

Faktor Risiko Potensial Reaksi Kusta Pada Etnis Asli di Dua Daerah Endemis Kusta-Papua

POTENTIAL RISK FACTORS OF LEPROSY REACTION AMONG INDIGENOUS PEOPLE IN TWO LEPROSY ENDEMIC AREA-PAPUA

Antonius Oktavian*¹, Yuli Arisanti¹, Ratna Tanjung¹, dan Yunita Mirino¹

¹Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Papua

Email: ilambara333@gmail.com

Submitted : 29-06-2018, Revised : 20-09-2018, Revised : 6-10-2018, Accepted : 18-11-2018

Abstract

Leprosy is one of the neglected diseases, and Indonesia still occupies 3rd rank in leprosy cases in the world. Papua and West Papua are two provinces in Indonesia with high rates of leprosy cases. One of the problems in leprosy management is the emergence of leprosy reactions that can cause disability in leprosy patients. The purpose of this study was to identify potential risk factors affecting leprosy reactions among indigenous people in two leprosy endemic areas in Papua and West Papua. The cross-sectional study was conducted in 7 months (April-November 2018) in Jayapura City and Bintuni District, by interviewing respondents using a structured questionnaire and physical examination. There were 90 subjects of leprosy patients found, who were undergoing treatments and 18 subjects of them had experienced of leprosy reactions. History of previous MDT consumption and history of BCG immunization became potential factors, however, there was no dominant potential risk factors. The continuous improvement of knowledge on leprosy treatments and BCG immunization in the community are very important as to more understand the magnitude of the problems.

Key words: Risk factor, leprosy, Papua, West Papua

Abstrak

Kusta merupakan salah satu penyakit terabaikan, dan hingga kini Indonesia menduduki peringkat ke 3 di dunia. Papua dan Papua Barat merupakan dua provinsi di Indonesia dengan angka kejadian kusta yang tinggi. Salah satu masalah dalam penanganan kusta adalah timbulnya reaksi kusta yang dapat menimbulkan kecacatan pada penderita kusta. Tujuan dari penelitian ini untuk mengidentifikasi faktor risiko potensial yang berpengaruh pada reaksi kusta pada etnis asli di dua daerah endemis kusta di Papua dan Papua Barat. Penelitian potong lintang dilakukan selama 7 bulan (April-November 2018) di Kota Jayapura dan Kabupaten Bintuni, dengan wawancara menggunakan kuisioner dan pemeriksaan fisik. Dari kegiatan ini ditemukan 90 subyek pasien kusta yang sedang menjalani pengobatan dan 18 di antaranya pernah mengalami reaksi kusta. Riwayat minum MDT sebelumnya dan riwayat tidak diimunisasi BCG menjadi faktor-faktor risiko yang potensial, walaupun tidak ada yang lebih dominan di antara keduanya. Perlu dilakukan peningkatan pengetahuan yang berkesinambungan tentang kepatuhan berobat kusta dan imunisasi BCG di komunitas.

Kata kunci: faktor risiko kusta, Papua, Papua Barat

PENDAHULUAN

Kusta merupakan suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium leprae*. Penyakit ini sudah dikenal lama di dunia, namun hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan bagi beberapa negara di dunia, salah satunya adalah Indonesia yang hingga kini masih menempati peringkat tiga dunia setelah India dan Brazil. Papua merupakan salah satu pulau utama di Indonesia dengan dua provinsi yang memiliki angka kasus baru terbesar di Indonesia. Angka Case Detection Rate kusta di Provinsi Papua Barat pada tahun 2016 mencapai 94,36 per 100.000 penduduk yang merupakan angka tertinggi nasional, sedangkan Papua mencapai 4,77 per 100.000 penduduk.¹ Beberapa daerah endemis kusta tersebar di Provinsi Papua dan Papua Barat. Antara lain di kota Jayapura dan Kabupaten Bintuni.

Salah satu beban penyakit kusta adalah timbulnya kecacatan pada penderitanya. Kcacatan pada kusta disebabkan karena kerusakan pada jaringan saraf dan reaksi kusta merupakan salah satu pencetus kerusakan saraf.² Angka kecacatan pada kusta di Papua dan Papua Barat tahun 2015, secara berurutan adalah 107 dan 32 kasus.^{3,4} Reaksi kusta sesungguhnya merupakan proses imunologi yang terjadi sebelum, pada saat atau sesudah proses pengobatan kusta. Reaksi ini akan berupa proses peradangan akut yang bermanifestasi pada kulit dan jaringan saraf, yang akhirnya dapat menyebabkan kecacatan.^{5,6}

Terdapat dua jenis reaksi kusta yaitu tipe 1 (reaksi reversal) dan tipe 2 (Eritema Nodosum Leprosum/ENL). Reaksi tipe 1 biasanya terjadi saat pengobatan, merupakan akibat dari meningkatnya respon imun selular secara mendadak sehingga memicu proses inflamasi pada jaringan kulit dan saraf yang terkena. Reaksi yang akan muncul pada kulit berupa lesi kulit akut dengan berbagai derajat dari bercak makula hingga ulkus, sedangkan pada saraf akan menimbulkan gejala neuritis akut hingga kerusakan fungsi saraf bila tidak segera ditangani.^{2,5} Sedangkan reaksi tipe 2 merupakan reaksi humoral (reaksi antara antibodi dan antigen M.leprae) yang membentuk kompleks imun, dengan gejala antara lain: nyeri

hebat, lesi kulit, demam, nyeri persendiaan, iritis, orchitis dan sebagainya.^{2,7} Penegakan diagnosis dan penanganan yang tepat terhadap reaksi kusta sangat penting untuk mencegah terjadinya kecacatan pada pasien kusta.

Reaksi kusta dapat timbul dengan dicetuskan oleh beberapa keadaan. Terdapat faktor-faktor risiko yang memicu timbulnya reaksi kusta baik tipe 1 maupun tipe 2. Faktor risiko tersebut seperti umur dan jenis kelamin penderita, tipe kusta, jumlah indeks bakteri, jenis pengobatan, adanya koinfeksi, kehamilan, lamanya pengobatan dan sebagainya.^{6,8,9}

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor potensial yang menyebabkan reaksi kusta pada penduduk asli pada dua daerah endemis kusta di Papua.

BAHAN DAN METODE

Studi potong lintang ini dilakukan pada bulan April – November 2017 di wilayah Kota Jayapura, Provinsi Papua dan Kabupaten Bintuni - Provinsi Papua Barat. Dua daerah tersebut merupakan daerah endemis penyakit kusta. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian tentang faktor risiko infeksi kusta dan resistensi obat.

Subjeknya adalah semua pasien kusta dewasa usia lebih dari 15 tahun, dan merupakan suku asli Papua yang sedang berobat pada periode pengambilan sampel berjumlah 90 orang. Data dikumpulkan berdasarkan register kusta, juga dilakukan wawancara menggunakan kuisioner.

Klasifikasi kusta diperoleh dari buku register, dibagi menjadi dua kategori yaitu *multibasiler* (MB) dan *pausibasiler* (PB). Riwayat imunisasi *Bacille Calmette Guerin* (BCG) dilakukan dengan menanyakan dan memeriksa bekas BCG (scar) di lengan atas. Sedangkan riwayat penyakit lainnya seperti diabetes mellitus (DM) dan HIV, diketahui dengan menanyakan kepada subjek apakah pernah didiagnosis oleh dokter mengidap penyakit tersebut. Riwayat kontak serumah diidentifikasi dengan cara mewawancara subjek apakah selama ini tinggal dalam jangka waktu lebih dari 6 bulan dengan orang terinfeksi kusta.

Riwayat keluhan adalah pengakuan pasien tentang gejala utama yang diderita saat didiagnosis kusta yang dibagi menjadi adanya bercak, mati rasa, bercak dan mati rasa berbatas tegas, bercak dan mati rasa tidak berbatas tegas, serta gejala lainnya (luka, alis rontok, hidung pelana, kontraktur)

Variabel riwayat minum *multi drug therapy* (MDT) kusta merupakan pengakuan

subyek tentang riwayat minum obat kusta pada periode sakit sebelumnya.

Semua data yang diperoleh diolah secara statistik dengan regresi Cox dengan *constant time* menggunakan perangkat lunak Stata 13.1

Ijin etik dieroleh dari Komisi Etik Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia nomor LB.02.01/5.2/KE.065/2016.

Tabel 1. Beberapa Karakteristik Subyek

Variabel	Reaksi Kusta		Risiko Relatif Kasar	95% interval kepercayaan	Nilai P
	Tidak (%) (n=72)	Reaksi (%) (n=18)			
Umur (tahun)					
< 24	41	75,9	1,00	Rujukan	
> 24	31	86,1	0,58	0,21-1,62	0,296
Jenis kelamin					
Laki-laki	46	82,1	1,00	Rujukan	
Perempuan	26	76,5	1,32	0,52-3,34	0,561
Klasifikasi lepra					
PB	17	94,4	1,00	Rujukan	
MB	55	76,4	4,25	0,57-31,94	0,160
Riwayat keluhan					
bercak	15	78,9	1,00	Rujukan	
Mati rasa	7	87,5	0,59	0,07-5,31	0,641
Bercak+mati rasa tidak tegas	15	93,4	0,29	0,03-2,66	0,277
Bercak+mati rasa tegas	24	80,0	0,95	0,27-3,37	0,937
lainnya	11	64,7	1,68	0,47-5,94	0,423
Riwayat DM					
Tidak	66	78,6	1,00	Rujukan	
Ya	6	100	tdd		
Riwayat HIV					
Tidak	57	82,6	1,00	Rujukan	
Ya/ tidak tahu	15	71,4	1,64	0,62-4,38	0,321
Riwayat kontak serumah					
Tidak	45	80,4	1,00	Rujukan	
Ya/tidak tahu	27	79,4	1,05	0,40-2,70	0,923

Tabel 2. Keterkaitan Antara Riwayat minum MDT dan Riwayat Imunisasi BCG Terhadap Reaksi Kusta

Variabel	Reaksi Kusta		Risiko Relatif Sesuaian	95% interval kepercayaan	Nilai P
	Tidak (n=72)	Reaksi (n=18)			
Riwayat minum MDT					
Tidak	38	92,7	1,00	Rujukan	
Ya	42	73,7	3,26	0,99-10,72	0,051
Riwayat BCG					
Ya	42	87,5	1,00	Rujukan	
Tidak	30	71,4	2,35	0,97-5,69	0,058

HASIL

Subyek sejumlah 90 orang berhasil ditemui dan diwawancara dengan rerata usia 24 tahun. Terdapat 18 subyek pernah mengalami reaksi kusta. Beberapa karakteristik subyek dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat bahwa reaksi kusta lebih banyak ditemukan pada subyek jenis kelamin perempuan, jenis kusta multi basiler (MB), penderita HIV/ tidak tahu status HIV nya, riwayat kontak serumah dan memiliki gejala kusta lainnya (nilai Risiko Relatif Kasar lebih dari 1,00).

Terdapat dua faktor risiko potensial yang kemudian dilanjutkan analisis cox regresi dengan *constant time* untuk mengetahui faktor risiko potensial yang dominan, yaitu: riwayat minum MDT dan riwayat imunisasi BCG. Hasil cox regresi dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2, tampak subyek denganriwayatminumMDTdantidakdiimunisasi BCG memiliki kemungkinan mengalami reaksi kusta lebih tinggi (nilai Risiko Relatif Sesuaian lebih dari 1,00). Namun demikian tidak terdapat faktor risiko yang memiliki nilai P yang bermakna ($< 0,05$), sehingga berdasarkan hasil analisis cox regresi di atas menunjukkan tidak ada faktor risiko potensial yang lebih dominan.

PEMBAHASAN

Reaksi kusta dapat terjadi dipengaruhi oleh beberapa faktor. Pada penelitian ini ada beberapa faktor yang dinilai yaitu: usia, jenis kelamin, jenis kusta, riwayat penyakit kusta serta riwayat penyakit lainnya. Sejumlah 18 (22,5%) subyek tercatat pernah mengalami reaksi kusta. Penelitian ini mengungkapkan beberapa faktor risiko yang memungkinkan subyek cenderung mengalami reaksi kusta yaitu: jenis kelamin perempuan, jenis kusta multibasiler, subyek dengan HIV/ tidak tahu status HIV dan gejala kusta. Sedangkan riwayat pengobatan sebelumnya dan vaksin BCG menjadi dua faktor paling potensial terhadap reaksi kusta.

Subyek pada penelitian ini berasal dari usia dewasa dengan rerata usia 24 tahun. Kusta merupakan penyakit infeksi menahun yang membutuhkan masa inkubasi yang panjang (2-5 tahun) dari sejak terinfeksi hingga menimbulkan gejala. Panjangnya masa inkubasi ini menjadi salah satu penyebab kusta lebih banyak diderita oleh orang dewasa muda dan berada di usia produktif.^{2,10,11} Kusta dapat terjadi pada kedua jenis kelamin, laki-laki maupun perempuan. Pada penelitian di dua daerah endemis kusta di Papua, jenis kelamin perempuan memiliki kemungkinan lebih sering menderita reaksi kusta. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang serupa.^{6,12} Reaksi kusta pada perempuan dapat dicetuskan oleh beberapa hal, seperti: perubahan hormon maupun stress psikis. Reaksi tipe 1 biasanya terjadi pada trimester tiga kehamilan, hingga masa postpartum sedangkan reaksi tipe 2 banyak terjadi pada awal kehamilan. Sepanjang masa menyusui kedua tipe reaksi dapat terjadi. Begitu pula dengan stress psikis, akan memudahkan terjadinya reaksi kusta.^{2,13} Namun ada juga penelitian yang berkesimpulan sebaliknya, bahwa kusta lebih banyak pada laki-laki.^{8,14} Beberapa kebiasaan menunjukkan adanya keterbatasan perempuan dalam pencarian pengobatan dan keluhan kusta terkait dengan stigma dalam masyarakat, sehingga jumlah penderita kusta perempuan yang tercatat lebih sedikit dan seringkali ditemukan sudah dalam keadaan cacat^{2,12,13}

Pada penelitian ini didapatkan dua kelompok subyek berdasarkan jenis kusta, yaitu PB dan MB. Penegakan diagnosa antara kusta PB dan MB, salah satunya melalui gejala yang ditimbulkan pada subyek. Secara umum kusta MB memiliki gejala yang lebih berat. Kusta tipe multibasiler merupakan suatu kondisi infeksi kusta yang lebih berat dimana terdapat imunitas seluler yang rendah dengan jumlah bakteri yang tinggi. Reaksi kusta dapat terjadi pada kedua tipe kusta, MB maupun PB. Namun reaksi tipe 2 hanya dapat terjadi pada kusta MB.² Pada penelitian ini subyek dengan tipe MB memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk mengalami

kusta reaksi. Hal yang sama juga diungkapkan oleh beberapa hasil penelitian di dunia.^{6,8,14,15} Reaksi kusta merupakan reaksi hipersensitivitas, sehingga sangat dipengaruhi oleh respon imun dan status imunitas seseorang.^{2,16} Sebuah studi menunjukkan adanya peningkatan aktifitas sel T helper 17 pada kelompok orang yang mengalami reaksi kusta, dimana sel ini memegang peranan penting dalam proses autoimun dan reaksi inflamasi.¹⁷

Adanya ko-infeksi penyakit lain termasuk infeksi HIV dapat memicu reaksi kusta. Reaksi kusta pada pasien HIV dihubungkan dengan sindroma pemulihan kekebalan tubuh (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome/ IRIS*) setelah minum antiretroviral, sehingga menimbulkan respon imun terhadap ko-infeksi. Pada pasien kusta dengan HIV, reaksi imun akan bermanifestasi sebagai reaksi kusta.^{9,14,18} Namun pendapat lain yang dicetuskan dari penelitian kohort di Brazil, menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan antara kelompok penderita kusta dan HIV, dengan kelompok yang hanya menderita kusta, terhadap timbulnya reaksi.¹⁹

Penyakit kencing manis atau Diabetes Mellitus (DM) telah dikenal sebagai faktor risiko infeksi tuberkulosis, namun belum banyak diteliti dalam hubungannya sebagai risiko kusta.²⁰ Sebaliknya pada pasien dengan reaksi kusta yang diterapi dengan kortikosteroid jangka panjang akan memiliki risiko menderita DM.^{5,21}

Subyek yang memiliki kontak serumah terinfeksi kusta lebih berisiko mengalami reaksi kusta dibanding kelompok subyek yang tidak memiliki kontak serumah. Kontak serumah memegang peranan penting sebagai sumber penularan kusta, terutama pada anak-anak.^{10,22} Selain itu reaksi pada pasien kusta aktif dapat dipicu oleh *Mycobacterium leprae* hidup yang ditularkan oleh kontak serumah, bahkan pada kontak serumah yang masih belum menampakkan gejala sakit kusta (carrier).²¹

Meskipun pada penelitian ini tidak ditemukan faktor risiko potensial yang dominan ($P < 0,05$), riwayat minum obat MDT dan

riwayat imunisasi BCG diidentifikasi sebagai dua faktor risiko paling potensial dalam kejadian reaksi kusta pada etnis asli Papua. Terdapat 15 subyek dengan reaksi kusta memiliki riwayat minum obat MDT pada episode sebelumnya, baik disebabkan karena default (putus pengobatan) maupun karena relaps (kambuh). Pada penelitian ini dijumpai total 47 subyek dengan riwayat minum MDT pada episode sebelumnya dan 35 di antaranya karena default. Subyek dengan riwayat minum MDT di episode pengobatan sebelumnya memiliki kemungkinan lebih besar mengalami reaksi kusta. Reaksi kusta sering kali terjadi saat terapi MDT sedang berlangsung, hingga 1-3 tahun setelah terapi (*Release From Treatment*).²³ Pada saat pasien kusta menjalani pengobatan, obat-obat MDT akan merangsang pelepasan radikal bebas hingga terjadi stress oksidatif, yang memegang peranan penting sebagai pemicu respon imun dan inflamasi kemudian bermanifestasi sebagai reaksi kusta.²⁴ Belum banyak penelitian tentang stress oksidatif pada reaksi kusta, termasuk kapan tepatnya stres oksidatif akan muncul sejak pasien mulai mengkonsumsi MDT.

Vaksin *Bacille Calmette Guerin* (BCG) merupakan suatu imunisasi yang ditujukan untuk mencegah infeksi tuberculosis, dibuat dari *Mycobacterium bovis* dari hewan sapi.²⁵ Meskipun ditujukan untuk tuberkulosis, vaksin BCG memiliki efek perlindungan terhadap kusta dan penyakit lain yang disebabkan oleh *Mycobacterium (Other than Tuberculosis Mycobacteria/NTM)*.²⁶ Beberapa negara sudah menerapkan imunisasi BCG sebagai pencegahan terhadap infeksi kusta, hasil studi mengungkapkan bahwa BCG memiliki efek protektif secara umum terhadap kusta tipe MB sebesar 20 -80%.¹⁰ Pada penelitian di dua daerah endemis kusta Papua tercatat hampir setengah dari total subyek belum mendapatkan vaksin BCG, dan lebih berisiko mengalami reaksi kusta. Hal ini sesuai dengan penelitian di India, dimana persentase kejadian reaksi kusta lebih tinggi pada pasien kusta yang tidak divaksin BCG atau tidak

memiliki scar BCG.²⁷ Namun kondisi sebaliknya terjadi pada pemberian vaksin BCG pada kontak serumah (orang sehat) dari pasien kusta, sebagai bentuk proteksi di Bangladesh, dimana setelah 12 minggu sebanyak 0,4% kontak serumah justru didiagnosis menderita kusta tipe pausibasiler. Infeksi ini dapat disebabkan penguatan imunitas yang diperantai sel yang dinduksi oleh immunoglobulin yang mirip *Mycobacterium leprae* dalam kandungan vaksin BCG. Hal ini dapat dimungkinkan karena vaksin BCG sebagai proteksi kusta hanya bekerja maksimal bila diberikan saat belum terdapat kuman kusta dalam tubuh, bila sudah terdapat kuman tersebut dalam keadaan dorman, maka vaksin BCG justru memicu aktivasi kusta.²⁸

Cukup banyaknya angka gagal pengobatan (default) serta jumlah subyek dengan riwayat tidak divaksin BCG, menunjukkan pentingnya edukasi yang lebih mendalam dan terus menerus tentang pentingnya kepatuhan berobat program kusta (MDT) dan imunisasi BCG pada bayi-bayi baru lahir.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain: tidak mencatat jumlah subyek wanita yang sedang hamil atau menyusui, juga tidak mengidentifikasi secara khusus jenis reaksi tipe 1 dan tipe 2 dan kurang mengeksplorasi jenis-jenis infeksi lain yang dapat memicu reaksi kusta.

KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini berhasil mengidentifikasi beberapa faktor risiko reaksi kusta pada etnis asli di dua lokasi endemis kusta Provinsi Papua dan Papua Barat. Riwayat pasien berobat/ minum MDT sebelumnya dan riwayat tidak diimunisasi BCG menjadi faktor-faktor yang potensial terhadap timbulnya reaksi kusta, meskipun tidak terdapat suatu faktor risiko yang dominan.

Untuk menurunkan risiko reaksi kusta perlu dilakukan edukasi untuk meningkatkan kepatuhan berobat kusta (minum MDT) serta imunisasi BCG.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Kepala Balai Litbangkes Papua, Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Papua Barat dan Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Papua, Dr.dr Arry Pongtiku, MHM, Sr. Vera Yoku, para perawat kusta di lokasi penelitian dan seluruh pasien kusta yang terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2016. Jakarta: Pusdatin Kemenkes RI; 2017.
2. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Program Pengendalian Penyakit Kusta. Jakarta: Dirjen P2PL; 2012.
3. Dinas Kesehatan Provinsi Papua Barat. Laporan Tahunan Program Pengendalian Kusta. Dinas Kesehatan Provinsi Papua Barat : Manokwari; 2015.
4. Dinas Kesehatan Provinsi Papua. Laporan Tahunan Program Pengendalian Kusta: Jayapura : Dinas Kesehatan Provinsi Papua; 2015.
5. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy Type 1 Reactions and Erythema Nodosum Lepromatum. An Bras Dermatol 2008; 83(1): 75–82.
6. Suchonwanit P, Triamchaisri S, Wittayakornrerk S, Rattanakaemakorn P. Leprosy Reaction in Thai Population : A 20-Year Retrospective Study. Dermatology Research and Practice 2015; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/253154>.
7. Walker SL, Sales AM, Butlin CR, Shah M, Maghanoy A, Lambert SM, et al. A Leprosy Clinical Severity Scale for Erythema Nodosum Lepromatum: An International, Multicentre Validation Study of the ENLIST ENL Severity Scale. PLoS Negl Trop Dis 2017; 11(7): 1–14.
8. Quyum F, Hasan M, Chowdhury WK and Wahab MA. Leprosy Reactions : Frequency

- and Risk Factors. *J Clin Dermatol Ther* 2016; 3(22) : ISSN: 2378-8771, Open Access Journal.
9. Vooren CGN, Post EB. A Systematic Review on the Epidemiological Data of Erythema Nodosum Leprosum , a Type 2 Leprosy Reaction. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(10): e2440. doi:10.1371/journal.pntd.0002440.
 10. De Oliveira MBB, Diniz LM. Leprosy Among children under 15 years of age: Literature review. *An Bras Dermatol* 2016 ;91(2): 196–203.
 11. Chaitra P, Bhat RM. Postelimination status of childhood leprosy: Report from a tertiary-care hospital in South India. *Biomed Res Int* 2013; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/328673>.
 12. Ramos JM, Martínez-Martín M, Reyes F, Lemma D, Belinchón I, Gutiérrez F. Gender Differential on Characteristics and Outcome of Leprosy Patients Admitted to a Long-term Care Rural hospital in South-Eastern Ethiopia. *Int J Equity Health* 2012; 11(1): 1–7.
 13. Sarkar R, Pradhan S. Leprosy and women. *Int J Women's Dermatology* 2016; 2(4):117–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.09.001>.
 14. Motta ACF, Pereira KJ, Tarqui DC, Vieira MB, Foss NT. Leprosy Reactions : Coinfections As a Possible Risk Factor. *Clinics* 2012; 67(10):1145–8.
 15. Queiroz TA, de Carvalho FPB, Simpson CA, Fernandes ACL, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Patients with Leprosy-Related Reactions. *Perf clínico y epidemiológico pacientes con reacción lepra* 2015; 36: 185. Available from: <https://liverpool.idm.oclc.org/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=114576092&site=eds-live&scope=site>.
 16. Balagon MVF, Gelber RH, Abalos RM, Cellona RV. Reactions Following Completion of 1 and 2 Year Multidrug Therapy (MDT). *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(3): 637–44.
 17. Saini C, Siddiqui A, Ramesh V, Nath I. Leprosy Reactions Show Increased Th17 Cell Activity and Reduced FOXP3+ Tregs with Concomitant Decrease in TGF-β and Increase in IL-6. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(4): 1–21.
 18. Lockwood DNJ, Lambert SM. Leprosy and HIV , Where Are We At ? *Lepr Rev* 2010; 37: 169–75.
 19. Pires CAA, Neto FOMJ, de Albuquerque NC, Macedo GMM, Batista K de NM, Xavier MB. Leprosy Reactions in Patients Coinfected With HIV: Clinical Aspects and Outcomes in Two Comparative Cohorts in the Amazon Region, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(6): 1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003818>.
 20. Kementerian Kesehatan RI. Buku Pedoman Pengendalian Tuberkulosis. Jakarta: Dirjen P2PL; 2014.
 21. Mastrangelo G, da Silva Neto J, da Silva GV, Scoizzato L, Fadda E, Dallapiccola M, et al. Leprosy reactions: The Effect of Gender and Household Contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106(1): 92–6.
 22. Goulart IMB, Souza OB, Marques CR, Pimenta L, Gonc MA, Goulart LR. Risk and Protective Factors for Leprosy Development Determined by Epidemiological Surveillance of Household Contacts. *Clinical and Vaccine Immunology* 2008; 15(1): 101–5.
 23. Linder K, Zia M, Kern W V, Pfau RKM, Wagner D. Relapses vs Reactions in Multibacillary Leprosy : Proposal of New Relapse Criteria. *Tropical Medicine and International Health* 2010; 13(3): 295–309.
 24. Ahmed RS, Verma P. Profile of Oxidative Stress in Response to Treatment for Type 1 Leprosy Reaction. *Lepr Rev* 2015; 86; 80–8.
 25. WHO. Vaccines Bacille Calmette Guerin Information Sheet. Geneve: WHO; 2012.
 26. WHO. Report on BCG Vaccine Use for Protection Against Mycobacterial Infections Including Tuberculosis , Leprosy , and Other Nontuberculous Mycobacteria (NTM) Infections. *Vaccine* 2017;1–77.

27. Pai VV. BCG Immunotherapy as an Adjunct to Chemotherapy in BL-LL Patients – Its Effect on Clinical Regression, Reaction Severity, Nerve function, Lepromin Conversion, Bacterial/ Antigen Clearance and ‘Persister’*M. leprae*. *Lepr Rev* 2013; 84: 23–40.
28. Richardus RA, Butlin CR, Alam K, Kundu K, Geluk A, Hendrik J. Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination : An Observational Study in Bangladesh. *Vaccine* 2015; 33(13): 1562–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.017>.