

Imunisasi *Bacille Calmette Guerin* sebagai Pencegahan Tuberkulosis: Kajian Pustaka

Regita Thaalanie Y S*, Nugraha Sutadipura, Nurul Romadhona

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

*thaalanieregita@gmail.com,
nromadhonadr@gmail.com

nugrahasutadipura@gmail.com,

Abstract. Tuberculosis is the oldest infectious disease that is still a health problem in the world today. Every year, 10 million people get tuberculosis and 1.5 million people die from TB every year. A person can get TB when an infected person coughs, sneezes, or spits. Most cases and deaths occur in developing countries and infections are often acquired in childhood. Deaths in children from TB are usually caused by meningitis or disseminated disease. Generally, in TB endemic countries, children with TB are between the ages of 1–4 years. One of the controls that can be done is to carry out BCG immunization. The bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine has been around for 80 years and is one of the most widely used of all vaccines today. This vaccine can prevent the occurrence of TB meningitis and disseminated in children. There are several factors that affect the effectiveness of BCG immunization that can affect the success of immunization, namely quality, dose, frequency, method of administering the vaccine, differences in BCG pathways, exposure to environmental mycobacteria, helminth infections, nutritional factors, and genetics.

Keywords: BCG, Tuberculosis, Children.

Abstrak. Tuberkulosis merupakan penyakit menular tertua yang masih menjadi masalah kesehatan di dunia hingga saat ini. Setiap tahun 10 juta orang terkena tuberkulosis dan 1,5 juta orang meninggal karena TB tiap tahun. Seseorang dapat terkena TB ketika penderita batuk, bersin, atau meludah. Sebagian besar kasus dan kematian terjadi di negara berkembang dan infeksi sering didapat pada masa anak-anak. Kematian pada anak akibat TB biasanya disebabkan oleh meningitis atau penyakit diseminata. Umumnya di negara endemik TB anak yang terkena TB diantara usia 1–4 tahun. Salah satu pengendalian yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan imunisasi BCG. Vaksin *bacille Calmette-Guérin* (BCG) telah ada selama 80 tahun dan merupakan salah satu yang paling banyak digunakan dari semua vaksin saat ini. Vaksin ini dapat mencegah terjadinya TB meningitis dan diseminata pada anak-anak. Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi efektivitas imunisasi BCG yang bisa memengaruhi keberhasilan imunisasi, yaitu mutu, dosis, frekuensi, cara pemberian vaksin, perbedaan jalur BCG, paparan mikrobakteri lingkungan, infeksi cacing, faktor nutrisi, dan genetik.

Kata Kunci: BCG, Tuberkulosis, Anak.

A. Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang bisa ditularkan melewati jalur pernapasan yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Paru adalah organ tersering yang terinfeksi bakteri ini dan hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan di masyarakat.¹ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa pada tahun 2019, TB menjadi salah satu penyebab kematian dari 10 penyebab kematian lainnya yang berada di urutan ke-4 setelah *ischemic heart disease*, *stroke*, dan *chronic obstructive pulmonary disease*. Indonesia merupakan negara dengan prevalensi tertinggi kedua dari seluruh dunia.² Pada tahun 2020 sebanyak 1,5 juta orang meninggal karena TB, diantaranya laki-laki dewasa 5,6 juta (56%), perempuan dewasa sebanyak 3,3 juta (33%), dan anak-anak sebanyak 1,1 juta (11%). Pada tahun 2020, 30 negara dengan beban TB tinggi menyumbang 86% kasus TB baru. Delapan negara menyumbang dua pertiga dari total, diantaranya India diikuti oleh China, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika Selatan.³ Pada tahun 2020 di Indonesia terdapat 824.000 orang yang terkena TB dari 273 juta penduduk Indonesia (0,3%). Kasus TB pada anak terjadi 33.366 dengan 13.110 anak meninggal karena TB.⁴

United Nations Organization mengadakan suatu pertemuan dengan tema “Bersatu untuk Mengakhiri Tuberkulosis” yang bertujuan agar kasus TB berkurang dengan cara melakukan pencegahan.⁵ Salah satu pencegahan yang dapat dilakukan adalah pemberian vaksin *Bacille Calmette-Guérin* yang biasa disebut BCG. *World Health Organization* (WHO) menyatakan vaksin BCG adalah vaksin yang paling umum digunakan selama 80 tahun. Selama 20 tahun terakhir hampir seluruh anak di dunia menerima vaksin ini yang diberikan segera setelah lahir (0–1 bulan). Vaksin ini berasal dari *Mycobacterium bovis* yang dilemahkan yang akan menimbulkan kekebalan dan akan memberikan perlindungan terhadap TB pada anak.^{1,6,7} Berdasarkan penelitian sebelumnya didapatkan bahwa BCG memiliki efektivitas sebesar 60–80% dalam memberikan perlindungan terhadap TB pada anak terutama meningitis. Pemberian imunisasi dapat melindungi anak dari berbagai penyakit yang dapat menimbulkan kecacatan atau kematian.⁸

Imunisasi adalah program rutin untuk mencegah kematian anak dan sudah ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Sistem imun anak masih rendah dibandingkan orang dewasa sehingga penting bagi anak untuk melakukan imunisasi segera setelah lahir. Pemberian imunisasi dapat melindungi anak dari berbagai penyakit yang dapat menimbulkan kecacatan atau kematian. Salah satu target MDGs adalah berkurangnya kasus TB sebanyak 50% pada tahun 2015. Target global penanggulangan TB pada tahun 2050 adalah dunia bebas TB. Vaksin BCG merupakan satu-satunya vaksin TB yang ada saat ini. Vaksin tersebut hanya dapat mencegah terjadinya penyakit TB berat pada anak-anak.⁹ Cakupan imunisasi sudah mencapai 100% pada 4 empat provinsi Jambi, DKI Jakarta, Jawa Barat, Banten, dan Bali.¹⁰

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa vaksin BCG dapat menurunkan kejadian TB. Menurut Rhesa Dwi Arianti pada tahun 2014 yang menyatakan bahwa pemberian vaksin BCG dapat menurunkan kejadian TB pada anak di Puskesmas Pandian Kabupaten Sumenep, Jawa Timur. BCG dapat mencegah tuberkulosis sekitar 10%.¹¹ Penelitian yang dilakukan Christian K dkk tahun 2016 menyebutkan bahwa imunisasi BCG mampu memberikan perlindungan pada meningitis TB dan TB milier sekitar 86%.¹² Penelitian Jako Sapto P pada tahun 2021 menyatakan BCG dapat mencegah terjadinya TB berat, seperti milier (78%) dan meningitis TB (64%).¹³

B. Metodologi Penelitian

Sebagian besar kasus dan kematian terjadi di negara berkembang dan infeksi sering didapat pada masa anak-anak. Kematian pada anak akibat TB biasanya disebabkan oleh meningitis atau penyakit diseminata. Umumnya di negara endemik TB anak yang terkena TB diantara usia 1–4 tahun. Salah satu pengendalian yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan imunisasi BCG. Vaksin *bacille Calmette-Guérin* (BCG) telah ada selama 80 tahun dan merupakan salah satu yang paling banyak digunakan dari semua vaksin saat ini. Vaksin ini dapat mencegah terjadinya TB meningitis dan diseminata pada anak-anak. Terdapat beberapa

faktor yang memengaruhi efektivitas imunisasi BCG yang bisa memengaruhi keberhasilan imunisasi, yaitu mutu, dosis, frekuensi, cara pemberian vaksin, perbedaan jalur BCG, paparan mikrobakteri lingkungan, infeksi cacing, faktor nutrisi, dan genetik.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah salah satu penyakit tertua, menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Vaksin TB dapat bekerja dan mencegah berkembangnya penyakit TB pada beberapa tahap perjalanan penyakit. Patogenesis penyakit TB terjadi diawali dengan masuknya *droplet nuclei*, partikel berukuran 1–5 µm terbawa ketika batuk dan bersin. Sekresi pernapasan ini mengandung *droplet nuclei* yang menjadi aerosol dan dapat bertahan di udara hingga 8 jam. Saat M.tb masuk ke saluran pernafasan dan menembus alveoli, bakteri ini akan difagositosis oleh makrofag alveolar dan akan menghindari fusi fagosom dan lisosom. Bakteri ini mampu menghindari sistem imun dan dapat bereplikasi. Sebagian kecil M.tb yang tidak dapat dihancurkan akan terus berkembang biak di dalam makrofag dan akhirnya menyebabkan lisis makrofag. Sebagai respon terhadap M.tb, makrofag akan mengeluarkan *interleukin* (IL)-12 dan tumor *necrosis factor* (TNF)-α. Sitokin ini akan meningkatkan inflamasi dengan cara merekrut sel T dan sel *natural killer* (NK) ke area makrofag yang terinfeksi dan yang akan memengaruhi diferensiasi sel T menjadi sel Th1 (sel T-helper) dan sekresi *interferon* (IFN)-γ. Adanya IFN -γ sehingga menyebabkan makrofag yang terinfeksi akan diaktifkan dan dapat meningkatkan fusi fagosom-lisosom dan akan terjadi pembunuhan intraseluler. Makrofag alveolar, sel epiteliod dan sel *giant langhans* dan mikrobakteri intraseluler akan membentuk granuloma, yaitu inti pusat massa nekrotik yang dikelilingi oleh dinding makrofag dan sel CD4, CD8, dan NK. Jika infeksi berhasil dikendalikan, M.tb akan terus tumbuh sangat lambat sepanjang hidup orang tersebut yang disebut infeksi TB laten. Jika sistem kekebalan orang tersebut tidak mampu menahan infeksi dari M.tb, bakteri ini akan mulai berkembang biak lebih cepat, dan berkembang menjadi TB aktif. Penularan biasanya terjadi pada masa balita dan melalui vaksinasi BCG terlindung dari infeksi sebanyak 70%. Sebagian besar akan menjadi TB laten, yaitu orang tersebut mengandung *M.tuberculosis* dalam tubuhnya tetapi tidak menjadi sakit dan tidak mempunyai gejala TB. 9,14

World Health Organization mengatakan ditemukan setengah dari seluruh kasus TB di dunia terdapat di 8 negara, yaitu Bangladesh, Cina, India, Indonesia, Nigeria, Pakistan, Filipina, dan Afrika Selatan.¹⁵ Umumnya di negara endemik TB anak yang terkena penyakit ini antara usia 1–4 tahun.¹⁶ Lebih dari 67 juta anak sehat memiliki infeksi TB laten dan berisiko berkembang di masa depan.¹⁷ *World Health Organization* dan UNICEF *Child Health Epidemiology Reference Group* (CHERG) mengatakan bahwa mortalitas paling tinggi diantara usia 0–4 tahun dan bayi dan anak kecil memiliki risiko penyakit menular lebih tinggi.¹⁸ 27/10.000 balita di Indonesia menderita TB dan anak usia 5–14 tahun menderita TB.⁴

Definisi Imunisasi

Imunisasi berasal dari kata imun, yaitu suatu cara untuk menimbulkan atau meningkatkan kekebalan tubuh terhadap suatu penyakit yang bertujuan untuk mengurangi penyakit, kecacatan, dan kematian. Biasanya dilakukan melalui pemberian vaksin, dimana vaksin akan merangsang sistem kekebalan untuk melindungi orang tersebut dari infeksi berikutnya.^{7,19} Imunisasi dikelompokkan menjadi imunisasi program dan imunisasi pilihan.

Imunisasi program adalah imunisasi yang diwajibkan kepada seseorang sebagai bagian dari masyarakat dalam rangka melindungi yang bersangkutan dan masyarakat sekitarnya dari penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi. Sedangkan imunisasi pilihan adalah imunisasi yang dapat diberikan kepada seseorang sesuai dengan kebutuhannya dalam rangka melindungi dari penyakit tertentu.¹⁰

Imunisasi Dasar pada Bayi

Setiap bayi, yaitu 0-11 bulan diwajibkan mendapatkan imunisasi dasar lengkap yang terdiri dari 1 dosis hepatitis B, 1 dosis BCG 3 dosis DPT-HB-HiB, 4 dosis polio tetes, dan 1 dosis

campak/MR.10

Definisi Bacille Calmette-Guérin (BCG)

Salah satu cara untuk mencegah TB adalah dengan mendiagnosis TB dengan cepat dan melakukan pencegahan yaitu melakukan imunisasi BCG. Vaksin ini berasal dari *Mycobacterium bovis* yang dilemahkan dan pertama kali diberikan pada manusia di tahun 1921. Vaksin BCG ditemukan oleh Calmette dan Guérin di Institut Pasteur. Vaksin ini aman dan jarang menyebabkan komplikasi yang serius. Indonesia telah melaksanakan vaksinasi BCG sejak tahun 1973 dan saat ini vaksin BCG dapat mencegah terjadinya TB paru berat pada anak, tuberkulosis yang menyebar keseluruh tubuh dan meningitis tuberkulosis yang menyerang otak, tetapi tidak untuk TB paru pada orang dewasa. Efek perlindungan yang diberikan vaksin BCG berlangsung hingga 10 tahun, sehingga tidak akan memberikan perlindungan terhadap TB pada orang dewasa.

Indikasi

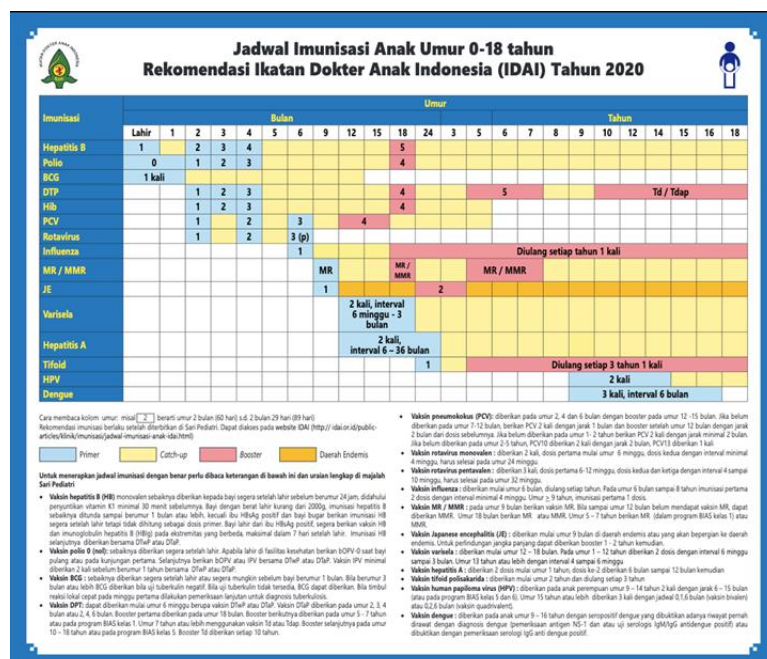
Vaksin BCG direkomendasikan untuk diberikan saat lahir di negara prevalensi TB yang tinggi.¹ Jika pemberian vaksin BCG dilakukan pada usia >2 bulan maka, diberikan hanya untuk anak yang hasil *tuberculin skin test* yang negatif, terus berdekatan dan tidak dapat dipisahkan dari dengan orang dewasa yang memiliki TB yang tidak diobati atau tidak diobati secara efektif.

Kontraindikasi

Kontraindikasi pemberian vaksin yaitu, tidak boleh diberikan pada pasien *immunocompromised* seperti HIV, mengalami gangguan kekebalan seperti akan menjalani transplantasi organ, dalam terapi kanker (obat *cytotoxic*, radiasi) atau terapi imunosupresif seperti kortikosteroid. BCG juga tidak boleh diberikan selama hamil.^{14,22,23}

Prosedur dan Jadwal Pemberian Imunisasi BCG

Dosis pemberian diberikan sebanyak 0,05 ml sebanyak 1 kali saat usia 1 bulan dan pemberian vaksin BCG paling sering diberikan secara intradermal atau perkutan di lengan kanan atas.^{7,20} Setelah pemberian vaksin, efek samping yang akan ditimbulkan setelah 2–6 minggu adalah timbulnya bisul kecil (papula) dan dapat terbentuk ulserasi setelah 2–4 bulan dan kemudian akan sembuh secara bertahap.⁷ Jadwal imunisasi dapat dilihat pada gambar 2.2 berikut.



Gambar 1. Usia Pemberian Vaksin BCG

Sumber: Jadwal Imunisasi IDAI 202021

Respon Imun terhadap Vaksin BCG

Tujuan pemberian vaksin adalah untuk meningkatkan respon memori imun yang efisien.²⁰ Vaksin BCG berisi bakteri yang dilemahkan. Bakteri yang dilemahkan menyebabkan delesi *region of difference* (RDI) *region* yang ditemukan pada *strain virulen Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* sehingga menyebabkan hilangnya virulensi yang ada di dalam BCG. RD1 adalah lokus 9.5-kb berfungsi untuk mengkode sistem sekresi yaitu ESX-1 yang mengkode protein imunogenik yaitu *early secretory antigen-6* (ESAT-6) dan *culture filtrat protein-10* (CFP-10). Mutasi pada lokus RD1 yang mengkode sistem sekresi ESX-1 akan merusak kapasitas apoptosis makrofag sehingga menghasilkan sedikit replikasi dan granuloma yang terbentuk.^{1,20,22} Respon imun yang ditimbulkan setelah vaksinasi BCG dapat berupa respon humoral dan seluler. Respon imun yang ditimbulkan dimulai di tempat inokulasi setelah injeksi intradermal, di mana neutrofil, makrofag, dan sel dendritik (DC) berinteraksi dengan BCG. Pengenalan BCG oleh sel imun terjadi melalui *different pattern recognition receptors* (PRRs), seperti *toll like receptor* (TLRs) contohnya TLR2 dan TLR4 yang ada pada membran permukaan sel dengan *pathogen-associated molecular patterns* (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 *antigen-presenting 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.²⁴

Efektivitas

Efektivitas BCG bervariasi tergantung letak geografis dan strain BCG yang disuntikan. Vaksin ini memiliki kemampuan memproteksi sebesar 0–80% dan ada juga yang mengatakan sebesar 60-80% dalam memproteksi TB anak terutama meningitis.^{8,27} Efikasi BCG terhadap TB berat pada anak seperti meningitis dan miliar mencapai >80%.⁹

Efek Samping

Vaksin BCG dapat menyebabkan efek samping, tetapi jarang terjadi dan umumnya ringan. Terdapat beberapa efek samping yang mungkin terjadi, seperti rasa sakit atau keluarnya cairan di tempat suntikan, demam tinggi, sakit kepala, dan pembengkakan kelenjar di bawah ketiak tempat suntikan diberikan, komplikasi yang lebih serius yang dapat terjadi, seperti abses, radang tulang, dan TB yang meluas.²⁵ Efek samping lain yang dapat ditimbulkan adalah terjadinya limfadenitis supuratif, osteitis, osteomyelitis, dan infeksi diseminata.²⁶

Penanganan Efek Samping

Penanganan yang dilakukan apabila ulkus mengeluarkan cairan perlu dikompres dengan cairan antiseptik dan apabila cairan bertambah banyak atau bekas luka semakin besar, maka anjurkan orangtua membawa bayi ke tenaga kesehatan.^{7.}

D. Kesimpulan

Imunisasi BCG merupakan salah satu pencegahan tuberkulosis yang digunakan hingga saat ini. BCG memiliki efektivitas yang bervariasi. Hal ini disebabkan oleh banyak faktor yang mempengaruhi, yaitu mutu, dosis, frekuensi, cara pemberian vaksin, perbedaan jalur BCG, paparan mikrobakteri lingkungan, infeksi cacing, faktor nutrisi, dan genetik. Penting bagi anak untuk melakukan imunisasi BCG sebagai salah satu upaya untuk mencegah terjadinya *tuberculosis*.

Acknowledge

Penulis ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. Harrison's Princ Intern Med. 2015;1716.
- [2] World Health Organization. Global Tuberculosis Report.
- [3] World Health Organization [homepage pada internet]. Tuberculosis. 2020 [update 2020 Oct 14; cited 2021 Jan 31]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- [4] Kementerian kesehatan Republik Indonesia. Dashboard TB - TBC Indonesia [homepage pada Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 1]. Tersedia dari: <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/dashboard-tb/>
- [5] Nations GA of U. Fight to end tuberculosis [homepage pada internet] General Assembly of the United Nations. 2018 [update 2018 Sep 26; cited 2021 Jan 31]. Tersedia dari: <https://www.un.org/pga/73/event/fight-to-end-tuberculosis/>
- [6] World Helath Organozation [homepage dari internet]. BCG. [cited 2021 Jan 31]. Tersedia dari: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/bcg>
- [7] Kemenkes RI. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [homepage dari internet]. Vol. 4247608, Kementerian Kesehatan RI. 2018. Tersedia dari: <https://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>
- [8] 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. 2014;349:1–11.
- [9] Sapti M. Murray, Patrick' Medical microbiology-8E-2016. Vol. 53. 2019;53;221
- [10] Profil Kesehatan Indonesia 2019. Short Textbook of Preventive and Social Medicine. 2019. 28–28 p.
- [11] Dwi Arianti Rachim R. Hubungan Pemberian Imunisasi Bcg Dengan Kejadian Tuberkulosis Pada Anak Di Puskesmas Pandian Kabupaten Sumenep. Saintika Med. 2017;10(2):109.
- [12] Susanto CK, Wahani A., Rompis J. Hubungan pemberian imunisasi BCG dengan kejadian TB paru pada anak di Puskesmas Tuminting periode Januari 2012 – Juni 2012. e-CliniC. 2016;4(1).
- [13] Pramono JS. Tinjauan Literature: Faktor Risiko Penigkatan Angka Insidensi Tuberkulosis. J Ilmu Pannmed. 2021;16(1):106–13.
- [14] S apti M. Murray, Patrick' Medical microbiology-8E-2016. Vol. 53. 2019;53;221
- [15] World Health Organization. [homepage pada internet] Tuberculosis. [cited 2021 Feb 2]. Tersedia dari: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_
- [16] World Health Organization. WHO | Who is at risk?. [cited 2021 Feb 4]. Tersedia dari: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/whoisatrisk/en/>
- [17] United Nations Children's Fund [homepage pada internet]. Tuberculosis in Children - UNICEF Data. [update 2019 Oct; cited 2021 Feb 7]. Tersedia dari:

- <https://data.unicef.org/topic/child-health/tuberculosis/>
- [18] Thomas TA. Tuberculosis in children. 2017 Agus;64(4);893-909.
 - [19] World Health Organization [homepage pada internet]. WHO | Immunization. [cited 2021 Feb 7]. Tersedia dari: <https://www.who.int/topics/immunization/about/en>
 - [20] Dockrell HM, Smith SG. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? *Front Immunol.* 2017;8(SEP):1–10.
 - [21] Ikatan Dokter Anak Indonesia [homepage pada internet]. IDAI | Jadwal Imunisasi IDAI 2020. 2020 [updated 2021 Jan 29; cited 2021 Feb 12]. tersdia dari: <https://www.idai.or.id/tentang-idai/pernyataan-idai/jadwal-imunisasi-idai-2020>
 - [22] Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci.* 2020;252(January):117594.
 - [23] Kemenkes RI. Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana Tuberkulosis Anak. Jakarta; 2016. hlm 3.
 - [24] Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, Díaz FE, Vasquez AE, Lay MK, et al. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Front Immunol.* 2019;10:1–14.
 - [25] BCG vaccine for tuberculosis (TB) overview - NHS [homepage pada Internet]. [cited 2021 Dec 17]. Tersedia dari: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/bcg-tuberculosis-tb-vaccine/>
 - [26] Bacillus Calmette Guerin - StatPearls - NCBI Bookshelf [serial pada Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538185/>
 - [27] Riani RES, Machmud PB. Kasus Kontrol Hubungan Imunisasi BCG dengan kejadian TB Paru pada anak tahun 2015-2016. *Sari Pediatr.* 2018;19(6):321.
 - [28] Neng Resa Aulia Tulloh, Y. A. (2021). *Sediaan Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona muricata Linn) Memiliki Efek Antikanker pada Kultur Sel Kanker Paru (HTB183)*. Vol. 1 No. 2 (2021): Jurnal Riset Kedokteran, 124-129.