

## **BCG VACCINATION AGAINST COMMORBIDITY OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN ADULT PATIENTS: A CROSS SECTIONAL STUDY AT ONE OF THE COMMUNITY HEALTH CENTERS IN MEDAN CITY**

**Elman Boy<sup>1</sup>, Muhammad Salim Hafizh<sup>2</sup>, Muhammad Hendarta<sup>2</sup>, Khairatul Fithriyah<sup>2</sup>, Dwi Nurul Rahmadani<sup>2</sup>, Dinda Etika Sury<sup>2</sup>, Khofifah Indrawati Tanjung<sup>2</sup>, Delva Anzani<sup>2</sup>, Bahdi Satya Prawira Harahap<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Departement of Public Health and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia

<sup>2</sup> Medical Student, Faculty of Medicine and Health Science, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia

**Corresponding author: [elmanboy@umsu.ac.id](mailto:elmanboy@umsu.ac.id)**

**Abstrak :** Latar Belakang: Efektivitas imunisasi BCG terhadap infeksi TBC pada pasien dewasa masih dilaporkan di seluruh dunia. Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui hubungan prevalensi tuberkulosis paru dengan riwayat imunisasi BCG pada pasien dewasa di salah satu puskesmas di Kota Medan.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan penelitian cross sectional yang dilaksanakan di Puskesmas Medan Area Selatan. Subyek penelitian adalah pasien TBC yang telah dikonfirmasi melalui pemeriksaan penunjang Molecular Rapid Test (MRT). Riwayat imunisasi BCG diperoleh melalui tanya jawab dan konfirmasi melalui pemeriksaan lengan kiri atau kanan subjek. Pengambilan sampel dilakukan secara total sampling pada bulan September hingga Oktober 2022. Analisis korelasi data menggunakan uji chi-square.

Hasil: Terdapat 21 subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Perempuan 57,1% dan laki-laki 9%. Usia subjek sebanyak 38,1% dewasa dan 61,9% lansia. Status pendidikan terakhir subjek, SD 33,3%, SMP 0%, SMA 52,4%, S1 14,3%. Status ekonomi subjek sebesar 28,6% tinggi, 52,4% sedang, dan 19,0% rendah. Subyek yang sudah diimunisasi BCG sebanyak 71,4% dan belum diimunisasi sebanyak 28,6%. Pada subjek yang pernah mendapatkan imunisasi BCG dan memiliki TB paru tanpa penyakit penyerta didapatkan 67%, sedangkan pada subjek yang pernah mendapatkan imunisasi BCG dan memiliki penyakit TB paru dengan penyakit penyerta hanya 4,5%. Namun pada subjek yang tidak mendapat imunisasi BCG dan menderita tuberkulosis paru tanpa penyakit penyerta, angkanya sebesar 24%. sedangkan pada subjek yang tidak mendapat imunisasi BCG dan menderita tuberkulosis paru dengan penyakit penyerta sebesar 4,5%. Pada analisis chi square didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara imunisasi BCG dengan prevalensi pasien tuberkulosis paru dewasa dengan penyakit penyerta ( $P > 0,05$ ).

Kesimpulan: Kasus tuberkulosis paru dengan penyakit penyerta lebih sedikit terjadi pada orang dewasa yang memiliki riwayat imunisasi BCG.

**Kata Kunci:** BCG, komorbid, tuberkulosis paru, vaksin

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TBCC) merupakan penyakit menular yang menyebabkan gangguan kesehatan dan juga merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. WHO (World Health Association) pada tahun 2020 melaporkan bahwa TBCC merupakan penyebab kematian ke-13 dan pembunuh kedua penyakit menular setelah COVID-19 (di atas HIV/AIDS).[1,2] Pada tahun 2020, WHO memperkirakan 10 juta orang akan terkena TBCC paru di seluruh dunia. Secara geografis, pada tahun 2020 kasus TBCC terbanyak berada di Asia Tenggara (43%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (18%). Indonesia menempati urutan ketiga (8,4%) dengan kasus mencapai 845.000 dengan angka kematian 98.000 atau setara dengan 11 kematian/jam.[2,3] Sumatera Utara menempati urutan keempat dengan kasus TBCC terbanyak setelah Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. dengan jumlah kasus mencapai 27.697 kasus dengan total 31.853 - 128.057 pada tahun 2021.[4]

Saat ini diyakini bahwa TBCC paru dapat dicegah dengan vaksinasi Bacillus Calmette-Guerin (BCG). Vaksinasi BCG telah direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO), sehubungan dengan program imunisasi yang diberikan kepada bayi di seluruh dunia yang diharapkan efektif dalam melindungi bayi dan anak kecil dari infeksi TBCC dan mencegah penyakit serius seperti TBCC diseminata dan tuberkulosis. meningitis.[2,5,6] Para peneliti di Inggris telah melakukan uji klinis yang menunjukkan bahwa efek perlindungan dari vaksin BCG adalah 60-80%.[7]

Namun hasil penelitian mengenai efektivitas imunisasi BCG terhadap prevalensi TBCC pada orang dewasa sangat bervariasi. Punam et al (2014) menyatakan bahwa vaksinasi BCG terbukti efektif melawan TBCC.[8] Namun hasil penelitian Gong W et al (2018) menunjukkan bahwa vaksin BCG tidak efektif melawan TBCC karena beberapa faktor antara lain perbedaan genetik, faktor lingkungan, koinfeksi, keragaman strain BCG, status ekonomi dan gizi,[ 9] Ryan et al (2022) menyatakan bahwa vaksinasi BCG tidak berpengaruh signifikan terhadap prevalensi TBCC paru pada orang dewasa dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.[10]

BCG dikaitkan dengan penurunan prevalensi LTBCCI pada orang dewasa yang terpapar TBCC. Hasil ini semakin mendukung bukti bahwa BCG dapat mencegah infeksi dan penyakit yang disebabkan oleh Mycobacterium TBCC. Hal ini akan mempengaruhi program imunisasi, pengembangan vaksin dan upaya penanggulangan TBCC di seluruh dunia. [11] Dengan meluasnya program imunisasi dan program imunisasi universal sejak tahun 1985, status vaksinasi BCG di belahan dunia sangat baik. Ditekankan bahwa meskipun vaksinasi BCG dapat mengurangi komplikasi hematogen dari infeksi primer, namun tidak mencegah infeksi TBCC paru alami dan komplikasi lokalnya.

Data terbaru untuk beban penyakit global mencerminkan perubahan demografis dan gaya hidup utama, yang menyebabkan peningkatan penyakit tidak menular. Indonesia dengan angka tuberkulosis yang tinggi menghadapi beban penyakit penyerta yang besar baik dari penyakit tidak menular maupun penyakit menular. Pendekatan tradisional sebagai upaya untuk mengidentifikasi penyakit tertentu biasanya gagal mengenali ciri-ciri umum dan potensi sinergi dalam integrasi perawatan, manajemen dan pengendalian penyakit tidak menular dan menular. Di negara-negara terbatas sumber daya, kebutuhan untuk mengobati komorbiditas tumpang tindih yang lebih luas semakin meningkat. Tuberkulosis dan penyakit menular bertahan sebagai keadaan darurat global.

Interaksi yang mematikan antara koinfeksi tuberkulosis dan HIV pada orang dewasa, anak-anak dan wanita hamil di Afrika sub-Sahara mencontohkan perlunya pendekatan terpadu yang sehat untuk manajemen dan pengendalian penyakit. Selain itu, hubungan antara diabetes melitus, merokok, alkoholisme, penyakit paru-paru kronis, kanker, pengobatan imunosupresif, malnutrisi, dan tuberkulosis sudah diketahui dengan baik.[12]

Mengingat belum banyak penelitian tentang status imunisasi BCG terhadap komorbid tuberkulosis paru khususnya di Kota Medan, maka perlu dilakukan penelitian ini.

## **Metode**

### **Desain studi**

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan cross-sectional study. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien TBCC paru dewasa yang sedang menjalani pengobatan di Puskesmas Medan Selatan.

### **Subyek/Peserta**

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita TBCC Paru, rentang usia 26-60 tahun, sedang menjalani pengobatan TBCC Paru, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien TBCC ekstraparu.

### **Pengumpulan data**

Dalam penelitian ini data yang dikumpulkan berupa data primer dan data sekunder. Pengumpulan data primer berupa anamnesis dan/atau pemeriksaan untuk melihat bekas luka vaksinasi BCG pada lengan atas kiri atau kanan pasien. Untuk data sekunder diambil dari rekam medis di puskesmas berupa daftar pasien yang menderita penyakit TBC paru. Pengambilan data dilakukan selama 1 bulan, yaitu pada bulan September hingga Oktober 2022.

### **Analisis data**

Penelitian ini menggunakan analisis data bivariat. Analisis data bivariat digunakan untuk mencari hubungan atau korelasi antara dua variabel yang diteliti yaitu variabel dependen dan variabel independen. Kemudian dari hasil analisis data dapat disimpulkan apakah terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut.

### **Pertimbangan etis**

Persetujuan Etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No. 921/KEPK/FKUMSU/2022. Persetujuan tertulis diperoleh dari semua subjek. Wawancara dan pengumpulan data dilakukan oleh sekolah kedokteran dan perawat terlatih.

## **Hasil**

Penelitian ini dilakukan di UPT Puskesmas Medan Area Selatan dengan sampel sebanyak 21 responden sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Status imunisasi diperoleh dengan melihat bekas luka BCG pada lengan kanan atau kiri pasien TBC paru dewasa. Kemudian karakteristik umur, jenis kelamin, pendidikan, perekonomian responden diperoleh dengan melihat rekam medis pasien.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Demografi		(N)	(%)
Asia	Lansia	8	38,1%
	Dewasa	13	61,9%
Total		21	100%
Gender	Perempuan	12	57,1%
	Laki-laki	9	42,9%
Total		21	100%
Pendidikan	SD	7	33,3%
	SMP	0	0%
	SMA	11	52,4%
	Kuliah	3	14,3%
Total		21	100%
Ekonomi	Atas	6	28,6%
	Menengah	11	52,4%
	Bawah	4	19,0%
Total		21	100%

Berdasarkan tabel 1, usia penderita TBCC di Puskesmas Medan Area Selatan sebagian besar adalah lanjut usia (61,9%), dan sebagian besar adalah perempuan (57,1%), dan tingkat pendidikan sebagian besar adalah Sekolah Menengah Atas (52,4%). %, dan sebagian besar tingkat ekonomi mereka menengah (52,4%).

Tabel 2. Distribusi status imun

Karakteristik		N	%
Parut BCG (+)	Ya	15	71.4%
	Tidak	6	28.6%
	Total	21	100%

Berdasarkan tabel 2, 71,4% subjek merupakan penderita TBCC paru dengan imunisasi BCG dan 28,6% tanpa imunisasi BCG.

Berdasarkan tabel 3, terdapat 67% subjek yang pernah mendapat imunisasi BCG dan menderita TBC paru tanpa penyakit penyerta, sedangkan hanya 4,5% subjek yang pernah mendapat imunisasi BCG dan menderita TBC paru dengan penyakit penyerta.

Namun pada subjek yang tidak mendapat imunisasi BCG dan menderita tuberkulosis paru tanpa penyakit penyerta, angkanya sebesar 24%. sedangkan pada subjek yang tidak mendapatkan imunisasi BCG dan menderita TBC dengan penyakit penyerta juga sebesar 4,5%. Analisis bivariat menunjukkan tidak ada hubungan antara imunisasi BCG dengan prevalensi penyakit penyerta pada pasien TBC paru dewasa ( $P>0,05$ ).

Tabel 3. Hubungan imunisasi BCG dengan komorbiditas TBCC paru

Status Imunisasi BCG	TBC Paru				<i>P</i>
	Tanpa komorbid	%	Dengan Komorbid	%	
Ya	14	67	1	4,5	0,481
Tidak	5	24	1	4,5	
Total	19	91	2	9	

## Diskusi

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik yang bertujuan menganalisis hubungan prevalensi penyakit penyerta TBC paru dengan riwayat imunisasi BCG pada pasien dewasa di Puskesmas Medan Selatan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kasus tuberkulosis paru dengan penyakit penyerta lebih sedikit pada orang dewasa yang memiliki riwayat imunisasi BCG saat masih balita. Studi ini menunjukkan bahwa prevalensi kasus tuberkulosis paru di puskesmas masih tinggi. Hal ini konsisten dengan beban penyakit global yang mencerminkan perubahan demografis dan gaya hidup utama yang mengarah pada peningkatan penyakit tidak menular. Sebagian besar negara dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi menghadapi penyakit penyerta yang tinggi baik dari penyakit tidak menular maupun penyakit menular. Di negara-negara dengan sumber daya terbatas, ada kebutuhan yang meningkat untuk mengobati penyakit penyerta yang tumpang tindih dalam cakupan yang lebih luas.[12]

Meskipun penelitian ini tidak mengeksplorasi penyakit penyerta tertentu pada pasien tuberkulosis, beberapa penelitian telah menunjukkan data penyakit penyerta pada pasien tuberkulosis. Dalam pengaturan klinis, pasien PTBC secara bersamaan menderita berbagai jenis penyakit penyerta, termasuk pneumonia, penyakit hati, diabetes, penyakit hematologi, dan malnutrisi. Mengidentifikasi, mengobati, dan mencegah perkembangan penyakit penyerta tertentu sangat penting untuk pasien dengan PTBC. [13] Diabetes meningkatkan risiko terkena tuberkulosis tiga kali lipat.[14] Infeksi diabetes dan tuberkulosis sedang meningkat di Afrika sub-Sahara. Tingkat skrining dua arah untuk tuberkulosis dan diabetes masing-masing adalah 1,7-36% dan 1,9-35%. Tinjauan sistematis lainnya menemukan bahwa prevalensi DM pada pasien tuberkulosis berkisar antara 1,9% sampai 45%.[16] Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diabetes meningkatkan risiko tuberkulosis.[17,18] Tinjauan sistematis di negara-negara Asia menemukan bahwa prevalensi TBC komorbiditas dengan diabetes berkisar antara 5-50%,

sedangkan komorbiditas TBC pada penderita diabetes meningkat 1,8%. -9,5 kali di negara-negara berkembang Asia.[19] Secara global, jumlah orang dengan komorbid diabetes melebihi jumlah orang dengan koinfeksi tuberkulosis dan human immunodeficiency virus. [20]

Pada penelitian ini penderita TBC paling banyak dialami oleh orang dewasa yaitu sebanyak 62%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa TBCC paru lebih banyak terjadi pada kelompok lanjut usia yaitu sebanyak 13 orang (61,9%). Hal ini tidak sesuai dengan hasil penelitian (Khaerunnisa 2017) bahwa TBCC paru lebih banyak terjadi pada kelompok dewasa.[21] Berdasarkan kelompok usia, semakin tua usia seseorang maka semakin tinggi risiko terkena TBCC, hal ini disebabkan menurunnya imunitas tubuh sehingga lebih mudah terinfeksi.[22] Menurut Laporan Tuberkulosis Global, diperkirakan ada 10 juta kasus tuberkulosis dan diperkirakan 12 juta kasus tuberkulosis di seluruh dunia. Secara keseluruhan, 90% infeksi terjadi pada orang dewasa. Dari jumlah tersebut, 9% terinfeksi HIV (72% di Afrika). Sekitar 26% kasus tuberkulosis terjadi di Afrika, dan 23% penduduk dunia mengalami infeksi tuberkulosis laten, dan oleh karena itu diperkirakan memiliki risiko seumur hidup untuk berkembang menjadi tuberkulosis aktif. Ethiopia saat ini menempati peringkat kedelapan dunia dan ketiga di Afrika di antara 22 negara dengan tingkat tuberkulosis tertinggi. Semua tuberkulosis diperkirakan memiliki kejadian 164 per 100.000 penduduk dan angka kematian tahunan sebesar 27,5 per 100.000 penduduk.[23]

Pada penelitian ini penderita tuberkulosis paru terbanyak adalah pasien berjenis kelamin perempuan yaitu lebih besar dari 57%. Berdasarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 disebutkan bahwa penyakit TBCC paru terbanyak terjadi pada jenis kelamin laki-laki sebesar 69%. Di Indonesia jumlah kasus TBC pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan yaitu 1,5 kali dibandingkan perempuan, hal ini dipengaruhi oleh gaya hidup seperti merokok yang dapat menurunkan imunitas tubuh sehingga mudah tertular.[22] Sebuah studi observasi multisenter besar untuk menggambarkan dan mengilustrasikan prevalensi komorbiditas utama di antara pasien rawat inap di 21 rumah sakit di Cina berdasarkan usia pada pria dibandingkan dengan wanita. Ini berbeda. Rasio itu adalah 1,98. Berdasarkan usia, penyakit ini lebih sering terjadi pada orang dewasa yang lebih tua dalam penelitian kami. Hasil ini konsisten dengan penelitian dari China yang menemukan proporsi yang lebih tinggi dari kasus tuberkulosis yang dirawat di rumah sakit di antara mereka yang berusia 65 tahun ke atas. Sekitar 70% pasien tuberkulosis yang dirawat di rumah sakit memiliki setidaknya satu penyakit penyerta, dengan pneumonia sebagai penyakit penyerta yang paling umum. Prevalensi sebagian besar penyakit penyerta lebih tinggi pada pria. Meskipun prevalensi sebagian besar penyakit penyerta pada pasien PTBC cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, penyakit penyerta tertentu cenderung meningkat terlebih dahulu dan kemudian menurun seiring bertambahnya usia. [13]

Risiko tuberkulosis pada subjek dengan pendidikan menengah empat kali lebih tinggi dibandingkan subjek dengan pendidikan tinggi. Dalam penelitian ini, risiko tuberkulosis dikaitkan dengan pendidikan dan status ekonomi. Kondisi pendidikan merupakan salah satu indikator yang sering dikaji dalam mengukur tingkat pembangunan suatu negara. Melalui pengetahuan, pendidikan berkontribusi terhadap perilaku kesehatan. Pengetahuan yang dipengaruhi oleh tingkat pendidikan merupakan salah satu faktor pemicu yang berperan dalam mempengaruhi keputusan seseorang untuk berperilaku sehat.[24] TBC mempunyai dampak negatif yang penting terhadap



kualitas kesehatan pasien, khususnya pada bidang fisik.[25] Hasil ini konsisten dengan penelitian yang secara independen mengaitkan kejadian tuberkulosis dengan merokok dan penggunaan narkoba (khususnya narkoba suntikan), tunawisma, dan kemiskinan sosial ekonomi. Temuan ini terus mendukung integrasi layanan kesehatan dan sosial pada dewasa muda yang berisiko tinggi untuk meningkatkan upaya pengendalian tuberkulosis. Strategi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2015 untuk menghilangkan tuberkulosis pada tahun 2035 menyadari bahwa tujuan ini tidak dapat dicapai tanpa juga berfokus pada faktor-faktor penentu sosial. [26]

Berdasarkan penelitian tersebut, 67% subjek yang mendapat imunisasi BCG menderita TB paru tanpa penyakit penyerta, sedangkan hanya 4,5% subjek yang mendapat imunisasi BCG menderita TB paru dengan penyakit penyerta. Rata-rata, vaksinasi BCG mengurangi separuh risiko terkena tuberkulosis di antara mereka yang telah menerima vaksinasi 10 hingga 30 tahun sebelumnya.[26] Berdasarkan uji chi-square dari penelitian ini terlihat bahwa tidak ada hubungan antara riwayat vaksinasi BCG dengan prevalensi TBC paru dengan penyakit penyerta pada pasien dewasa. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang menyatakan bahwa vaksinasi BCG terbukti efektif melawan TBC dan penyakit penyertanya.[8] Namun sejalan dengan hasil penelitian Gong W et al (2018) dan Ryan et al (2022) yang menunjukkan bahwa vaksin BCG tidak efektif terhadap TBC dan penyakit penyertanya karena beberapa faktor antara lain perbedaan genetik, faktor lingkungan, koinfeksi, keragaman strain BCG, status ekonomi dan gizi.[9,10] Vaksinasi BCG telah direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sehubungan dengan program imunisasi yang diberikan kepada bayi di seluruh dunia untuk secara efektif melindungi bayi dan anak kecil dari infeksi TBC.[ 1]

Hasil kami relatif konservatif. Kami tidak memasukkan faktor penentu atau penyakit penyerta yang dianggap diinginkan dan umum dilaporkan. Selain itu, jumlah sampel yang terbatas dan hanya dilakukan di puskesmas cenderung meremehkan relevansinya. Contoh tindakan yang diambil untuk memastikan hasil yang memuaskan mencakup perluasan cakupan survei dan peningkatan jumlah responden yang berpartisipasi. Namun, ada batasan pada data yang dapat ditampilkan. Penugasan paparan secara retrospektif dan observasional mungkin mengakibatkan beberapa kesalahan klasifikasi, yang mungkin menyebabkan perkiraan yang terlalu rendah.

### **Kesimpulan**

Kasus tuberkulosis paru dengan penyakit penyerta lebih sedikit terjadi pada orang dewasa yang memiliki riwayat imunisasi BCG.

### **Konflik kepentingan**

Para penulis penelitian ini melaporkan tidak ada hubungan yang dapat dianggap sebagai konflik kepentingan.

### **Terima kasih**

Penulis sangat berterima kasih kepada IKM Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah memberikan fasilitas selama penulisan. Dan juga penulis berterima kasih kepada pihak Puskesmas Medan Area Selatan yang telah memberikan data

## Referensi

- [1] Organization WH. Global Tuberculosis Report. 2021.
- [2] Qu M, Zhou X, Li H. BCG vaccination strategies against tuberculosis: updates and perspectives. *Hum Vaccines Immunother* 2021;17:5284–95. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2007711>.
- [3] CDC. World TB Day 2022:1–2.
- [4] Rukmini, Chatarina U. Kejadian TB Paru Dewasa di Indonesia (Analisis Data Riset Kesehatan Dasar Tahun 2010). *Bul Penelit Sist Kesehat* 2011;14:320–31.
- [5] Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci* 2020;252:117594. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117594>.
- [6] Pralambang SD, Setiawan S. Faktor Risiko Kejadian Tuberkulosis di Indonesia. *J Biostat Kependudukan, Dan Inform Kesehat* 2021;2:60. <https://doi.org/10.51181/bikfokes.v2i1.4660>.
- [7] Usher NT, Chang S, Howard RS, Martinez A, Harrison LH, Santosham M, et al. Association of BCG Vaccination in Childhood with Subsequent Cancer Diagnoses: A 60-Year Follow-up of a Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019;2:1–12. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12014>.
- [8] Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58:470–80. <https://doi.org/10.1093/cid/cit790>.
- [9] Gong W, Liang Y, Wu X. The current status, challenges, and future developments of new tuberculosis vaccines. *Hum Vaccines Immunother* 2018;14:1697–716. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1458806>.
- [10] Ryan Noerfitriah. Karakteristik Kejadian Tb Paru Pada Orang Dewasa Dengan Riwayat Vaksinasi Bcg 2022.
- [11] Katelaris AL, Jackson C, Southern J, Gupta RK, Drobniewski F, Lalvani A, et al. Effectiveness of BCG Vaccination Against Mycobacterium tuberculosis Infection in Adults: A Cross-sectional Analysis of a UK-Based Cohort. *J Infect Dis* 2020;221:146–55. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz430>.
- [12] Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P, et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis* 2013;13:436–48. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70015-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70015-X).
- [13] Kang W, Du J, Yang S, Yu J, Chen H, Liu J, et al. The prevalence and risks of major comorbidities among inpatients with pulmonary tuberculosis in China from a gender and age perspective: a large-scale multicenter observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:787–800. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04077-2>.
- [14] Jeon CY, Murray MB. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLoS Med* 2008;5:e152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>.



- [15] Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: Epidemiology and public health implications. a systematic review. BMC Public Health 2011;11:564. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-564>.
- [16] Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. Trop Med Int Heal 2010;15:1300–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x>.
- [17] Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12:e0187967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>.
- [18] Gezahegn H, Ibrahim M, Mulat E. Diabetes Mellitus and Tuberculosis Comorbidity and Associated Factors Among Bale Zone Health Institutions, Southeast Ethiopia. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther 2020;Volume 13:3879–86. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S248054>.
- [19] Zheng C, Hu M, Gao F. Diabetes and pulmonary tuberculosis: A global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden. Glob Health Action 2017. <https://doi.org/10.1080/16549716.2016.1264702>.
- [20] Wagnew F, Eshetie S, Alebel A, Dessie G, Tesema C, Abajobir AA. Meta-analysis of the prevalence of tuberculosis in diabetic patients and its association with cigarette smoking in African and Asian countries. BMC Res Notes 2018;11:298. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3390-x>.
- [21] Khairunnisa C, Nadira CS, Yuziani Y. Tingkat Pengetahuan Tatalaksana Tuberkulosis Pada Mahasiswa Kedokteran Universitas Malikussaleh. AVERROUS J Kedokt Dan Kesehat Malikussaleh 2021;7:27. <https://doi.org/10.29103/averrous.v7i1.4132>.
- [22] Pangaribuan L, Kristina, Perwitasari D, Tejayanti T, Lolong DB. Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Tuberkulosis pada Umur 15 tahun ke Atas di Indonesia (Analisis Data Survei Prevalensi Tuberkulosis (SPTB) Di Indonesia 2013-2014). Bul Penelit Sist Kesehat 2020;23:10–7.
- [23] Adane A, Damena M, Weldegebreal F, Mohammed H. Prevalence and Associated Factors of Tuberculosis among Adult Household Contacts of Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Patients Treated in Public Health Facilities of Haramaya District, Oromia Region, Eastern Ethiopia. Tuberc Res Treat 2020;2020:1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/6738532>.
- [24] Boy, E. Efektifitas Pelatihan Kader Tb. J Pendidik Kedokt Indones 2015;4:83–9.
- [25] Sartika I, Insani W, Abdulah R. Assessment of health-related quality of life among tuberculosis patients in a public primary care facility in Indonesia. J Glob Infect Dis 2019;11:102. [https://doi.org/10.4103/jgid.jgid\\_136\\_18](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_136_18).
- [26] Nguipodop-Djomo P, Rodrigues LC, Smith PG, Abubakar I, Mangtani P. Drug misuse, tobacco smoking, alcohol and other social determinants of tuberculosis in UK-born adults in England: a community-based case-control study. Sci Rep 2020;10:5639. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62667-8>.