

INFEKSI KUSTA PASCA INFEKSI COVID-19 : ANCAMAN PENYAKIT TROPIS TERBAIKAN PASCA PANDEMI BAGI INDONESIA

Arya Marganda Simanjuntak,¹ Patricia Dean Uly Marbun,² Yuni Eka
Anggraini³

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru

ABSTRAK

Koresponden si:

Arya
Marganda
Simanjuntak

Email

Koresponden si:

arya.marganda@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 25 –
04 – 2022

Selesai revisi:
19 – 05 – 2022

DOI :

10.53366/jimki
i.v10i1.513

Pendahuluan: Kusta masih merupakan permasalahan di Indonesia dan menjadi nomor tiga terbesar di dunia dengan jumlah kasus berkisar 8%. Kusta memiliki berbagai tantangan di Indonesia seperti stigma negatif, keengganan masyarakat untuk berobat, kepatuhan minum obat dan pandemi. Pandemi COVID-19 seakan menutupi kasus kusta di Indonesia. Studi populasi di Brazil menunjukkan dampak pandemi COVID-19 terjadi peningkatan diagnosis lepra multibasiler. Studi korelasi antara kusta dan COVID-19 sangat minim di dunia dan tidak ditemukan laporan kasus lepra dan COVID-19 di Indonesia. Peneliti berusaha untuk mengkaji lebih lanjut mengenai infeksi kusta dan COVID-19 serta mekanisme yang mungkin terjadi, serta menelaah kondisi Indonesia yang kemungkinan akan terjadi

Metode: Penelitian dengan desain kajian literatur bersumber dari *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* sesuai kriteria inklusi dan dievaluasi serta dikaji mendalam.

Pembahasan: Pada pasien pasca infeksi COVID-19 terjadi limfopenia. Hal ini mendukung pertumbuhan kusta didalam tubuh pasien apabila pasien berkontak dengan pasien kusta lain. Peningkatan jumlah kasus kusta akan progresif dikarenakan imunitas yang menurun pada pasien COVID-19 yang menetap dalam jangka waktu tertentu. Semakin berat derajat keparahan COVID-19 maka semakin besar kerentanan pasien terinfeksi kusta. Hal ini memungkinkan terjadinya lonjakan kasus kusta secara mendadak pasca pandemi. Strategi yang dapat dilakukan pemerintah seperti edukasi memberantas stigma hingga pemeriksaan serologis IgM PGL-1 diperlukan untuk menemukan kasus kusta sedini mungkin terutama pada pasien kusta stadium subklinis. Penemuan kasus kusta sedini mungkin diperlukan agar dapat diobati sebelum terjadinya kecacatan pada pasien

Simpulan: Pasca infeksi COVID-19 membuka peluang progresivitas kusta apabila pasien tersebut telah terinfeksi atau baru saja terinfeksi *M.leprae* dikarenakan penurunan imunitas.

Kata Kunci: COVID-19, IgM PGL-1, Kusta, Limfopenia, Penyakit Tropis Terabaikan.

LEPROSY INFECTION POST COVID-19 INFECTION: THREAT OF NEIGHBED POST PANDEMIC TROPIC DISEASES FOR INDONESIA

ABSTRACT

Background: Leprosy is still a global health problem. Indonesia as the third country with the largest number of cases accounted for 8% of the world. Leprosy has various challenges in Indonesia, such as negative stigma, public reluctance to seek medical treatment and comply with medication and the pandemic. Pandemic COVID-19 seems to cover up leprosy cases in Indonesia. A Population-based study in Brazil showed that the impact of pandemic as increasing the diagnosis of multibacillary leprosy. Correlation studies COVID-19 and Leprosy is still unknown. No article found related to leprosy and COVID-19 in Indonesia. Researchers are trying to explore more about leprosy infection and COVID-19 mechanisms that may occur and also probable condition that would happen in Indonesia.

Methods: This literature review sourced from Pubmed, Science Direct and Google Scholar according to the inclusion criteria and evaluated and studied.

Discussion: Patient would had Lymphopenia after COVID-19. This supports the progression of leprosy while the patient makes contact with other leprosy patients. It will be progressive due to decreased immunity in COVID-19 patients that would persist for a certain period of time. Increasing severity of COVID-19, the greater the susceptibility of the patient to be infected with leprosy. This allows for a sudden spike in leprosy cases after the pandemic. Solution that can be carried out by the government, such as education to eradicate stigma, to serological examination of IgM PGL-1 are needed to find leprosy case as early as possible, especially in patients with subclinical phase. Finding cases of leprosy as early as possible is needed so that it can be treated before the occurrence of disability in the patient.

Conclusion: Infection of COVID-19 would make patient more susceptible for leprosy infection to growth progressively hence increasing case of leprosy after the pandemic if the case is not found as early as possible especially in subclinical phase of Leprosy infection.

Keywords: COVID-19, IgM PGL-1, Leprosy, Lymphopenia, Neglected Tropical Disease

1. PENDAHULUAN

Kusta atau lepra disebut juga Morbus Hansen, merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*.^[1] Kusta menyerang berbagai bagian tubuh terutama pada saraf perifer dan kulit. Bila penyakit ini tidak ditangani, kusta dapat sangat progresif menyebabkan kerusakan pada kulit, saraf, mata dan ekstremitas.^[2] Transmisi pada kusta melalui droplet dari hidung dan mulut yang masuk ke dalam tubuh individu lain.

Berdasarkan data dari WHO pada tahun 2019 angka prevalensi kusta sebanyak 202.256 kasus (26 individu tiap 1 juta populasi) dan 79% disumbangkan dari India, Brazil dan Indonesia.^[3] Indonesia menjadi penyumbang nomor 3 terbesar di dunia dengan jumlah kasus berkisar 8% kasus global.^[3,4] Angka Prevalensi kusta di Indonesia pada tahun 2017 sebesar 0.70 kasus /10.000 penduduk dengan angka penemuan kasus baru sebesar 6,08 kasus per 100.000.^[4] Indonesia dapat dikatakan mencapai status eliminasi kusta. Status eliminasi kusta mengindikasikan bahwa penularan di masyarakat serta angka kesakitan dan Kecacatan dapat diturunkan serendah mungkin. Namun beberapa provinsi masih terdapat kasus di atas 1 per 10.000 penduduk. Hampir seluruh provinsi di bagian timur Indonesia merupakan daerah dengan kasus kusta tinggi seperti di Provinsi Jawa Timur pada periode tahun 2015 – 2017 (Gambar 1).^[4] Sepuluh provinsi yang belum mencapai eliminasi kusta yaitu : Sulawesi Utara, Sulawesi

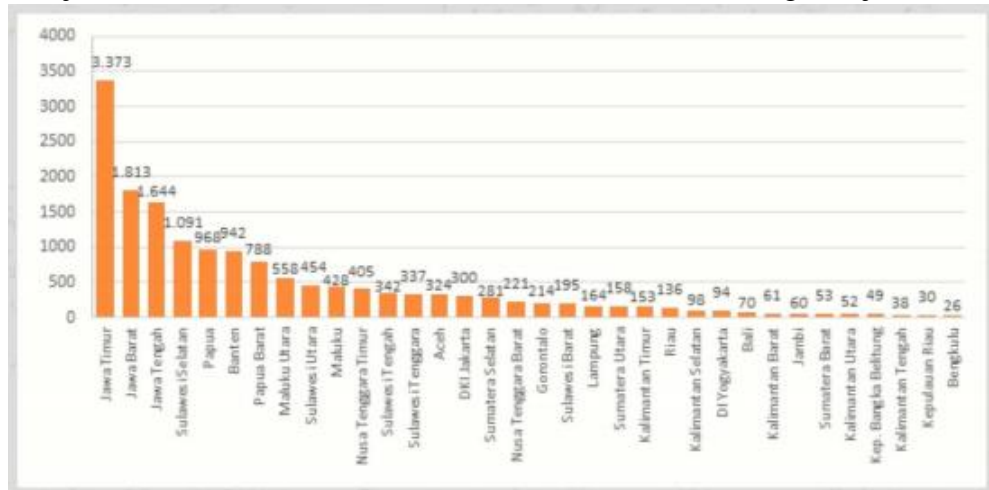
Selatan, Sulawesi Tengah, Sulawesi Tenggara, Gorontalo, Sulawesi Barat, Maluku, Maluku Utara, Papua, dan Papua Barat.^[4] Kusta masih menjadi permasalahan yang sulit dikarenakan adanya beberapa tantangan seperti: lambatnya deteksi kasus, sedikitnya sumber daya pemeriksaan, stigma masyarakat yang buruk terhadap kusta, dan lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa Indonesia tidak sepenuhnya bersih dari kusta dan dapat saja meningkat sewaktu-waktu apabila abai terhadap kasus ini.

Penyakit kusta seakan menurun sewaktu pandemi COVID-19. Hal ini ditunjukkan dengan penurunan angka penemuan kasus kusta di Indonesia.^[3] Hal ini dapat terjadi kemungkinan karena kekhawatiran masyarakat untuk memeriksakan dirinya ke fasilitas kesehatan, takut akan stigma masyarakat, menganggap enteng keluhan umum kusta, dan lainnya. Oleh karena itu, apabila terus berkelanjutan dapat terjadi lonjakan kasus secara signifikan pasca pandemi. Lonjakan kasus secara signifikan akan menghambat indonesia mengeliminasi kusta.^[3]

Sebuah laporan kasus di Singapura menemukan adanya lepra multibasiler aktif pasca vaksinasi COVID-19. Pasien sebelumnya diketahui terinfeksi COVID-19 pada 6 bulan sebelumnya serta urtikaria.^[5] Studi populasi di Brazil menilai dampak kusta selama masa pandemi menunjukkan terjadi peningkatan diagnosis lepra multibasiler . Hal tersebut mengancam keberhasilan eliminasi dan kontrol lepra di

Brazil.^[6] Kasus seperti ini belum ada dilaporkan di Indonesia. Namun mengetahui bahwa masih ada daerah yang belum eliminasi kusta, maka perlu untuk diketahui hubungan antara kejadian kusta, COVID-19 dan

dampak yang akan terjadi bagi Indonesia. Peneliti menduga bahwa infeksi COVID-19 dapat mempermudah infeksi kusta dan akan berdampak dengan peningkatan kasus kusta bila tidak dicegah sejak dini.



Gambar 1. Deteksi Kasus Baru Kusta Menurut Provinsi Tahun 2017.^[4]

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain *Literature Review*. Penelitian dilakukan dengan melakukan pencarian di internet. Mesin pencarian jurnal yang digunakan meliputi *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci : (Leprosy ATAU Lepra ATAU Morbus Hansen ATAU Kusta) DAN (COVID-19 ATAU SARS-CoV-2). Variabel inklusi dari literatur yang digunakan meliputi : (1) Terbit dalam 10 tahun terakhir; (2) Menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris; (3) *Full Text*; dan (4) Hanya membahas hubungan atau kejadian antara COVID-19 dan kusta.

Proses pemilihan artikel dilakukan secara sistematis melalui beberapa langkah yaitu identifikasi,

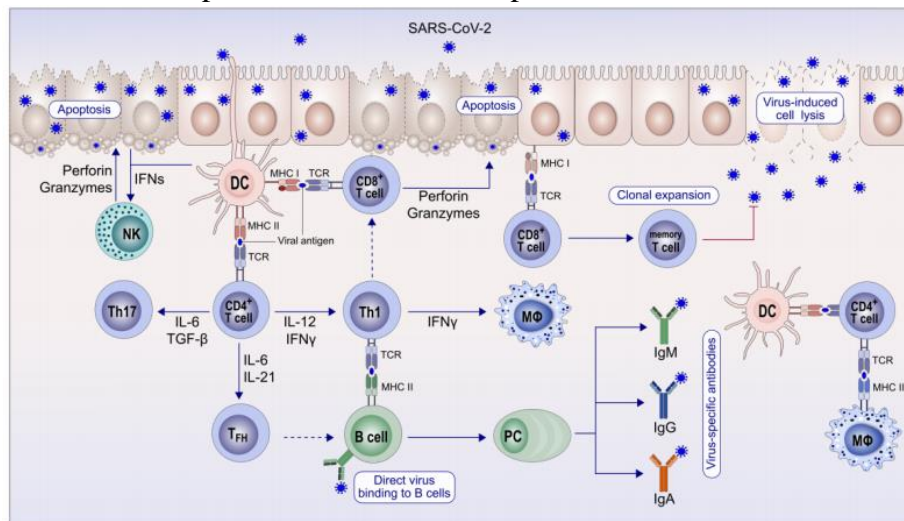
skrining, dan kesesuaian terhadap variabel inklusi. Total dari pencarian yang didapatkan dari mesin pencarian jurnal sebanyak 204 artikel. Artikel kemudian diidentifikasi berdasarkan judul, duplikasi, abstrak dan kesesuaian dengan kriteria inklusi dan dilaksanakan review untuk artikel terpilih. Dari 204 artikel, 199 artikel tidak membahas kejadian antara COVID-19 dan kusta. Sebanyak 5 artikel yang sesuai dengan kriteria dan pembahasan di *review* dalam artikel ini.

3. PEMBAHASAN

Respon imun yang terjadi pada pasien terinfeksi COVID-19 dapat melalui berbagai jalur hingga terjadinya badai sitokin. Pada pasien COVID-19, diketahui dapat terjadi limfopenia, eosinopenia, dan

berbagai respon imunitas lainnya.^[7-9] Kondisi limfopenia juga dapat ditemukan pada infeksi TB, malaria serta sepsis. Kondisi limfopenia pada COVID-19 terjadi karena berkurangnya jumlah sel memori T dan sel CD8⁺ sitotoksik (gambar 1).^[7] Analisis *flow cytometric* pada pasien COVID-19 menunjukkan berkurangnya jumlah sel T helper pada darah tepi serta berkurangnya jumlah sel T CD8⁺ sitotoksik pada kasus keparahan berat.^[10] Berbagai studi lain dengan metode analisis yang sama juga menunjukkan terjadinya limfopenia pada pasien COVID-19 terutama pada sel T CD8⁺

sitotoksik dengan semakin bertambah derajat keparahan pasien, maka semakin terjadi limfopenia.^[7] Kondisi limfopenia pada pasien COVID-19 dapat menjadi penginduksi apoptosis sel pada paru sehingga menimbulkan kerentanan terhadap infeksi patogen lainnya. Hal ini terjadi karena sel yang semakin rusak karena apoptosis, mempermudah perkembangan patogen pada jaringan tersebut untuk berkembang. Mekanisme lain terjadinya limfopenia juga dapat terjadi karena supresi sumsum tulang belakang selama badai sitokin dan sekuestrasi paru selama terjadinya pneumonia akibat COVID-19.^[7]



Gambar 2. Immunopatogenesis COVID-19.^[7]

Transmisi *M.leprae* terjadi secara kontak langsung penderita kusta melalui inhalasi dan kontak kulit. Bakteri kemudian tumbuh pada jaringan bersuhu dingin dan hidup di makrofag serta sel schwann. Setelah *M.leprae* memasuki sel tersebut, keadaannya akan bergantung pada perlawanan individu yang terinfeksi. Sebanyak 90% individu yang terpapar

M.leprae dapat bertahan dari infeksi tanpa menimbulkan gejala. Pada daerah endemik sekitar 1,7% dan 31% populasi yang memiliki antibodi positif terhadap antigen spesifik kusta.^[11] Jumlah bakteri yang meningkat dalam tubuh akan memicu sistem imun berupa limfosit dan makrofag untuk menyerang jaringan yang terinfeksi. Tahap ini akan

muncul keterlibatan saraf disertai hipoestesia.^[12] *M.leprae* memiliki protein PGL-1 untuk dapat mengikat pada saraf perifer dan memiliki kemampuan untuk degenerasi saraf.^[13,14] Perjalanan penyakit kusta berlangsung kronis yang merupakan fase akut peradangan klinis. Terdapat reaksi yang dapat meningkatkan morbiditas disebabkan oleh kerusakan saraf bahkan setelah pengobatan selesai. Reaksi lepra memiliki 2 tipe utama yaitu tipe I (reaksi pembalikan/Reaksi Reversal (RR)) dan Reaksi tipe II (Eritema Nodosum Leprosum/ENL). Reaksi tipe I dihasilkan dari aktivasi kekebalan sel, secara klinis diekspresikan oleh eksaserbasi inflamasi kulit dan batang saraf. Reaksi tipe II merupakan reaksi inflamasi akut dengan keterlibatan sistemik, melibatkan aktivitas sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-1, IL-6 dan IL-8. Kedua reaksi ini ditemukan menyebabkan neuritis, penyebab utama dari deformitas pada pasien yang tidak dapat sembuh.^[12,13,15,16]

Reaksi tipe I dimulai dengan edema dan eritema lesi kulit yang ada, pembentukan lesi kulit baru, neuritis, kehilangan sensorik dan motorik tambahan, dan edema tangan, kaki, dan wajah, tetapi gejala sistemik jarang terjadi. Inflamasi menginfiltrasi dengan predominasi sel T CD4+, makrofag yang berdiferensiasi, dan penebalan epidermis yang telah diamati di RR. Selanjutnya, reaksi II ditandai dengan munculnya tender, eritematosa, nodul subkutan yang terletak di kulit normal, dan sering disertai dengan penyakit sistemik gejala, seperti

demam, malaise, pembesaran kelenjar getah bening, anoreksia, penurunan berat badan, artralgia, dan edema. Organ lain, seperti testis, sendi, mata, dan saraf juga dapat terpengaruh. Setelah keadaan reaksional memungkinkan adanya leukositosis signifikan yang biasanya surut. Sitokin proinflamasi dengan level yang tinggi, seperti TNF- α , IL-6, dan IL1 β dalam serum pasien ENL menunjukkan bahwa *pleiotropic* sitokin inflamasi ini setidaknya dapat bertanggung jawab dalam manifestasi klinis dari reaksi tipe II.^[15,16]

Berdasarkan imunopatogenesis yang telah dipaparkan, ada kemungkinan terjadinya infeksi kusta pasca seseorang terinfeksi COVID-19. Terjadinya penurunan imunitas pada pasien COVID-19 memperbesar kerentanan seseorang untuk terinfeksi kusta. Seseorang bisa saja terhindar atau kebal dari kusta apabila memiliki imunitas yang baik. Namun pada pasien pasca COVID-19 terutama derajat keparahan berat, memiliki imunitas yang menurun dibuktikan dengan adanya limfopenia penurunan sel T CD4+ dan CD8+ juga serta eusinopenia. Kondisi penurunan imun ini dapat menjadi kebebasan tumbuh dan kembang *M.leprae* apabila pasien tersebut kontak erat dengan penderita kusta. Semakin berat derajat keparahan COVID-19 yang dialami seseorang dapat memperentan seseorang tersebut terinfeksi kusta apabila terjadi kontak erat dengan penderita lain. Hal ini yang mungkin menjadi jawaban pada laporan kasus pasien dengan diagnosis lepra

multibasiler pasca terinfeksi COVID-19 sebelumnya, karena terjadinya penurunan imunitas pasca COVID-19 diikuti dengan pertumbuhan *M.leprae* yang lebih baik. Walaupun dalam laporan kasus tersebut, pasien sudah bebas COVID-19 sejak enam bulan, *M.leprae* memiliki kemampuan berkembang secara kronis dan secara patofisiologi tumbuh lambat sehingga sering muncul gejala lebih lambat dibanding waktu pertama terinfeksi.

Akibat infeksi COVID-19 berdampak pada peningkatan kasus kusta selama pandemi COVID-19. Hal ini apabila diikuti dengan penurunan *tracing* kasus kusta, maka besar kemungkinan terjadinya peningkatan infeksi kusta pasca pandemi secara mendadak terutama di daerah yang belum tereliminasi kasus kusta. Bila Indonesia tidak memulai *tracing* sedini mungkin terhadap kasus kusta, besar kemungkinan kejadian peningkatan lepra multibasiler akan terjadi seperti pada studi populasi di Brazil.^[6] Hal ini tentunya akan menurunkan kualitas kesehatan di Indonesia pasca pandemi dan menyulitkan Indonesia dalam eliminasi kasus kusta.

Tidak hanya rendahnya *tracing* menjadi tantangan Indonesia dalam eliminasi kusta, terdapat stigma yang melekat pada penyakit kusta bahkan keluarga pasien. Stigma menghambat upaya seseorang yang pernah terkena kusta dan keluarganya untuk kembali beraktivitas sehari-hari. Stigma dapat menyebabkan seseorang yang terkena kusta enggan berobat karena takut keadaannya diketahui oleh masyarakat sekitarnya.

Hal ini akan berlanjutnya mata rantai penularan kusta, timbulnya kecacatan pada yang bersangkutan dan terjadi lingkaran setan yang tidak terselesaikan, menjadi beban kesehatan dan kusta yang berat bagi Indonesia.^[3,4] Terutama dikala pandemi masyarakat semakin enggan untuk memeriksa kesehatannya ke rumah sakit dikarenakan khawatir terinfeksi COVID-19 atau menganggap penyakit kulit kusta awal hanyalah kurap atau panu biasa.

Strategi yang dapat dilakukan pemerintah untuk mencegah hal tersebut terjadi diperlukan kerjasama antara pemerintah, masyarakat, BPJS Kesehatan dan tenaga kesehatan. Edukasi dapat menjadi strategi awal untuk memberantas stigma masyarakat dan meningkatkan kesadaran masyarakat untuk memeriksakan kesehatannya apabila memiliki gejala dasar yang mengarah kepada kusta. Pemerintah juga perlu memastikan vaksinasi BCG berjalan dengan baik, sebab masyarakat mulai enggan untuk melakukan vaksinasi pada anaknya karena takut terinfeksi penyakit lain selama pandemi berlangsung. Vaksinasi BCG perlu dipastikan pemerintah untuk dapat mengeliminasi kusta pada anak.^[4]

Strategi di masa pandemi diperlukan untuk meminimalisir kemungkinan infeksi dari kusta pada pasien COVID-19. Pemerintah dapat melakukan uji antibodi spesifik terhadap *M.leprae* yaitu pemeriksaan serologis kadar IgM PGL-1. Apabila kadar IgM PGL-1 diatas 605 U/mL dapat disebut sebagai kusta stadium subklinis.^[2,14] Kusta subklinis

merupakan stadium Inkubasi, stadium asimtomatik atau stadium laten. Stadium ini kuman sudah masuk ke dalam tubuh, tetapi gejala klinis dari penyakit kusta belum terlihat. Pemeriksaan serologis ini dapat difokuskan lebih pada daerah yang belum tereliminasi kusta di Indonesia (gambar 3).^[4,14] Pemeriksaan serologis penting dilakukan untuk mencegah terjadinya aktivasi lebih lanjut dari *M.leprae* pada pasien dengan stadium subklinis. Stadium subklinis dapat berkembang secara progresif apabila terjadi penurunan imunitas pada pasien. Hal ini sejalan dengan imunitas yang menurun pada pasien pasca terinfeksi COVID-19, terutama yang mengalami derajat

berat. Pemeriksaan serologis juga dapat dilakukan kepada pasien pasca terinfeksi COVID-19 dengan keluhan menetap dermatologis yang mengarah kepada kusta. Pemeriksaan serologis penting dijalankan oleh pemerintah agar menemukan sedini mungkin pasien COVID-19 yang terinfeksi kusta stadium subklinis. Stadium subklinis memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan pasien yang sudah berkembang hingga lepra multibasiler. Sehingga apabila ditemukan pasien pasca COVID-19 dan IgM PGL-1 lebih dari 605 U/mL dapat diawasi dan diterapi sedini mungkin sehingga sekaligus dapat mengeliminasi kusta sedini mungkin.



Gambar 3. Peta Eliminasi Kusta di Indonesia Tahun 2017.^[4]

5. KESIMPULAN

Besar kemungkinan angka penderita kusta di Indonesia meningkat setelah pasien terinfeksi COVID-19. Limfopenia dan eosinopenia pasca COVID-19 dapat menyebabkan *M.leprae* bertumbuh lebih baik dan menimbulkan gejala lebih berat kusta. Pada pasien COVID-19 derajat berat memperbesar peluang terinfeksi kusta apabila sebelumnya dalam kondisi kusta subklinis atau berkontak dengan pasien kusta lainnya. Strategi pencegahan dan eliminasi kusta sedini mungkin sangat diperlukan agar kasus kusta tidak melonjak dan memperberat kualitas kesehatan masyarakat Indonesia.

Penelitian ini memiliki keterbatasan karena kurangnya penelitian mengenai kusta dan COVID-19 di Indonesia. Studi perkembangan kusta di Indonesia juga sedikit ditemukan oleh penulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cooreman E, Gillini L, Pemmaraju V, Shridar M, Tisocki K, Ahmed J, et al. Guidelines for the diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. World Health Organ 2018;1:106.
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI). Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter Spesialis Kulit Dan Kelamin Di Indonesia. 2017.
3. WHO. Towards zero leprosy Global Leprosy (Hansen's disease) Strategy 2021-2030. World Health Organ 2021;1-30.
4. Kemenkes RI. Hapuskan Stigma dan Diskriminasi terhadap Kusta. InfoDatin Pus. Data dan Inf. Kementerian Kesehat. RI2018;1-11.
5. Aponso S, Hoou LC, Wei YY, Salahuddin SA, Yit PJ. *Multibacillary leprosy unmasked by COVID-19 vaccination*. JAAD Case Reports [Internet] 2022;19:87-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.11.011>
6. Paz WS da, Souza M do R, Tavares D dos S, Jesus AR de. *Impact of the COVID-19 Pandemic On The Diagnosis Of Leprosy in Brazil : An Ecological and Population-Based Study*. Lancet 2021;(January).
7. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. *Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19*. 2020.
8. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. *Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination*. J Allergy Clin Immunol [Internet] 2020;146(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>
9. Handayani RT, Arradini D, Darmayanti AT, Widiyanto A,

- Atmojo JT. *Pandemi covid-19, respon imun tubuh, dan herd immunity*. J Ilm Stikes Kendal 2020;10(3):373–80.
10. Chuan Qin, Zhou L, Hu Z, Zhang S. *Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China Chuan*. J Chem Inf Model 2020;53(9):1689–99.
 11. James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus IM. *Andrew's Diseases of The Skin Clinical Dermatology*. 13th ed. Elsevier Saunders; 2020.
 12. Darmaputra IGN, Ganeswari PAD. *Peran sitokin dalam kerusakan saraf pada penyakit kusta: tinjauan pustaka*. Intisari Sains Medis [Internet] 2018;9(3):92–100. Available from: <http://isainsmedis.id/%0Ahttps://isainsmedis.id/index.php/ism/article/view/328>
 13. Bhat RM, Prakash C. *Leprosy: An overview of pathophysiology*. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012;2012.
 14. Hadi MI, Kumalasari MLF. *Kusta Stadium Subklinis Faktor Risiko dan Permasalahannya*. 2017.
 15. Saumya P, Shyam V. *Cytokine Gene Polymorphisms in Type I and type II Reactions in Hansen's Disease*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2018;84(1):6–15.
 16. Nery JA da C, Machado AM, Bernardes Filho F, Oliveira S de SC, Quintanilha J, Sales AM. *Understanding The Type I Reactional State For Early* *Diagnosis And Treatment : a Way to Avoid Disability In Leprosy*. An Bras Dermatol 2013;88(5):787–92.