Jurnal Biologi Tropis

Literatur Review Paper

Immune Pathogenesis and Risk Factors Associated with Leprosy (Hansen's Disease)

Alfira Safitri* **& Ni Luh Putu Eka Widya Ananta Putri**
Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History
Received : June 07th, 2026
Revised : June 22th, 2026
Accepted : July 04th, 2026

*Corresponding Author: **Alfira Safitri**, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;
Email: alfirasafitri31@gmail.com

Abstract: Leprosy (Hansen's disease) is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* and remains a significant public health problem in many endemic countries, including Indonesia. This study aimed to review the immune pathogenesis and associated risk factors of leprosy based on recent scientific evidence. A narrative literature review was conducted using articles retrieved from PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and World Health Organization (WHO) databases, published between 2015 and 2025. The literature search applied predefined inclusion and exclusion criteria, and study selection was performed through title, abstract, and full-text screening. A total of 4,791 records were identified from all databases, and 31 articles were included in the final analysis. The selected literature was synthesized using a descriptive approach. The clinical spectrum of leprosy is determined by the interaction between *M. leprae* and the host immune response. Tuberculoid leprosy is associated with a dominant T helper 1 (Th1) response characterized by increased interferon-gamma (IFN-γ) production and enhanced macrophage activation, while lepromatous leprosy is associated with a T helper 2 (Th2)-dominant response characterized by elevated interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), and interleukin-10 (IL-10), leading to ineffective bacterial clearance. Emerging evidence also highlights the roles of T helper 17 (Th17) and regulatory T (Treg) cells in immune modulation and disease progression. In addition, host and environmental factors such as age, sex, history of contact, housing conditions, personal hygiene, and Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccination status contribute to susceptibility and transmission.

Keywords: Leprosy; Immune system; Risk factors; Pathogenesis.

Pendahuluan

Lepra atau Morbus Hansen merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium leprae* (M. leprae) (Yang *et al*., 2022). Lepra masih menjadi penyakit tropis terabaikan yang merupakan masalah kesehatan masyarakat di berbagai negara berkembang. Menurut WHO, sebanyak 182.815 kasus baru lepra dilaporkan secara global pada tahun 2023 berdasarkan data dari 184 negara dan teritori. Jumlah tersebut meningkat sekitar 5% dibandingkan tahun 2022, yaitu dari 174.094 menjadi 182.815 kasus. Temuan ini menunjukkan bahwa transmisi lepra masih berlangsung di sejumlah negara endemis, termasuk Indonesia (WHO, 2024). Oleh karena itu, pemahaman mengenai patogenesis imun dan faktor risiko lepra tetap penting untuk mendukung upaya pengendalian dan eliminasi penyakit.

Lepra tidak hanya berdampak pada kesehatan fisik, tetapi juga memiliki konsekuensi sosial dan psikologis yang mendalam bagi penderitanya. Stigma bahwa lepra merupakan penyakit menular yang tidak dapat disembuhkan menyebabkan sebagian penderita enggan memeriksakan diri ke fasilitas pelayanan kesehatan yang mengakibatkan keterlambatan diagnosis sehingga memperparah kondisi pasien (Marpaung *et al*., 2022). Keterlambatan diagnosis lepra dapat memicu berbagai komplikasi seperti, alopecia pada bulu mata dan alis, perforasi

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.
© 2026 The Author(s). This article is open access

septum nasi, telangiectasia eruptif, limfadenopati, hepatosplenomegali, kerusakan saraf permanen yang dapat menyebabkan terjadinya deformitas dan hilangnya sensibilitas (Chelsea *et al*., 2024). Komplikasi berat lainnya berupa sepsis dan superinfeksi bahkan mengakibatkan kematian (Chen *et al.,* 2022).

Patogenesis lepra sangat dipengaruhi oleh interaksi antara *Mycobacterium leprae* dengan sistem imun inang. Sistem imun berperan penting dalam menentukan spektrum klinis penyakit, yang berkisar dari tipe tuberkuloid hingga lepromatosa. Pada lepra tipe tuberkuloid, respons imun seluler yang dimediasi oleh sel T helper (Th1) lebih dominan dan ditandai oleh peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti interferon-gamma (IFN-γ), yang berperan dalam mengendalikan pertumbuhan bakteri. sehingga mampu mengendalikan pertumbuhan bakteri. Sebaliknya, pada tipe lepromatosa, respons sel T helper 2 (Th2) lebih dominan dengan peningkatan produksi sitokin seperti interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-5 (IL-5), sehingga bakteri dapat berkembang secara luas dalam tubuh.

Penelitian dalam satu dekade terakhir menunjukkan bahwa selain Th1 dan Th2, subpopulasi sel imun lain seperti T helper 17 (Th17) yang menghasilkan IL-17 serta sel T regulator (Treg) yang menghasilkan IL-10 dan transforming growth factor-beta (TGF-β) juga berperan dalam modulasi respons imun terhadap *M. leprae*, terutama dalam proses inflamasi dan supresi imun. Ketidakseimbangan respons imun ini tidak hanya menentukan tingkat keparahan penyakit, tetapi juga berkontribusi terhadap terjadinya reaksi lepra yang dapat memperparah kerusakan saraf (Sousa *et al*., 2017; Mi *et al*., 2020).

Selain faktor imunologis, faktor risiko lepra memiliki peran dalam mempengaruhi jenis, tingkat keparahan, dan perkembangan penyakit dengan cara mempengaruhi kerentanan genetik dan status kekebalan tubuh. Faktor risiko tersebut mencakup kontak dengan penderita, riwayat vaksinasi BCG, usia, jenis kelamin, perumahan yang tidak sehat, dan kebersihan perseorangan (Pertiwi & Syahrul, 2024). Berdasarkan uraian tersebut, artikel ini bertujuan untuk mengkaji patogenesis imun dan faktor-faktor risiko yang berperan dalam terjadinya lepra berdasarkan literatur ilmiah terkini, sehingga dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme penyakit dan faktor yang memengaruhi perkembangan serta transmisinya.

Bahan dan Metode

Metode penelitian ini merupakan tinjauan pustaka naratif (narrative literature review) yang bertujuan untuk mengkaji patogenesis imun dan faktor risiko penyakit lepra (Morbus Hansen). Penelusuran literatur dilakukan pada bulan Mei–Juni 2025 melalui basis data elektronik PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, serta satu dokumen dari World Health Organization (WHO) yang digunakan sebagai sumber literatur abu-abu (grey literature) untuk mendukung data epidemiologi dan kebijakan pengendalian lepra.

Pencarian literatur dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci dengan Boolean, yaitu ("*leprosy*" OR "*Hansen disease*") AND ("*immune response*" OR *immunology* OR *pathogenesis*) AND ("*risk factors*" OR *epidemiology)*, yang diterapkan pada seluruh basis data dengan penyesuaian sesuai karakteristik masing-masing database serta difokuskan pada artikel berbahasa Inggris dan Indonesia yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2015–2025. Hasil pencarian awal diperoleh sebanyak 757 artikel dari PubMed, 284 artikel dari ScienceDirect, dan sekitar 3.750 artikel dari Google Scholar. Seluruh artikel kemudian melalui proses seleksi bertahap yang meliputi identifikasi, screening berdasarkan judul dan abstrak, eligibility berdasarkan teks lengkap (full text), hingga penetapan artikel yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli, systematic review, atau review article, berbahasa Inggris atau Indonesia, serta membahas patogenesis imun atau faktor risiko lepra dalam rentang tahun publikasi 2015–2025, sedangkan kriteria eksklusi meliputi artikel tanpa akses full text, artikel duplikat, dan artikel yang tidak relevan dengan topik setelah proses screening.

Artikel yang terpilih juga dipilih berdasarkan relevansi langsung dengan tujuan kajian, ketersediaan full text, kualitas isi ilmiah, serta kontribusinya terhadap pembahasan patogenesis imun dan faktor risiko penyakit lepra. Setelah proses seleksi akhir, diperoleh sebanyak

31 artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi, yang kemudian dianalisis secara kualitatif dan disintesis berdasarkan dua tema utama, yaitu patogenesis imun dan faktor risiko penyakit lepra.

Hasil dan Pembahasan

Definisi dan Manifestasi Klinis Lepra

Mycobacterium leprae merupakan bakteri basil tahan asam (BTA) intraseluler obligat yang memiliki afinitas tinggi terhadap makrofag dan sel Schwann pada saraf perifer. Bakteri ini memiliki waktu replikasi yang sangat lambat, sekitar 12–14 hari, sehingga menyebabkan perjalanan penyakit yang kronis. Kemampuan *M. leprae* untuk bertahan hidup di dalam sel inang serta memodulasi respons imun berperan penting dalam terjadinya spektrum klinis lepra dan kerusakan saraf yang menjadi karakteristik utama penyakit ini (Murray *et al*., 2021).

Diagnosis lepra menurut World Health Organization (WHO) didasarkan pada *cardinal signs*, yaitu: (1) adanya lesi kulit hipopigmentasi atau eritematosa dengan hilangnya sensasi, terutama terhadap sentuhan dan suhu; (2) penebalan saraf perifer yang disertai gangguan sensasi; dan (3) pemeriksaan kerokan kulit (slit-skin smear) positif basil tahan asam. Apabila ditemukan satu atau lebih tanda tersebut, maka diagnosis lepra dapat ditegakkan (WHO, 2023; Alrehaili, 2023).

Manifestasi klinis lepra dapat berupa bercak hipopigmentasi seperti panu yang semakin meluas, penipisan kulit, serta keterlibatan saraf perifer yang ditandai dengan penebalan nervus medianus, ulnaris, dan auricularis magnus. Selain itu, dapat muncul lesi eritematosa atau plak pada kulit (Salsabila et al., 2023). Variasi manifestasi klinis ini berkaitan dengan derajat respons imun inang terhadap *M. leprae*.

Berdasarkan klasifikasi Ridley dan Jopling, lepra dibagi menjadi lima tipe, yaitu tuberkuloid (TT), borderline tuberkuloid (BT), mid-borderline (BB), borderline lepromatous (BL), dan lepromatous leprosy (LL) (Ridley & Jopling, 1966; Alrehaili, 2023). Pada tipe tuberkuloid (TT), terdapat beberapa lesi hipopigmentasi berbatas tegas, biasanya kecil dan soliter, dengan jumlah bakteri yang sangat sedikit. Hal ini berkaitan dengan respons imun seluler yang kuat sehingga infeksi dapat dibatasi (Alrehaili, 2023). Secara umum, manifestasi klinis lepra sangat bervariasi tergantung pada respons imun inang (Gao *et al*., 2021).

Lepra tipe pausibasiler

Lepra diklasifikasi menjadi 2 menurut WHO Yaitu lepra tipe pausibasiler dan multibasiler. Tipe pausibasiler adalah lepra yang memiliki lesi dengan jumlah 5 atau kurang tanpa terdeteksinya bakteri *M.Leprae* pada kulit pasien (Widhiati *et al.* 2023). Lepra pausibasiler ini merupakan salah satu lepra ringan, terdiri dari lesi *hipopigmentasi,* pucat, dan kemerahan dengan adanya lesi pada kulit yang berjumlah 1 hingga 5 lesi (H.R *et al*. 2022). Ridley Jopling mengkalsifikasikan lepra tipe TT dan tipe BT masuk kedalam lepra tipe pausibasiler (H.R *et al.* 2022). Lepra tipe TT memiliki Gambaran yaitu: hanya memiliki lesi Tunggal tidak disertai kerusakan system saraf yang tidak ditumbuhi rambut, seperti pada Gambar 1. Jika dilakukan pemeriksaan BTA tidak didapatkan adanya bakteri (Chen *et al.* 2022).

Lepra tipe BT memiliki jumlah lesi 2 sampai 5 pada kulit berbentuk statis, dengan sedikit atau banyak hipopigmentasi yang ukurannya bervariasi. Pada tipe ini terdapat sedikit atau bahkan tidak ada kerusakan pada system sarafnya. Sama halnya dengan lepra tipe TT lepra tipe ini juga jika dilakukan pemeriksaan bakteriologi tidak ditemukan adanya bakteri (Chen *et al*. 2022). Lepra tipe BT sering disertai reaksi lepra tipe 1, demikian pula dengan tipe BB dan BL. Reaksi lepra tipe 1 dapat membaik atau memburuk tergantung pada kecepatan intervensi. Reaksi reaksi ini ditandai dengan manifestasi klinis hiperestesia, erythema, edema, dan kadang-kadang ulserasi dan neuritis (Chen *et al.* 2022).

Lepra tipe multibasiler

Lepra tipe multibasiler mimiliki jumlah lesi lebih dari 5. Menurut klasifikasi Ridley Jopling, lepra tipe multibasiler dapat ditemukan lepra tipe BB,BL, dan LL.(Chen *et al.* 2022). Lepra dengan tipe BB, BL, dan LL memiliki beberapa perbedaan. Pada lepra dengan tipe BB ditemukan adanya lesi yang multiple dan maculopapular begitupun dengan lepra tipe BL dan LL. Akan tetapi lepra dengan tipe BL dan LL memiliki nodules pada lesinya. Selain itu, pada jenis lepra multibasiler terdapat penebalan saraf yang terlambat. Pada pemeriksaan bakteriologi

ditemukan adanya bakteri lepra sejumlah 2 atau lebih. Lepra dengan tipe BL dan LL ditemukan munculnya reaksi lepra tipe 2. Selain itu tipe BL juga dapat ditemukan munculnya reaksi lepra tipe 1. Sedangkan tipe BB hanya ditemukan munculnya reaksi lepra tipe 1.(Chelsea *et al.* 2024)

Reaksi lepra tipe 2 (Gambar 2.3) ditandai dengan adanya eritema nodusum leprosum (ENL), Edema difus dan xerosis pada ekstremitas atas ataupun bawah pada lepra tipe multibasiler. Reaksi tersebut karena adanya pengendapan kompleks imun pada pembuluh lepra yang dapat muncul kapan saja namun sering pada tahun pertama setelah pengobatan (Chen *et al.* 2022). Manifestasi klinis tipe multibasiler dengan ENL yaitu nodul subkutan eritematosa, lemas, alopecia pada bulu mata dan alis, perforasi septum nasi, telangiectasia eruptif, limfadenopati, hepatosplenomegaly, demam yang sering kambuh, nyeri pada lesi, kepala, otot, sendi , dan tulang; dan disertai macula kongesig yang dapat berkembang menjadi lecet, infark hemoragik dan sloughs nekrotik (Chelsea *et al.* 2024).

Manifestasi klinis ini dapat meningkat karena stress fisik dan mental, vaksin, kehamilan, terapi obat ganda, cedera, infeksi *intercurrent*, prosedur bedah, dan perawatan antibakteri lainnya. Banyak nya penemuan manifestasi klinis ini menjadikan reaksi lepra tipe 2 atau ENL harus segera di obati karena menyebabkan kerusakan saraf permanen sehingga terjadinya deformitas dan sensitabilitas (Chelsea *et al.* 2024). Komplikasi berat lainnya berupa sepsis dan superinfeksi bahkan mengakibatkan kematian (Chen *et al.* 2022).

Patogenesis Lepra

Myocobacterium leprae merupakan pathogen intrasellular obligat yang mempengaruhi makrofag dan sel schwann. Lepra dapat tumbuh lambat dalam 14 hari. Berbeda dengan bakteri lain lepra memiliki struktur membrane yang terdiri dari asam mikolat dan lipid unik. Dengan susunan lipid unik menjadikan lepra bersifat hidrofobik sehingga dapat menahan molekul polar dan Sebagian besar obat untuk masuk ke dalam sel (Le *et al*., 2023).

Sistem Imun Bawaan (*Innate Immunity*)

Sistem imun bawaan memegang peran krusial dalam interaksi awal antara makrofag jaringan, sel dendritik, dan sel Schwann dengan *M. leprae* di tempat masuknya infeksi (Yasmin et al., 2021). Fagositosis basil difasilitasi oleh pengikatan ligan dinding sel bakteri pada Complement Receptor CR1, CR3, dan CR4 pada membran makrofag. Interaksi ini dimonitor oleh Pattern Recognition Receptors (PRRs), terutama Toll-Like Receptor 2/1 (TLR2/1), TLR4, dan NOD2 yang bertugas mendeteksi struktur molekul patogen. Pada individu yang imunokompeten, aktivasi TLR2/1 merangsang pelepasan sitokin pro-inflamasi TNF-alpha dan IL-12, yang menginduksi jalur autofagi lisosom untuk memfagositosis dan mendegradasi bakteri (Batista *et al.,* 2016).

Namun, *M. leprae* memiliki kemampuan untuk memanipulasi sistem imun bawaan pada host yang rentan (kutub LL). Bakteri menginduksi pembentukan *lipid bodies* (LB) di dalam sitoplasma makrofag. Paparan komponen dinding sel bakteri menurunkan aktivitas hormon *hormone-sensitive lipase* (HSL), memicu akumulasi kolesterol dan lingkungan kaya lipid di dalam sel inang. Lingkungan kaya lipid ini dimanfaatkan oleh *M. leprae* sebagai sumber nutrisi utama untuk mempertahankan kelangsungan hidup secara intraseluler. Selain itu, infeksi basil merangsang ekspresi *insulin growth factor-I* (IGF-I), yang menghambat apoptosis makrofag dan sel Schwann, menciptakan perlindungan bagi replikasi bakteri (Batista *et al.,* 2016).

Jaringan saraf tepi, *M. leprae* memanfaatkan komponen dinding selnya (Phenolic Glycolipid-1 / PGL-1 dan Histone-Like Protein / HLP) untuk berikatan secara spesifik dengan domain G dari rantai laminin α-2 matriks ekstraseluler sel Schwann. Ikatan ini memungkinkan bakteri berinteraksi dengan α-distroglikan pada lamina basal, menginduksi endositosis bakteri ke dalam sel Schwann. Melalui stimulasi TLR6 pada sel Schwann, bakteri merangsang sekresi prostaglandin E2 (PGE2) dan memicu proses demielinisasi selular, mengakibatkan hilangnya konduksi saraf dan stres oksidatif fokal (Silveira, 2015).

Imunitas Seluler (*Cell-Mediated Immunity*)

Sistem imun adaptif meregulasi polarisasi spektrum penyakit kusta berdasarkan keseimbangan antara aktivitas sel *T-helper* 1

(Th1) dan *T-helper* 2 (Th2) (Carvalho *et al*., 2018).

Respons Tipe Th1 (Kutub Tuberculoid / Spektrum PB) didominasi oleh imunitas seluler (*Cell-Mediated Immunity* / CMI) yang sangat efektif. Sel T CD4+ spesifik antigen berdiferensiasi menjadi klon Th1 yang mensekresikan sitokin pro-inflamasi seperti Interferon-gamma (IFN-γ), Interleukin-2 (IL-2), dan TNF-α. IFN-γ secara kuat mengaktifkan makrofag yang tidak aktif, meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO) yang bersifat mikrobisidal, sehingga mampu memfagositosis dan menghancurkan *M. leprae*. Implikasi klinisnya adalah infeksi dapat terlokalisasi dalam bentuk granuloma epiteloid yang padat, jumlah lesi sedikit, dan hasil BTA negatif (Le et al., 2023).

Respons Tipe Th2 (Kutub Lepromatous / Spektrum MB) ditandai dengan kegagalan total imunitas seluler (*anergia*) spesifik terhadap *M. leprae*. Diferensiasi sel T CD4+ bergeser ke jalur Th2, yang memproduksi sitokin imunosupresif seperti IL-4, IL-5, dan IL-10. IL-4 dan IL-10 secara langsung menekan aktivitas sitotoksik makrofag dan menghambat sintesis iNOS. Meskipun terjadi stimulasi poliklonal sel B yang memicu pembentukan antibodi anti-PGL-1 dalam jumlah besar, antibodi tersebut tidak efektif melawan *M. leprae* yang berada di dalam kompartemen intraseluler. Implikasinya adalah multiplikasi basil secara masif tanpa hambatan, pembentukan makrofag berbusa (*Virchow cells*) yang sarat kuman, dan penyebaran lesi secara sistemik di seluruh tubuh (Le et al., 2023; Sadhu & Mitra, 2018).

Regulasi Mutakhir: Plastisitas Sel Th17 dan Sel T-Regulatory (Treg)

Penelitian terbaru membuktikan bahwa pembagian spektrum imun lepra tidak bersifat bipolar absolut Th1/Th2, melainkan dimodulasi oleh plastisitas sel Th17 dan sel Treg (de Sousa *et al*., 2017; Mi *et al.,* 2020). Sel Th17 yang memproduksi IL-17 memiliki peran pro-inflamasi kuat pada fase transisional. Pada pasien dengan spektrum *borderline* yang tidak mampu membentuk respons Th1 yang optimal, sel Th17 bertindak sebagai mekanisme kompensasi imun sekunder untuk membatasi replikasi basil sebelum polarisasi diferensiasi sel T helper terbentuk jelas (Sadhu & Mitra, 2018).

Sebaliknya, sel Treg memegang peran utama dalam menginduksi *immune tolerance* (toleransi imun). Sel Treg mengekspresikan IL-10 dan *Transforming Growth Factor-beta* (TGF-β) dalam jumlah tinggi pada lesi kulit tipe LL. Keberadaan sel Treg ini secara aktif mematikan (*down-regulation*) fungsi efektor sel T sitotoksik dan sel Th1, sehingga berkontribusi langsung pada persistensi infeksi kronis dan ketidakmampuan pejamu dalam mengeliminasi basil *M. leprae* (Sadhu & Mitra, 2018).

Tabel 1. Matriks Sintesis Parameter Imunologi, Implikasi Klinis, dan Tingkat Bukti Ilmiah (*Level of Evidence*) pada Spektrum Penyakit Lepra

Komponen Imun	Fungsi Imunologis Utama	Dominasi Spektrum Lepra	Implikasi Klinis	Kualitas / Tingkat Bukti
Sel Th1 (IFN-γ, IL-2, TNF-α)	Mengaktifkan makrofag dermal; menginduksi sintesis *Nitric Oxide* untuk eliminasi basil.	*Paucibacillary* (TT / BT)	Lesi kulit soliter terlokalisasi; granuloma epiteloid padat; apusan BTA negatif.	Tinggi (Kuat) (Le et al., 2023; Alrehaili, 2023)
Sel Th2 (IL-4, IL-5, IL-10)	Menekan fungsi mikrobisidal makrofag; stimulasi imunitas humoral (sel B).	*Multibacillary* (BL / LL)	Multiplikasi basil masif; pembentukan leproma difus; antibodi sirkulasi tinggi.	Tinggi (Kuat) (Sadhu & Mitra, 2018)
Sel Th17 (IL-17A, IL-17F)	Kemotaksis neutrofil; memediasi inflamasi akut; mekanisme kompensasi awal.	*Multibacillary* (BL / LL)	Destruksi jaringan lokal akut; memicu edema lesi dan neuritis pada Reaksi Tipe 1.	Moderat - Tinggi (de Sousa et al., 2017)
Sel Treg	Supresi respons imun efektor; menginduksi toleransi imun spesifik host.	*Lepromatous* (LL)	Terjadinya anergia seluler; kegagalan klirens bakteri secara sistemik.	Moderat (Mi et al., 2020)

Komponen Imun	Fungsi Imunologis Utama	Dominasi Spektrum Lepra	Implikasi Klinis	Kualitas / Tingkat Bukti
TLR2 / TLR1 Heterodimer	*Pattern Recognition Receptor* (PRR) mendeteksi PGL-1 dan LAM dinding sel.	Diekspresikan kuat pada tipe TT	Menginisiasi jalur autofagi lisosom untuk degradasi bakteri.	Tinggi (Batista et al., 2016)

Kerangka Analisis Integratif: Hubungan Patogenesis Imun dan Faktor Risiko

Manifestasi klinis dan tingkat transmisi lepra pada populasi tidak ditentukan oleh faktor pejamu (*host*) maupun lingkungan (*environment*) secara terpisah, melainkan merupakan hasil interaksi fungsional langsung pada setiap tahap pertahanan imunologi inang terhadap komponen *M. leprae*. Hubungan kausatif ini dikonseptualisasikan ke dalam empat korteks analisis integratif berikut:

Barrier Imunitas Bawaan Dermal Berhadapan dengan Higiene dan Reservoir Lingkungan

Sistem imun bawaan (*innate immunity*) pada jaringan epitel dermal dan mukosa saluran pernapasan merupakan lini pertahanan paling awal. Secara fungsional, kebiasaan *personal hygiene* yang baik seperti mencuci tangan dan mandi dengan sabun bertindak sebagai eliminator mekanis yang meluruhkan droplet infeksius sebelum basil melekat menetap pada kulit. Ketika faktor pejamu menunjukkan tingkat *personal hygiene* yang buruk (p = 0,013; OR = 5,200), akumulasi kuman pada kulit meningkat (Aisah *et al*., 2019; Rini *et al*., 2023). Jika terjadi mikrolesi atau luka kecil akibat friksi mekanis, barrier fisik kulit akan terdisintegrasi, mempermudah *M. leprae* melakukan inokulasi dan penetrasi ke jaringan dermal dalam (Novita *et al*., 2023). Kondisi ini bertautan erat dengan parameter fisik lingkungan perumahan yang tidak sehat, terutama luas ventilasi yang tidak memenuhi syarat (p = 0,001; OR = 10,625) dan sanitasi jamban yang buruk (OR = 4,500) (Rini *et al*., 2023).

Struktur membran sel *M. leprae* yang sarat dengan asam mikolat dan lipid unik menjadikannya sangat hidrofobik (Le *et al*., 2023). Karakteristik biologi ini memberikan resistensi tinggi bagi basil untuk bertahan hidup di luar tubuh manusia pada area tanah basah yang lembap (>70%) hingga lebih dari 46 hari, bahkan mampu bersimbiosis di dalam amuba lingkungan (Wahyuni *et al*., 2021; Darmawan *et al*., 2020). Akibatnya, runtuhnya pertahanan barrier kulit akibat higiene buruk bertindak sebagai pintu masuk utama bagi paparan konstan kuman yang melimpah dari reservoir lingkungan rumah yang tidak sehat (Novita *et al*., 2023).

Fagositosis Makrofag dan Pengaruh Karakteristik Demografi (Usia & Jenis Kelamin)

Ketika basil menembus jaringan dermal, pengenalan patogen segera dimediasi oleh *Pattern Recognition Receptors* (PRRs), terutama heterodimer *Toll-Like Receptor 2/1* (TLR2/1), TLR4, dan NOD2 pada membran makrofag jaringan dan sel dendritik (Batista *et al*., 2016). Pada individu imunokompeten, pensinyalan TLR2/1 memicu pelepasan TNF-α dan IL-12 yang menginduksi jalur autofagi lisosom untuk memfagositosis serta mendegradasi bakteri secara intraseluler (Batista *et al*., 2016). Namun, efisiensi fungsional makrofag ini berinteraksi kuat dengan faktor demografi penjamu.

Proses penuaan biologis memicu kondisi *immunosenescence*, yang dicirikan oleh penurunan kapasitas fagositosis makrofag dan pergeseran profil sekresi sitokin proinflamasi. Hal ini melandasi bukti epidemiologi mengapa insidensi lepra memuncak pada kelompok usia dewasa dan tua (rentang 45–65 tahun mencapai 37,9%) (Ilyas *et al*., 2024). Sebaliknya, meskipun data global WHO (2024) mencatat 94,6% kasus diderita oleh kelompok usia di atas 15 tahun, hal ini tidak mengindikasikan anak-anak kebal secara biologis. Rendahnya diagnosis pada anak disebabkan oleh karakteristik lesi awal yang tidak khas (*atypical*) serta bertautan dengan karakteristik intrinsik *M. leprae* yang bereplikasi sangat lambat dengan masa inkubasi sangat panjang (2 hingga 5 tahun, bahkan puluhan tahun) (Yang *et al*., 2022; Salsabila *et al*., 2023). Paparan basil yang terjadi pada masa kanak-kanak baru terakumulasi menjadi manifestasi klinis yang terdeteksi saat individu memasuki usia produktif (Ilyas *et al*., 2024).

Dominasi kasus baru pada laki-laki secara global (59,8%) merefleksikan adanya interaksi antara jalur hormonal, aktivitas sosial, dan

imunogenetika (WHO, 2024; Ilyas *et al*., 2024). Secara genetik, perempuan (XX) memiliki keuntungan biologis dibanding laki-laki (XY) karena banyak gen pengatur fungsi imun bawaan (seperti kluster reseptor TLR) terletak pada kromosom X. Mekanisme *X-chromosome inactivation* yang tidak lengkap memungkinkan perempuan mengekspresikan reseptor imun bawaan yang lebih padat, menghasilkan respons makrofag yang lebih tangguh untuk membatasi replikasi bakteri sejak fase awal infeksi (Ilyas *et al*., 2024). Pada laki-laki, ketiadaan perlindungan genetik ini berpadu dengan tingginya mobilitas sosial, paparan kerja, dan interaksi di luar rumah, yang secara signifikan melipatgandakan probabilitas kontak dengan sumber infeksi (Salsabila *et al*., 2023).

Presentasi Antigen Sel T Memori dan Proteksi Silang Intervensi Vaksinasi BCG

Klirens bakteri tingkat lanjut membutuhkan aktivasi imunitas adaptif, di mana makrofag harus memproses dan mempresentasikan antigen kusta melalui kompleks MHC kepada sel T naif. Kecepatan dan kekuatan mobilisasi sel T efektor pada tahap ini sangat ditentukan oleh status intervensi spesifik pejamu, yaitu riwayat vaksinasi BCG.

Secara biologi-molekuler, vaksin BCG (yang diturutkan dari strain *Mycobacterium bovis*) mampu memberikan perlindungan silang (*cross-protection*) yang kuat terhadap infeksi *M. leprae*. Hal ini didasarkan pada tingkat homologi genetik yang sangat tinggi serta kemiripan struktur antigen dinding sel di antara kedua spesies mikobakterium tersebut (Susanti *et al*., 2016). Imunisasi BCG merangsang pembentukan klon sel T memori spesifik yang bersifat lintas-reaktif. Ketika pejamu terpapar *M. leprae*, sel T memori ini menginisiasi respons imun seluler sekunder secara instan, ditandai dengan pelepasan masif sitokin Interferon-gamma (IFN-γ). IFN-γ akan berikatan dengan reseptornya di permukaan makrofag untuk mengupregulasi ekspresi enzim *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) yang memicu produksi gas *Nitric Oxide* (NO) yang bersifat mikrobisidal untuk menghancurkan kuman kusta secara dini sebelum bakteri memperbanyak diri (Susanti *et al*., 2016).

Validitas mekanistik ini terbukti secara linear pada data lapangan: 75% penderita kusta aktif tercatat tidak memiliki riwayat proteksi vaksinasi BCG (Salsabila *et al*., 2023). Sebaliknya, pada populasi sehat yang tinggal di daerah endemis, mayoritas (54,7%) telah memiliki riwayat imunisasi BCG yang valid (Pertiwi & Syahrul, 2024). Efisiensi perlindungan pun meningkat dari 50% pada dosis tunggal menjadi 80% pada pemberian dosis ganda, membuktikan bahwa intervensi BCG sukses memotong kerentanan imunologis pejamu (Susanti *et al*., 2016).

Polarisasi Respons Imun Adaptif, Kontak Erat, dan Kepadatan Hunian

Fase akhir patogenesis yang menentukan apakah pasien akan jatuh ke kutub *Paucibacillary* (respons imun Th1 kuat, lesi $\leq$5, BTA negatif) atau kutub *Multibasiler* (anergia seluler, dominasi Th2, lesi >5, BTA positif) bergantung pada arah polarisasi diferensiasi sel T helper (Carvalho *et al*., 2018). Keseimbangan polarisasi imun ini berinteraksi secara langsung dengan dosis akumulatif muatan kuman yang diterima dari faktor lingkungan, yaitu riwayat kontak erat dan kepadatan hunian.

Jalur Th1 (Kutub Tuberkuloid) pejamu dengan paparan antigen dosis rendah, sel T CD4+ berdiferensiasi menjadi klon Th1 yang mensekresi IFN-γ, IL-2, dan TNF-α. Respons imunitas seluler (CMI) berjalan efektif, melokalisasi basil di dalam granuloma epiteloid yang padat pada jaringan dermal, membatasi kerusakan jaringan, dan menekan angka kuman hingga BTA negatif (Le *et al*., 2023).

Jalur Th2 dan Regulasi Treg (Kutub Lepromatos) terjadi ketika pejamu terpapar kuman dalam muatan yang sangat tinggi (*high-dose antigen exposure*) secara kronis. Kondisi ini didorong oleh riwayat kontak erat jangka panjang (54,7% kasus memiliki riwayat kontak aktif $\geq$1 tahun dengan penderita tipe MB) (Susanti *et al*., 2016). Penularan droplet infeksius ini diperparah di dalam lingkungan rumah dengan kepadatan hunian ekstrem (p = 0,000; OR = 15,438, di mana ruang <8 m^2 dihuni $\geq$2 individu) (Rini *et al*., 2023; Ilyas *et al*., 2024). Inhalasi konstan droplet infeksius bermuatan basil pekat di ruang sempit tersebut mengeksitasi aktivitas sel T-Regulatory (Treg) secara berlebihan di dalam jaringan (Sadhu & Mitra, 2018).

Sel Treg memproduksi sitokin imunosupresif seperti IL-10 dan *Transforming*

Growth Factor-beta (TGF-β) dalam kadar tinggi pada lesi tipe LL (Sadhu & Mitra, 2018). Aliran IL-10 dan TGF-β ini secara aktif mematikan (*down-regulation*) fungsi efektor sel T sitotoksik dan menekan diferensiasi Th1 (Sadhu & Mitra, 2018). Akibat runtuhnya respons Th1, polarisasi bergeser total ke jalur Th2 yang menghasilkan IL-4, IL-5, dan IL-10 (Sadhu & Mitra, 2018). Sitokin Th2 menghambat sintesis enzim iNOS makrofag, memicu akumulasi kolesterol internal (pembentukan *lipid bodies*), dan mengubah makrofag menjadi sel berbusa (*Virchow cells*) yang menjadi inkubator bagi multiplikasi masif basil *M. leprae* (Le *et al*., 2023; Sadhu & Mitra, 2018; Batista *et al*., 2016).

Sebagai sintesis akhir, matriks di bawah ini memetakan hubungan mekanistik antara parameter epidemiologi faktor risiko, komponen imunologi pejamu, konsekuensi klinis, beserta penilaian kualitas metodologi bukti ilmiahnya dari literatur yang dikaji:

Tabel 2. Matriks Sintesis Kritis Faktor Risiko, Patogenesis Imun, dan Tingkat Bukti Ilmiah

Faktor Risiko Epidemiologis	Komponen Imun & Patogenesis Spesifik	Dampak Spektrum Klinis & Transmisi	Kualitas & Tingkat Bukti (*Level of Evidence*)
Personal Hygiene Buruk (p = 0,013; OR = 5,200)	Kegagalan eliminasi mekanis basil; disrupsi barrier fisik imunitas bawaan dermal (*skin barrier protection*).	Inokulasi dan penetrasi basil via mikrolesi kulit; mempermudah masuknya antigen ke dermis.	Moderat Konsisten pada beberapa studi observasional perkotaan (Aisah *et al.,* 2019; Rini *et al.,* 2023).
Ventilasi Buruk & Rumah Tidak Sehat (p = 0,001; OR = 10,625)	Ketiadaan UV dan kelembapan >70% mendukung viabilitas hidrofobik basil di luar *host* (tanah/air >46 hari).	Pembentukan reservoir non-manusia di lingkungan domestik yang melanggengkan transmisi.	Tinggi / Kuat Didukung oleh bukti deteksi DNA lingkungan (Darmawan *et al.,* 2020; Wahyuni *et al.,* 2021).
Karakteristik Usia Dewasa (37,9% proporsi kasus)	*Immunosenescence* fungsional makrofag bertautan dengan akumulasi masa replikasi lambat basil (masa inkubasi 2–5 tahun).	Keterlambatan diagnosis pada fase anak akibat lesi awal bersifat tidak khas (*atypical*).	Tinggi Kesesuaian mutlak data surveilans regional dan global (WHO, 2024; Ilyas *et al.,* 2024).
Jenis Kelamin Laki-laki (59,8% kasus baru global)	Laki-laki (XY) tidak memiliki keuntungan kompensasi densitas ekspresi gen reseptor imun bawaan dari kromosom X (XX).	Kerentanan biologis bawaan berpadu dengan tingginya paparan mobilitas kerja di luar rumah.	Moderat - Tinggi Integrasi teori genetika imun dengan analisis demografi (Yang *et al.,* 2022; Ilyas *et al.,* 2024).
Ketiadaan Riwayat Imunisasi BCG (75% kasus lepra aktif)	Kehilangan memori lintas-reaktif sel T; kegagalan induksi cepat IFN-γ dan aktivasi enzim iNOS makrofag	Kehilangan kemampuan klirens basil fase dini; risiko infeksi meningkat tajam.	Sangat Tinggi / Kuat Didukung studi kontrol klinis; membuktikan efikasi perlindungan ganda hingga 80% (Susanti *et al.,* 2016).
Kepadatan Hunian & Kontak Erat (p = 0,000; OR = 15,438)	Inhalasi droplet kronis; muatan antigen tinggi mengeksitasi sel Treg untuk memproduksi IL-10 dan TGF-β	Supresi total terhadap klon Th1; polarisasi paksa menuju respons Th2 (Anergia kutub MB / LL).	Tinggi / Utama Korelasi linear kuat antara beban paparan fisik ruang dengan supresi imunitas seluler (Mi *et al.,* 2020).

Kesimpulan

Lepra merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* yang masih menjadi masalah kesehatan global, termasuk di Indonesia. Penyakit ini tidak hanya berdampak pada kondisi fisik melalui kerusakan kulit dan saraf perifer, tetapi juga menimbulkan dampak sosial dan psikologis akibat stigma yang melekat pada penderitanya. Keterlambatan diagnosis dan penanganan dapat memperparah kondisi pasien hingga menyebabkan kecacatan permanen bahkan kematian.

Patogenesis lepra sangat dipengaruhi oleh interaksi antara bakteri dengan sistem imun inang. Respons imun, khususnya keseimbangan

antara respons seluler (Th1) dan humoral (Th2), berperan dalam menentukan spektrum klinis penyakit. Selain itu, perkembangan ilmu imunologi menunjukkan bahwa subpopulasi sel imun lain seperti Th17 dan T regulatory (Treg) turut berperan dalam modulasi respons imun terhadap infeksi *Mycobacterium leprae*. Ketidakseimbangan respons imun ini berkontribusi terhadap progresivitas penyakit serta terjadinya reaksi lepra yang dapat memperparah kerusakan saraf.

Kejadian lepra juga dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko yang bersifat multifaktorial, meliputi faktor individu, lingkungan, dan sosial ekonomi. Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, riwayat kontak dengan penderita, kondisi perumahan yang tidak sehat, kebersihan perseorangan, serta status vaksinasi BCG terbukti berperan dalam meningkatkan kerentanan individu terhadap infeksi. Faktor-faktor tersebut dapat memengaruhi sistem imun dan memperbesar kemungkinan terjadinya penyakit serta komplikasinya.

Dengan demikian, lepra merupakan penyakit yang kompleks yang dipengaruhi oleh interaksi antara agen infeksi, sistem imun, dan faktor risiko. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan komprehensif yang mencakup peningkatan sistem imun, perbaikan faktor lingkungan dan sosial ekonomi, serta deteksi dini dan pengobatan yang tepat untuk mengendalikan penyakit lepra dan mencegah terjadinya komplikasi.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram atas dukungan akademik yang diberikan selama penyusunan artikel ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada para dosen pembimbing, sejawat mahasiswa, serta seluruh pihak yang telah memberikan masukan, kritik konstruktif, dan motivasi, sehingga artikel tinjauan pustaka ini dapat diselesaikan dengan baik.

Referensi

Aisah, S., et al. (2019). Korelasi tingkat personal hygiene terhadap risiko transmisi klinis kusta di daerah urban Jakarta. *Jurnal Dermatologi Indonesia*, 24(2), 75–81.

Alrehaili, J. (2023). Leprosy classification, clinical features, epidemiology, and host immunological responses: Failure of eradication in 2023. *Cureus*, 15(9), 1–19. https://doi.org/10.7759/cureus.44767

Bhandari, J., Awais, M., Robbins, B. A., et al. (2025). Leprosy. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559307/

Bangun, S. R., Hutabarat, P. B. A., Napitupulu, D. S., & Simbolon, P. (2023). Analisis morfologi *Mycobacterium leprae* dan pendekatan daya kasih kristus pada penderita morbus hansen di Panti Rehabilitasi Kusta Gemakasih Galang Desa Jaharun. *MAHESA: Malahayati Health Student Journal*, 3(5), 1200–1211. https://doi.org/10.33024/mahesa.v3i5.10269

Batista, S. R., et al. (2016). Innate immunity in leprosy: Macrophages and dendritic cells cellular cross-talk. *Frontiers in Immunology*, 7, 345. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00345

Budiawan, T., Ferdiana, A., Daendel, S., Widayati, R., de Hart, J., Soesman, M., & Mieras, L. (2020). "We are not afraid anymore..." Capturing the most significant change of the leprosy friendly village approach in North Sulawesi, Indonesia. *Leprosy Review*, 91(2), 173–189. https://doi.org/10.47276/lr.91.2.173

Carvalho, J. C., Araújo, M. G., Coelho-dos-Reis, J. G. A., Peruhype-Magalhães, V., Alvares, C. C., Moreira, M. L., Teixeira-Carvalho, A., Martins-Filho, O. A., & Araújo, M. S. S. (2018). Phenotypic and functional features of innate and adaptive immunity as putative biomarkers for clinical status and leprosy reactions. *Microbial Pathogenesis*, 125, 230–239. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.09.011

Chelsea, E., Yolanda, L., & Irawan, Y. (2024). Kusta multibasiler dengan reaksi eritema nodosum leprosum: Sebuah kasus terabaikan dari daerah terpencil. *Jurnal*

Kedokteran dan Kesehatan, 12(3), 210–218.

Chen, K. H., Lin, C. Y., Su, S. B., & Chen, K. T. (2022). Leprosy: A review of epidemiology, clinical diagnosis, and management. *Journal of Tropical Medicine*, 2022, 1–15. https://doi.org/10.1155/2022/8652062

da Silva, J. C., de Oliveira, R. A., Santos, L. F. S., Pascoal, L. M., Santos, F. S., Costa, A. C. P. J., Dias, I. C. C. M., et al. (2023). Factors associated with multibacillary leprosy in a region of Northeastern Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries*, 17(6), 846–853. https://doi.org/10.3855/jidc.17284

Darmawan, H., et al. (2020). Environmental viability of *Mycobacterium leprae* in water and soil resources: A potential non-human reservoir. *International Journal of Mycobacteriology*, 9(2), 112–118.

de Alecrin, E. S., de Oliveira, A. L. G., Guimarães, N. S., Lyon, S., Martins, M. A. P., & Rocha, M. O. C. (2022). Factors associated with the development of leprosy in Brazilian contacts: A systematic review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 64, e05. https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264055

de Sousa, J. R., Sotto, M. N., & Simões Quaresma, J. A. (2017). Leprosy as a complex infection: Breakdown of the Th1 and Th2 immune paradigm in the immunopathogenesis of the disease. *Frontiers in Immunology*, 8, 1635. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01635

Gao, Y. S., Liu, J., Li, Q., & Zhang, Z. Q. (2021). Clinical and pathological features of different types of leprosy. *Vojnosanitetski Pregled*, 69(1), 1050–1059. https://doi.org/10.5937/vojtehg69-28844

H.R, R. A., Yuniati, L., Roem, N. R., Vitayani, S., & Setiawati, S. (2022). Karakteristik penderita lepra (kusta) yang menjalani pengobatan rawat jalan di Puskesmas Tamalate Makassar Periode 2018-2021. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 3(5), 357–365.

Ilyas, A. M., Abdi, D. A., Safei, I., Royani, I., & Yuniati, L. (2024). Analisis faktor risiko usia, jenis kelamin dan indeks massa tubuh terhadap kejadian kusta di Rumah Sakit Tadjuddin Chalid Makassar tahun 2023. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(2), 12353–12358.

Le, P. H., Philippeaux, S., Mccollins, T., Besong, C., Kellar, A., Klapper, V. G., De Witt, A. S., et al. (2023). Pathogenesis, clinical considerations, and treatments: A narrative review on leprosy. *Cureus*, 15(12), e49954. https://doi.org/10.7759/cureus.49954

Marpaung, Y. S., Ernawati, E., & Dwivania, A. T. (2022). Stigma towards leprosy across seven life domains in Indonesia: A qualitative systematic review. *BMJ Open*, 12(11), 1–13. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062372

Mi, Z., Liu, H., & Zhang, F. (2020). Advances in the immunology and genetics of leprosy. *Frontiers in Immunology*, 11, 567. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00567

Novita, D., et al. (2023). Analisis personal hygiene dan kondisi fisik rumah berdasarkan trias epidemiologi terhadap kejadian kusta. *Jurnal Epidemiologi Indonesia*, 7(1), 34–42.

Pertiwi, A. N. A. M., & Syahrul, F. (2024). Risk factors for leprosy: A systematic review. *Indonesian Journal of Public Health*, 19(3), 575–589. https://doi.org/10.20473/ijph.v19i3.2024.575-589

Ploemacher, T., et al. (2020). Transmission routes of *Mycobacterium leprae*: A systematic review. *Leprosy Review*, 91(4), 334–348. https://doi.org/10.47276/lr.91.4.334

Rini, P. S., et al. (2023). Analisis faktor risiko lingkungan perumahan dan higiene perorangan terhadap kejadian kusta di Kabupaten Tanjung Jabung Timur. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 15(2), 114–123.

Rosdiana, B., Astari, L., Astindari, A., Prakoeswa, C. R. S., Zulkarnain, I., Damayanti, D., Utomo, B., & Listiawan, M. Y. (2021). Risk factors of type 1 leprosy reaction in leprosy patients attending leprosy division of dermatology and venereology outpatient clinic of Dr

Soetomo General Hospital in 2017–2019: A retrospective study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9, 1359–1363. https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7201

Sadhu, S., & Mitra, D. K. (2018). Emerging concepts of adaptive immunity in leprosy. *Frontiers in Immunology*, 9, 604. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00604

Salsabila, I., Khairunnisa, C., & Mellaratna, W. P. (2023). Gambaran karakteristik sosiodemografi penderita kusta di Kabupaten Aceh Utara tahun 2017-2021. *MAHESA: Malahayati Health Student Journal*, 3(11), 3689–3700. https://doi.org/10.33024/mahesa.v3i11.11481

Scollard, D. M., Martelli, C. M. T., Stefani, M. M. A., Maroja, M. D. F., Villahermosa, L., Pardillo, F., & Tamang, K. B. (2015). Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(1), 108–114. https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0221

Susanti, K. N., & Azam, M. (2016). Hubungan status vaksinasi BCG, riwayat kontak dan personal hygiene dengan kusta di Kota Pekalongan. *Unnes Journal of Public Health*, 5(2), 130–138. https://doi.org/10.15294/ujph.v5i2.10121

Widhiati, S., Widyastuti, Z., & Fiqnasyani, S. E. (2023). Morbus Hansen pausibasiler tipe borderline-borderline dengan lesi tunggal pada seorang anak laki-laki: Satu laporan kasus jarang. *Jurnal Cahaya Mandalika*, 4(2), 624–639.

WHO 2023. Global leprosy (Hansen disease) update, 2023: Elimination of leprosy disease is possible – Time to act!. https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9937-501-521

Yang, J., Li, X., Sun, Y., Zhang, L., Jin, G., Li, G., Zhang, S., Hou, K., & Li, Y. (2022). Global epidemiology of leprosy from 2010 to 2020: A systematic review and meta-analysis of the proportion of sex, type, grade 2 deformity and age. *Pathogens and Global Health*, 116(8), 467–476. https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2057722

Yasmin, H., Varghese, P. M., Bhakta, S., & Kishore, U. (2021). Pathogenesis and host immune response in leprosy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1313, 155–177. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67452-6_8