatik atau melalui aliran darah ke jaringan dan bagian tubuh mana pun, termasuk area di mana penyakit TB lebih mungkin berkembang (seperti otak, laring, kelenjar getah bening, paru-paru, tulang belakang, tulang, atau ginjal) (12).

Sel dendritik merupakan mediator penting pada respon imun bawaan dan adaptif selain fagositosis, sel dendritik akan membawa mikobakteri hidup ke sel T naif setelah bermigrasi ke kelenjar getah bening regional. Setelah presentasi antigen di kelenjar getah bening, sel T CD4+ akan diaktifkan, dan bermigrasi ke paru-paru untuk menghambat pertumbuhan progresif mikobakteri. Kerentanan terhadap TB meningkat seiring dengan penurunan jumlah CD4. *Interferon-γ* diproduksi oleh sel-T yang teraktivasi, memiliki peran penting dalam perlindungan terhadap TB. *Interferon-γ* sangat penting dalam aktivasi makrofag dan pembunuhan mikobakteri intraseluler. *Tumor necrosis factor-α* adalah sitokin yang diproduksi oleh makrofag, sel dendritik dan sel T yang memiliki peran dalam pembentukan granuloma, induksi makrofag dan memiliki sifat imunoregulasi. *Tumor necrosis factor* memiliki efek pada penahanan infeksi mikobakteri dicapai dengan memediasi pemeliharaan integritas granuloma dengan mengatur protein adhesi sel, daya tarik kemokin, dan mencegah disintegrasi granuloma yang bergantung pada sel-T dan penghancuran inflamasi dengan mengatur IFN yang memproduksi CD4+ dan sel T CD8+. Mekanisme kedua adalah dengan mempromosikan apoptosis mikobakteri yang mengandung makrofag, daripada kematian non-apoptosis, sehingga mencegah penyebaran bakteri antar sel. Namun, TNF juga dapat berkontribusi terhadap respon inflamasi yang merusak pasien dengan penyakit progresif (13).

Imunisasi BCG

Imunisasi adalah salah satu upaya untuk meningkatkan kekebalan tubuh seseorang secara aktif agar tidak sakit atau hanya mengalami sakit ringan apabila suatu saat terpapar penyakit menular, biasanya dengan pemberian vaksin (14,15). Vaksin merupakan produk biologi yang berisi antigen berupa mikroorganisme yang dilemahkan, masih utuh atau bagiannya, atau berupa toksin mikroorganisme yang telah diolah menjadi toksoid atau protein rekombinan, yang ditambah dengan zat lainnya (15). Vaksin akan merangsang sistem kekebalan tubuh untuk melindungi dari infeksi atau penyakit berikutnya (14).

Manfaat imunisasi adalah untuk melindungi dan mencegah tertularnya penyakit yang disebabkan oleh bakteri / virus, meningkatkan kekebalan tubuh terhadap penyakit, dan meningkatkan status kesehatan bayi / anak yang berdampak pada kualitas tumbuh kembang (16). Imunisasi tidak hanya melindungi anak itu sendiri, tetapi imunisasi juga dapat membantu untuk melindungi masyarakat (17). Selain itu, terdapat juga manfaat dalam bidang ekonomi. Salah satu manfaat yang paling terlihat adalah pengeluaran medis yang dapat dihindari. Dengan mencegah episode penyakit melalui vaksin, biaya pengobatan, seperti biaya dokter, obat-obatan dan biaya rawat inap, serta biaya perjalanan dapat dihindari (18)(19).

Bacille Calmette-Guérin adalah bentuk vaksin hidup yang berisi *M. bovis* yang dilemahkan untuk mencegah TB dan infeksi mikobakteri lainnya (20). *Bacille Calmette-Guérin* membantu mencegah terjadinya TB berat (TB milier dan meningitis) (21). *Bacille Calmette-Guérin* merupakan vaksin yang paling banyak diberikan dan biasanya bagian dari jadwal imunisasi rutin bayi baru lahir. Vaksin BCG dapat diberikan baik secara intrakutan maupun intradermal (20).

Pemberian vaksin BCG diindikasikan pada neonatus di negara prevalensi TB yang tinggi, apabila diberikan pada usia > 2 bulan hanya dilakukan pada anak dengan tes tuberculin negatif, dan memiliki kontak erat dengan orang dewasa yang menderita TB. Sedangkan pemberian vaksin BCG dikontraindikasikan pada pasien dengan *immunocompromised* seperti defisiensi imun bawaan, infeksi HIV, keganasan, atau yang mengonsumsi obat immunosupresif (20).

Vaksin BCG terdiri dari sejumlah bakteri yang sudah lemah dan kemampuan patogennya menurun yang akan sehingga menyebabkan terjadinya penghapusan *region of difference* (RDI) yang merupakan region yang terdapat pada *strain* virulen pada *M. tuberculosis* dan *M. bovis* yang menyebabkan penurunan faktor virulensi yang terdapat dalam BCG menghilang (17).

Respon imun yang timbul setelah dilakukan penyuntikan vaksin BCG secara umum mempengaruhi respon humoral dan seluler. Respon yang timbul dimulai setelah injeksi intradermal seperti neutrofil, makrofag, dan sel dendritik akan terjadi serangkaian mekanisme interaksi dengan vaksin BCG. Sel imun akan mengenali BCG melalui *different pattern recognition receptors* (PRRs), seperti TLRs contohnya TLR2 dan TLR4 yang terletak di membran permukaan sel dengan PAMP, seperti peptidoglikan, arabinogalaktan, dan asam mikolat yang terletak di dinding sel bakteri. Terdapat pula reseptor lain yang mengenali BCG, yaitu *nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors* yang berinteraksi dengan komponen spesifik peptidoglikan bakteri. Selain itu, lektin tipe-C, seperti *DC-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin* (DC-SIGN) berinteraksi dengan komponen dinding bakteri dan terlibat dalam pengenalan dan internalisasi BCG. Interaksi ini menginduksi pematangan DC dan migrasi yang ditandai dengan peningkatan ekspresi molekul co-stimulator, seperti CD40, CD80, CD83, dan CD86. Perkembangan respon imun adaptif dimulai ketika *antigenpresenting cells* (DC, makrofag, dan sel B) menyajikan peptida antigenik (BCG) ke molekul MHC dan priming sel T yang terletak di jaringan limfoid sekunder terdekat atau limpa. Sel dendritik yang membawa BCG akan mensekresikan TNF- α , IL-6, dan IL-12 dan mengaktifkan sel T CD4+ dan CD8+. Aktivasi Th1 CD4 T cell menyebabkan peningkatan produksi IFN- γ , TNF- α , dan IL-2 yang meningkatkan aktivitas anti-mikobakteri melalui makrofag. Setelah empat sampai delapan minggu pemberian vaksinasi BCG, terjadi induksi respon sel B oleh sitokin tersebut. Sel B akan berubah menjadi sel plasma yang mengeluarkan antibodi berupa IgG dan menginduksi sel B memori berumur panjang (22).

Riwayat Kontak

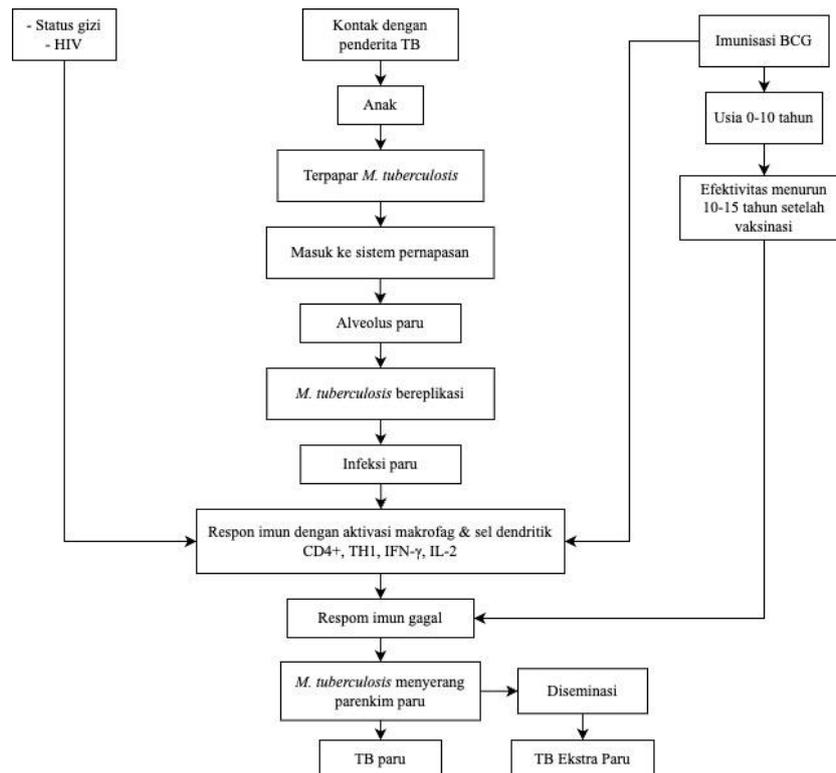
Kontak dekat dengan pasien TB merupakan salah satu faktor risiko utama terinfeksi MTB. Salah satu indikator utama terjadinya TB pada anak adalah riwayat kontak. Anak sangat rentan tertular MTB yang ditularkan oleh orang dewasa dalam bentuk *droplet* yang dikeluarkan saat batuk ataupun berbicara. Salah satu cara untuk skrining riwayat kontak pada TB anak yaitu dengan sistem skoring. Tingginya prevalensi TB pada anak sebagian besar terjadi pada anak yang pernah mengalami kontak atau tinggal bersama dengan penderita TB dewasa (23). Secara khusus, kontak serumah memiliki risiko terbesar untuk infeksi tuberkulosis laten (LTBI) karena berbagi ruang udara yang sama dengan pasien TB dalam satu tempat untuk jangka waktu yang lama (24).

Peran Imunisasi BCG dan Riwayat Kontak dalam Perjalanan Penyakit TB anak

Tuberkulosis adalah suatu penyakit bersifat kronis yang disebabkan oleh bakteri berbentuk basil, yaitu MTB. Tuberkulosis dapat menyebar dari satu orang ke orang lainnya melalui udara, lalu akan terhirup dan masuk ke saluran pernapasan (10). Faktor risiko terjadinya TB salah satunya ialah adanya paparan MTB oleh penderita TB BTA (+) yang bisa terjadi karena adanya kontak (25). Ketika terpapar MTB, makrofag alveolar dan sel dendritik adalah sel pertama yang akan mendeteksi dan mencerna mikobakteri. Seiring dengan adanya *innate antimicrobial mediators* tambahan, mereka akan memicu peristiwa imunologi bawaan untuk mengaktifkan jalur komplemen, merangsang kemokin dan produksi sitokin pro-inflamasi termasuk IFN- γ dan TNF- α , dan menambah opsonisasi dan fagositosis untuk membersihkan atau mengendalikan infeksi. Jika gagal atau tidak mencukupi, mikobakteri dapat menyerang parenkim paru. Respons imun adaptif dipicu ketika makrofag dan sel dendritik menghadirkan MTB antigen ke sel T, termasuk sel T CD4 + tipe Th-1, sel T sitotoksik CD8+, dan sel T gamma-delta ($\gamma\delta$) yang selanjutnya mempotensiasi sekresi sitokin kunci untuk pengendalian MTB (9).

Salah satu upaya pencegahan TB yaitu vaksinasi anak dengan BCG yang dapat memberikan perlindungan untuk anak, khususnya dari TB yang parah pada anak. Respon imun yang ditimbulkan setelah vaksinasi BCG dapat berupa respon humoral dan seluler. Respon imun yang ditimbulkan dimulai setelah injeksi intradermal, di mana neutrofil, makrofag, dan DC akan berinteraksi dengan BCG. Pengenalan BCG oleh sel imun terjadi melalui PRRs, seperti TLRs contohnya TLR2 dan TLR4 yang ada pada membran permukaan sel dengan PAMP, seperti peptidoglikan, arabinogalaktan, dan asam mikolat yang terletak di dinding sel bakteri. Terdapat pula reseptor lain yang mengenali BCG, yaitu (*NOD*)-like receptors yang berinteraksi dengan komponen spesifik peptidoglikan bakteri. Selain itu, lektin tipe-C, seperti DC-SIGN berinteraksi dengan komponen dinding bakteri dan terlibat dalam pengenalan dan internalisasi BCG. Interaksi ini akan memicu pematangan DC dan migrasi yang ditandai dengan peningkatan ekspresi molekul *co-stimulator*, seperti CD40, CD80, CD83, dan CD86. Perkembangan respon imun adaptif dimulai ketika *antigenpresenting cells* (DC, makrofag, dan sel B) menyajikan peptida antigenik (BCG) ke molekul MHC dan priming sel T yang terletak di jaringan limfoid sekunder terdekat atau limpa. Sel dendritik yang membawa BCG akan mensekresikan TNF- α , IL-6, dan IL-12 dan mengaktifkan sel T CD4+ dan CD8+. Aktivasi Th1 CD4 T cell menyebabkan peningkatan produksi IFN- γ , TNF- α , dan IL-2 yang meningkatkan aktivitas anti-mikobakteri melalui makrofag. Setelah empat sampai delapan minggu pemberian vaksinasi BCG, terjadi induksi respon sel B oleh sitokin tersebut. Sel B akan berubah menjadi sel plasma yang mengeluarkan antibodi berupa IgG dan menginduksi sel B memori berumur panjang (9). Vaksinasi BCG pada bayi 37% efektif terhadap semua bentuk TB pada anak di bawah 5 tahun dan 42% efektif terhadap penyakit paru pada anak di bawah 3 tahun, tetapi tidak memberikan perlindungan kepada remaja atau orang dewasa (26). Efektivitas vaksin BCG akan berkurang sekitar 10-15 tahun setelah dilakukannya vaksinasi saat bayi (27).

Respons imun yang efektif dapat menyebabkan pembersihan total patogen atau penahanan. Respons imun yang tidak adekuat atau tidak tepat akan menyebabkan replikasi patogen terus berlanjut dengan perkembangan menjadi penyakit paru dan kemungkinan penyebaran ke situs ekstra paru (7).



Gambar 1. Peran Imunisasi BCG dan Riwayat Kontak dalam Perjalanan Penyakit TB Anak

D. Kesimpulan

Imunisasi BCG berperan dalam meningkatkan pertahanan terhadap infeksi TB melalui respon imun untuk mencegah infeksi bakteri MTB pada parenkim paru dan diseminasi infeksi ekstra paru. Kontak dengan penderita TB dapat meningkatkan paparan infeksi bakteri MTB pada anak melalui droplet.

Acknowledge

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pihak yang telah membantu dalam penelitian ini, terutama Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, juga kedua pembimbing peneliti yaitu Heni Muflihah, dr., M.Kes., Ph.D dan Samsudin Surialaga, dr., M.Si.

Daftar Pustaka

- [1] Global tuberculosis report. 2021.
- [2] Jumlah kasus tuberculosis pada anak berdasarkan kabupaten/kota di Jawa Barat. Available from: <https://opendata.jabarprov.go.id/id/dataset/jumlah-kasus-tuberculosis-pada-anak-berdasarkan-kabupatenkota-di-jawa-barat>
- [3] Sibue F, Hardhana B. Profil kesehatan Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022:52–55
- [4] Rakhmawati FJ, Yulianti AB, Widayanti W. Angka kejadian tuberculosis paru pada anak dengan imunisasi BCG di RSUD Al-Ihsan Bandung bulan Januari–Juni 2019. *J Integrasi Kesehatan & Sains*. 2020 Sep 30;2(2).
- [5] Global tuberculosis report. 2022.
- [6] Mengenal BCG-itis: reaksi abnormal pasca-imunisasi BCG. Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan. Available from: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/785/mengenal-bcg-itis-reaksi-abnormal-pasca-imunisasi-bcg
- [7] Thomas TA. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Aug 1;64(4):893–909.

- [8] Donald P, Wong N. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. 2014. 126 p.
- [9] Zaman K. Tuberculosis: a global health problem. *J Health Population Nutrition*. 2010;28(2):111–3
- [10] Pratama SN, I* P, Garna H, Akbar MR. Hubungan Indeks Massa Tubuh, Kualitas Tidur, dan Tekanan Darah dengan Tingkat Stres Karyawan Pabrik PT Primastra Sandang Lestari Bandung Tahun 2022 [Internet]. Vol. 1. 2023. Available from: <https://journal.sbpublisher.com/index.php/pharmacomedic>
- [11] Asik, Hastuti E, Evarini Y. Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana TB anak. 2016
- [12] Alzayer Z, Nasser Y Al. Primary lung tuberculosis. 2022 Nov 17.
- [13] Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know (Internet). Available from: www.cdc.gov/tb.
- [14] Heemskerck D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in adults and children. 2023. Available from: <http://www.springer.com/series/10138>
- [15] Immunization. Pan American Health Organization (Internet). Available from: <https://www.paho.org/en/topics/immunization>
- [16] Peraturan menteri kesehatan republik Indonesia nomor 12 tahun 2017 tentang penyelenggaraan imunisasi
- [17] Pentingnya imunisasi bagi anak. (data base from internet). Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan. 2022 Agu 22; Available from: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1331/pentingnya-imunisasi-bagi-anak
- [18] How do vaccines work? Available from: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAofieBhDXARIsAHTTldrGjOzULA7qMbFdFOMRgBB9md8zD7HRPo7Ka8N9z-zGah3W2zhejCAaAoDZEALw_wcB
- [19] Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ*. 2017;95(9):629–38.
- [20] Nandi A, Shet A. Why vaccines matter: understanding the broader health, economic, and child development benefits of routine vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Aug 2;16(8):1900
- [21] Okafor CN, Rewane A, Momodu II. Clinical tuberculosis: diagnosis and treatment. 2022 Jul 4;390–390. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538185/>
- [22] Tata laksana tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- [23] Sukoco RTY, Sutadipura N, Romadhona N. Imunisasi bacille calmette guerin sebagai pencegahan tuberculosis. *Medical Science*. 2022 Jan 27;2(1)
- [24] Nurwitasari A, Wahyuni C. Pengaruh status gizi dan riwayat kontak terhadap kejadian tuberculosis anak di Kabupaten Jember. *J berkala Epidemiologi*. 2015;3(2):138–69.
- [25] Eom JS, Kim I, Kim WY, Jo EJ, Mok J, Kim MH, et al. Household tuberculosis contact investigation in a tuberculosis-prevalent country: are the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay enough in elderly contacts? *Medicine*. 2018 Jan 1;97(3).
- [26] Budiati RE, Khoirina N. Hubungan riwayat kontak penderita dengan kejadian tuberculosis paru anak usia 1-14 tahun di Balai Kesehatan Masyarakat Pati. *J Kesehatan Masyarakat*. 2018;6(1):47–54.
- [27] Evi R, Riani S, Machmud B, Dinas S, Sukabumi KK, Pengajar S. Hubungan imunisasi BCG dengan kejadian TB paru pada anak tahun 2015-2016. 2018;19
- [28] Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2014 Aug 5:349.