



## KEBIASAAN MEROKOK BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN TB PARU

**Suharmanto**

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng,  
Rajabasa, Bandar Lampung, Lampung 35141, Indonesia  
[suharmanto741@gmail.com](mailto:suharmanto741@gmail.com)

### ABSTRAK

Penemuan kasus tuberkulosis untuk semua tipe per 100.000 penduduk di Provinsi Lampung selama tahun 2016-2020 cenderung meningkat. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan kebiasaan merokok dengan kejadian TB paru. Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan pendekatan *case control*. Penelitian dilakukan di Wilayah Kerja UPTD Puskesmas Tanjung Agung Kecamatan Katibung Kabupaten Lampung Selatan Tahun 2023. Jumlah sampel sebanyak 58 orang dengan teknik simple random sampling. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kebiasaan merokok dan variabel terikat adalah kejadian TB paru. Alat pengumpul data menggunakan lembar kuesioner yang dilakukan uji validitas terlebih dahulu. Pengolahan data dalam penelitian ini mengikuti langkah-langkah editing, coding, entry, tabulating dan cleaning. Analisis data penelitian ini meliputi analisis univariat menggunakan persentase dan bivariat menggunakan uji Chi-Square. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa variabel umur lebih didominasi oleh kategori umur  $\geq 35$  tahun sebanyak 67.2% atau 39 responden, variabel status ekonomi dikategori <UMR sebanyak 51,7% atau 30 responden, variabel kebiasaan merokok didominasi dengan kategori perokok pasif atau tidak merokok sebanyak 62.1% atau 36 responden. Ada hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan kejadian TB paru di wilayah kerja UPTD Puskesmas Tanjung Agung Kecamatan Katibung Kabupaten Lampung Selatan Tahun 2023, dengan nilai OR=4.718 artinya perokok aktif berpeluang 4.718 kali lebih rentan tertular TB paru, dibandingkan dengan perokok pasif atau yang tidak merokok.

Kata kunci: kejadian TB; kebiasaan merokok; paru

### **SMOKING HABIT IS RELATED TO THE INCIDENCE OF PULMONARY TB**

#### ABSTRACT

*The discovery of tuberculosis cases for all types per 100,000 population in Lampung Province during 2016-2020 tends to increase. The aim of this research is to determine the relationship between smoking habits and the incidence of pulmonary TB. This research is an observational analytic with a case control approach. The research was conducted in Tanjung Agung Community Health Center 2023. The total sample was 58 people using a simple random sampling technique. The independent variable in this study was smoking habits and the dependent variable was the incidence of pulmonary TB. The data collection tool uses a questionnaire sheet which is tested for validity. Data processing used editing, coding, entry, tabulating and cleaning. Analysis of this research data includes univariate analysis using percentages and bivariate analysis using the Chi-Square test. It was found that the age variable was dominated by the age category  $\geq 35$  years with 67.2% or 39 respondents, the economic status variable was in the < Regional Minimum Wage with 51.7% or 30 respondents, the smoking habit variable was dominated by the passive smoker or non-smoker category with 62.1 % or 36 respondents. There is a significant relationship between smoking habits and the incidence of pulmonary TB in Tanjung Agung Health Center, Katibung District, South Lampung Regency in 2023, with an OR value = 4,718, meaning that active smokers are 4,718 times more susceptible to contracting pulmonary TB, compared to passive smokers or those who smoke. do not smoke.*

*Keywords: incidence of pulmonary TB; pulmonary; smoking habits*

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri yang dapat menyerang paru dan organ lainnya yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium Leprae*. Tuberkulosis (TBC) menurut World Health Organization (WHO) sebagai penyakit mematikan nomor dua di dunia pada tahun 2021 setelah Covid-19, dan menjadi urutan ke 13 (tiga belas) sebagai faktor penyebab utama kematian di seluruh dunia. Penderita TBC di dunia pada tahun 2021 secara global sebanyak 10,6 juta kasus. Hal ini mengalami kenaikan sekitar 600.000 kasus dari tahun 2020 yang diperkirakan hanya 10 juta kasus TBC. Orang yang telah dilaporkan dan menjalani pengobatan, sebanyak 6,4 juta atau 60,3%. Kasus belum ditemukan dan dilaporkan, sebanyak 4,2 juta atau 39,7% (Moreira et al., 2019). Penemuan kasus tuberkulosis untuk semua tipe per 100.000 penduduk di Provinsi Lampung selama tahun 2016-2020 cenderung meningkat yaitu 25% pada tahun 2016, naik menjadi 28% pada tahun 2017 kemudian naik kembali menjadi 44,39% pada tahun 2018, dan puncak tertinggi pada tahun 2019 menjadi 54%, kemudian turun pada tahun 2020 menjadi 36% akibat pandemi Covid-19, kemudian pada tahun 2022 terjadi peningkatan menjadi 53% (Renstra Dinkes Provinsi Lampung, 2019-2024).

Interaksi antara manusia dan lingkungan secara berkelanjutan memengaruhi kualitas hidup dan kesenjangan kesehatan secara tidak langsung. Memprioritaskan peningkatan kualitas hidup yang sehat merupakan kunci dalam menjaga lingkungan yang sehat. Lingkungan yang tidak sehat akan berdampak negatif pada individu yang sudah memiliki risiko kesehatan, oleh karena itu kesehatan lingkungan perlu mengatasi faktor sosial dan lingkungan yang berpotensi meningkatkan paparan penyakit (Montoya et al., 2022). Selain itu status ekonomi mempunyai makna suatu keadaan yang menunjukkan pada kemampuan finansial keluarga dan perlengkapan material yang dimiliki. Status ekonomi adalah hal penting dalam keluarga yang masuk dalam kategori baik rendah atau tinggi. Jika ekonomi rendah, maka keluarga akan sulit dalam pemenuhan kebutuhan hidup sesuai standar kesehatan. TB paru disebabkan bukan hanya tertular oleh bakteri tuberkulosis saja tetapi ada faktor pendukung yang menyebabkan tubuh dapat tertular. Orang yang menempati perumahan yang kumuh, sirkulasi udara sedikit bahkan tidak ada sama sekali, dengan pencahayaan yang minim, dan mengonsumsi gizi pun kurang merupakan masalah sosial ekonomi yang rendah (Varela-Castro et al., 2020). Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Sejati dan Sofiana, 2015 bahwa keluarga dengan pemasukan di bawah upah minimum regional (UMR) mempunyai risiko 1,123 kali lebih banyak terinfeksi TB di bandingkan dengan keluarga yang pendapatannya di atas UMR.

Menurut H.L Blum bahwa kesehatan sangat berhubungan erat dengan faktor genetik, lingkungan, life style, dan pelayanan kesehatan. Keempat faktor tersebut saling berpengaruh positif terhadap status kesehatan seseorang. Merokok dapat mengganggu efektifitas sebagian mekanisme pertahanan respirasi atau pernapasan. Asap rokok dapat menurunkan pergerakan silia dan merangsang pembentukan mukus, sehingga akan terjadi penimbunan mukosa dan peningkatan risiko pertumbuhan bakteri termasuk kuman *Mycobacterium tuberculosis* yaitu kuman penyebab TB paru, sehingga dapat menimbulkan infeksi (Marks et al., 2019). Penelitian di India oleh Kolappan, dengan desain case control melaporkan bahwa orang yang merokok memiliki risiko 2,48 kali lebih besar berisiko terinfeksi TB paru jika dibandingkan dengan orang yang tidak merokok. Sedangkan di Indonesia menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Rustono pada tahun 2008 melaporkan bahwa memiliki kebiasaan merokok berisiko 2,56 kali lebih besar terkena TB paru jika dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok (S. K. Singh et al., 2018); (Telisinghe et al., 2014). Tujuan penelitian ini adalah

untuk menganalisis hubungan kebiasaan merokok dengan kejadian TB paru di Wilayah Kerja UPTD Puskesmas Tanjung Agung Kecamatan Katibung Kabupaten Lampung Selatan Tahun 2023.

## METODE

Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan pendekatan *case control*. Penelitian dilakukan di Wilayah Kerja UPTD Puskesmas Tanjung Agung Kecamatan Katibung Kabupaten Lampung Selatan Tahun 2023. Jumlah sampel sebanyak 58 orang dengan teknik *simple random sampling*. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kebiasaan merokok dan variabel terikat adalah kejadian TB paru. Alat pengumpul data menggunakan lembar kuesioner yang dilakukan uji validitas terlebih dahulu dengan nilai alpha Cronbach 0,96. Pengolahan data dalam penelitian ini mengikuti langkah-langkah *editing, coding, entry, tabulating* dan *cleaning*. Analisis data penelitian ini meliputi analisis univariat menggunakan persentase dan bivariat menggunakan uji Chi-Square.

## HASIL

Tabel 1.  
Karakteristik Responden (n=58)

Variabel	f	%
Kejadian TB Paru		
Tidak	29	50
Iya	29	50
Umur		
<35 tahun	19	32.8
≥35 tahun	39	67.2
Status Ekonomi		
≥UMR	28	48.3
<UMR	30	51.7
Kebiasaan Merokok		
Perokok Pasif/Tidak Merokok	36	62.1
Perokok Aktif	22	37.9

Tabel 1 hasil penelitian didapatkan bahwa variabel umur lebih didominasi oleh kategori umur ≥35 tahun sebanyak 67.2% atau 39 responden, variabel status ekonomi dikategori <UMR sebanyak 51,7% atau 30 responden, variabel kebiasaan merokok didominasi dengan kategori perokok pasif atau tidak merokok sebanyak 62.1% atau 36 responden.

Tabel 2.  
Hubungan Kebiasaan Merokok dengan Kejadian TB Paru (n=58)

Kebiasaan merokok	Kejadian TB Paru				Total		p-value	OR; 95% CI
	Tidak		Ya		%	f		
	%	f	%	f				
Perokok Pasif/Tidak Merokok	79.3	23	44.8	13	62.1	36	0.007	4.718 (1.481-15.032)
Perokok Aktif	20.7	6	55.2	16	37.9	22		

Tabel 2 hasil uji *chi square* pada tabel diatas diperoleh bahwa kejadian TB paru pada variabel kebiasaan merokok dengan kategori perokok pasif/tidak merokok pada kelompok bukan penderita TB paru sebanyak 79.3% atau 23 orang, sedangkan pada kelompok penderita TB paru sebanyak 44.8% atau 13 orang. Kebiasaan merokok dengan kategori perokok aktif pada kelompok bukan penderita TB paru sebanyak 20.7% atau 6 orang, sedangkan pada kelompok penderita TB paru sebanyak 55.2% atau 16 orang. Hasil uji statistik chi square dari hasil penelitian diperoleh nilai *p-value*  $0.007 < \alpha 0.05$  dimana  $p < \alpha$  (OR: 4.718 95% CI=1.481-15.032) artinya bahwa ada hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan kejadian TB paru di wilayah kerja UPTD Puskesmas Tanjung Agung Kecamatan Katibung Kabupaten

Lampung Selatan Tahun 2023, dengan nilai OR=4.718 artinya perokok aktif berpeluang 4.718 kali lebih rentan tertular TB paru, dibandingkan dengan perokok pasif atau yang tidak merokok.

## PEMBAHASAN

Beberapa faktor yang mempengaruhi kesehatan dikelompokkan menjadi empat kekuatan menurut Hendrik L. Blum, 1981 yaitu (1) lingkungan: sosial, ekonomi, politik, budaya, (2) keturunan/genetik, (3) gaya hidup (*life style*) perilaku, dan (4) pelayanan kesehatan: jenis cakupan dan kualitasnya (Notoatmodjo, 2018). Merokok dapat mengganggu efektifitas sebagian mekanisme pertahanan respirasi atau pernapasan. Asap rokok dapat menurunkan pergerakan silia dan merangsang pembentukan mukus, sehingga akan terjadi penimbunan mukosa dan peningkatan resiko pertumbuhan bakteri termasuk kuman *mycobacterium tuberculosis* yaitu kuman penyebab TB paru, sehingga dapat menimbulkan infeksi (Sathiyamoorthy et al., 2020). Salah satu kandungan zat berbahaya di dalam rokok adalah nikotin, dimana nikotin dapat berakumulasi di dalam hati, ginjal, lemak dan paru-paru. Nikotin bersifat racun atau toksik terhadap jaringan syaraf, yang dapat meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik, takikardi dan lain-lain, sehingga dengan kata lain semakin banyak merokok maka semakin banyak pula nikotin yang dikonsumsi, dan semakin tinggi pula resiko untuk terkena penyakit-penyakit beresiko tinggi akibat rokok seperti TB paru (Hoa et al., 2010).

Bakteri Tuberkulosis dalam bentuk mikroskopis yang berukuran sangat kecil (5  $\mu\text{m}$ ) terhirup dan dapat masuk ke dalam alveoli. Pada beberapa kasus, bakteri Tuberkulosis dapat dihancurkan sama sekali dengan mekanisme imunologi non spesifik, sehingga tidak terjadi reaksi imunologi spesifik. Namun, dalam beberapa kasus lain, tidak semuanya dapat dimusnahkan. Pada individu yang tidak mampu menghancurkan semua bakteri, makrofag alveolar memfagositosis bakteri TB, yang sebagian besar dihancurkan. Namun, sebagian kecil bakteri Tuberkulosis yang tidak dapat dihancurkan terus berkembang biak di makrofag dan akhirnya menyebabkan makrofag lisis, menyebabkan bakteri Tuberkulosis membentuk lesi di tempat tersebut, yang disebut fokus Ghon primer. Kemudian bakteri TBC melewati kelenjar getah bening menuju kelenjar getah bening regional yaitu ke kelenjar getah bening dengan kelenjar getah bening menuju tempat fokus utama (Foster et al., 2022)

Hasil penelitian didapatkan bahwa kejadian TB paru pada variabel kebiasaan merokok dengan kategori perokok pasif/tidak merokok pada kelompok bukan penderita TB paru sebanyak 79.3% atau 23 orang, sedangkan pada kelompok penderita TB paru sebanyak 44.8% atau 13 orang. Kebiasaan merokok dengan kategori perokok aktif pada kelompok bukan penderita TB paru sebanyak 20.7% atau 6 orang, sedangkan pada kelompok penderita TB paru sebanyak 55.2% atau 16 orang. Hasil uji statistik chi square dari hasil penelitian diperoleh nilai p-value  $0.007 < \alpha 0.05$  dimana  $p < \alpha$  (OR: 4.718 95% CI=1.481-15.032) artinya bahwa ada hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan kejadian TB paru di wilayah kerja UPTD Puskesmas Tanjung Agung Kecamatan Katibung Kabupaten Lampung Selatan Tahun 2023, dengan nilai OR=4.718 artinya perokok aktif berpeluang 4.718 kali lebih rentan tertular TB paru, dibandingkan dengan perokok pasif atau yang tidak merokok.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Sutriyawan et, al. 2022 yang berjudul faktor yang berhubungan dengan kejadian tuberkulosis, bahwa terdapat hubungan kebiasaan merokok (p-value=0,000) dengan kejadian TB Paru. Penelitian ini pun didukung oleh penelitian yang telah dilakukan di India pada tahun 2002 oleh Kolppan, dengan desain coss control melaporkan bahwa orang yang merokok memiliki resiko 2,48 kali

lebih besar beresiko terinfeksi TB paru jika dibandingkan dengan orang yang tidak merokok, sedangkan di Indonesia menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Rustono, 2008 melaporkan bahwa memiliki kebiasaan merokok beresiko 2,56 kali lebih besar terkena TB paru jika dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok, selain itu hasil penelitian yang dilakukan oleh Romlah, 2015 dilaporkan bahwa orang yang merokok memiliki resiko terkena TB 42,2% dibandingkan yang tidak merokok (Notoatmodjo, 2018).

Merokok dapat mengganggu efektifitas sebagian mekanisme pertahanan respirasi atau pernapasan. Asap rokok dapat menurunkan pergerakan silia dan merangsang pembentukan mukus, sehingga akan terjadi penimbunan mukosa dan peningkatan resiko pertumbuhan bakteri termasuk kuman mycobacterium tuberculosis yaitu kuman penyebab TB paru, sehingga dapat menimbulkan infeksi merokok (Sadeghi et al., 2022). Salah satu kandungan zat berbahaya di dalam rokok adalah nikotin, dimana nikotin dapat berakumulasi di dalam hati, ginjal, lemak dan paru-paru. Nikotin bersifat racun atau toksik terhadap jaringan syaraf, yang dapat meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik, Takiardi dan lain-lain, sehingga dengan kata lain semakin banyak merokok maka semakin banyak pula nikotin yang dikonsumsi, dan semakin tinggi pula resiko untuk terkena penyakit-penyakit beresiko tinggi akibat rokok seperti TB paru (Caballero et al., 2008).

Bagi perokok pasif akan memiliki resiko terkena TB paru, karena paparan asap rokok. Semakin sering seseorang terpapar asap rokok, maka akan semakin tinggi pula resiko terjadinya TB paru, karena disebabkan udara yang terpapar asap rokok mengandung zat-zat kimia berbahaya yang dihasilkan oleh pembakaran rokok (M. Singh et al., 2005). Berdasarkan hasil penelitian, menurut peneliti mengapa kebiasaan merokok menjadi sangat berhubungan dengan kejadian TB paru, karena disebabkan jumlah responden kasus lebih banyak laki-laki sebanyak 72,4% responden, dimana hal ini berpengaruh dengan perilaku kebiasaan merokok yang lebih banyak.

## **SIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa variabel umur lebih didominasi oleh kategori umur  $\geq 35$  tahun sebanyak 67.2% atau 39 responden, variabel status ekonomi dikategori  $< \text{UMR}$  sebanyak 51,7% atau 30 responden, variabel kebiasaan merokok didominasi dengan kategori perokok pasif atau tidak merokok sebanyak 62.1% atau 36 responden. Berdasarkan hasil uji chi square pada tabel diatas diperoleh bahwa kejadian TB paru pada variabel kebiasaan merokok dengan kategori perokok pasif/tidak merokok pada kelompok bukan penderita TB paru sebanyak 79.3% atau 23 orang, sedangkan pada kelompok penderita TB paru sebanyak 44.8% atau 13 orang. Kebiasaan merokok dengan kategori perokok aktif pada kelompok bukan penderita TB paru sebanyak 20.7% atau 6 orang, sedangkan pada kelompok penderita TB paru sebanyak 55.2% atau 16 orang. Hasil uji statistik chi square dari hasil penelitian diperoleh nilai p-value  $0.007 < \alpha 0.05$  dimana  $p < \alpha$  (OR: 4.718 95% CI=1.481-15.032) artinya bahwa ada hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan kejadian TB paru di wilayah kerja UPTD Puskesmas Tanjung Agung Kecamatan Katibung Kabupaten Lampung Selatan Tahun 2023, dengan nilai OR=4.718 artinya perokok aktif berpeluang 4.718 kali lebih rentan tertular TB paru, dibandingkan dengan perokok pasif atau yang tidak merokok.

## **DAFTAR PUSTAKA**

Caballero, A., Torres-Duque, C. A., Jaramillo, C., Bolívar, F., Sanabria, F., Osorio, P., Orduz, C., Guevara, D. P., & Maldonado, D. (2008). Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*, 133(2).

<https://doi.org/10.1378/chest.07-1361>

- Foster, N., Nguyen, H. V., Nguyen, N. V., Nguyen, H. B., Tiemersma, E. W., Cobelens, F. G. J., Quaife, M., & Houben, R. M. G. J. (2022). Social determinants of the changing tuberculosis prevalence in Viet Nam: Analysis of population-level cross-sectional. *PLoS Medicine*, 19(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003935>
- Hoa, N. B., Sy, D. N., Nhung, N. V., Tiemersma, E. W., Borgdorff, M. W., & Cobelens, F. G. (2010). National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(4). <https://doi.org/10.2471/blt.09.067801>
- Marks, G. B., Nguyen, N. V., Nguyen, P. T. B., Nguyen, T.-A., Nguyen, H. B., Tran, K. H., Nguyen, S. V., Luu, K. B., Tran, D. T. T., Vo, Q. T. N., Le, O. T. T., Nguyen, Y. H., Do, V. Q., Mason, P. H., Nguyen, V.-A. T., Ho, J., Sintchenko, V., Nguyen, L. N., Britton, W. J., & Fox, G. J. (2019). Community-wide Screening for Tuberculosis in a High-Prevalence Setting. *New England Journal of Medicine*, 381(14). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1902129>
- Montoya, J. C., Malabad, J. C. M., Ang, C. F., Reyes, L. T., Basilio, R. P., Lim, D. R., Amarillo, M. L. E., Ama, M. C. G., Phelan, J. E., Hibberd, M. L., & Clark, T. G. (2022). Molecular characterization of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among Filipino patients derived from the national tuberculosis prevalence survey Philippines 2016. *Tuberculosis*, 135. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102211>
- Moreira, T. R., Lemos, A. C., Colodette, R. M., Gomes, A. P., & Batista, R. S. (2019). Prevalence of tuberculosis in incarcerated populations: Systematic review and meta-analysis. In *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health* (Vol. 43). <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.16>
- Notoatmodjo, S. (2018). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta.
- Sadeghi, K., Poorolajal, J., & Doosti-Irani, A. (2022). Prevalence of modifiable risk factors of tuberculosis and their population attributable fraction in Iran: A cross-sectional study. *PLoS ONE*, 17(8 August). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271511>
- Sathiyamoorthy, R., Kalaivani, M., Aggarwal, P., & Gupta, S. K. (2020). Prevalence of pulmonary tuberculosis in India: A systematic review and meta-analysis. In *Lung India* (Vol. 37, Issue 1). [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_181\\_19](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_181_19)
- Singh, M., Mynak, M. L., Kumar, L., Mathew, J. L., & Jindal, S. K. (2005). Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Archives of Disease in Childhood*, 90(6). <https://doi.org/10.1136/adc.2003.044255>
- Singh, S. K., Kashyap, G. C., & Puri, P. (2018). Potential effect of household environment on prevalence of tuberculosis in India: Evidence from the recent round of a cross-sectional survey. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0627-3>
- Telisinghe, L., Fielding, K. L., Malden, J. L., Hanifa, Y., Churchyard, G. J., Grant, A. D., & Charalambous, S. (2014). High tuberculosis prevalence in a South African prison: The need for routine tuberculosis screening. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087262>
- Varela-Castro, L., Alvarez, V., Sevilla, I. A., & Barral, M. (2020). Risk factors associated to a high *Mycobacterium tuberculosis* complex seroprevalence in wild boar (*Sus scrofa*) from a low bovine tuberculosis prevalence area. *PLoS ONE*, 15(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231559>