

***LITERATURE REVIEW: PROGRESIVITAS
KADAR INTERLEUKIN-10 PADA PASIEN
ERITEMA NODOSUM LEPROSUM***

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun Oleh :
Nadiya Gaitsa Zahira
1711304162**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIAH YOGYAKARTA
YOGYAKARTA
2021**

HALAMAN PERSETUJUAN

***LITERATURE REVIEW: PROGRESIVITAS
KADAR INTERLEUKIN-10 PADA PASIEN
ERITEMA NODOSUM LEPROSUM***

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun Oleh:
Nadiya Gaitsa Zahira
1711304162**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan
pada Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Pembimbing : Oleh :
: Farida Noor Irfani, S.Si., M.Biomed
Tanggal, Bulan, Tahun : 5 November 2021

Tanda tangan :



LITERATURE REVIEW: PROGRESIVITAS KADAR INTERLEUKIN-10 PADA PASIEN ERITEMA NODOSUM LEPROSUM¹⁾

Nadiya Gaitsa Zahira²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRAK

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) atau biasa disebut dengan reaksi kusta tipe II merupakan komplikasi kusta yang berupa reaksi hipersensitivitas III dengan peradangan akut karena respon tubuh yang berlebihan terhadap bakteri *Mycobacterium Leprae*. Respon imun alamiah pada kusta dapat diketahui dari adanya hubungan antara antibodi spesifik *M. leprae* dan sekresi berbagai sitokin (IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-6, TNF- α , dan *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF]) pada pasien kusta. IL-10 bersifat immunosupresif terhadap *M. leprae*. Peningkatan rasio IL-10 memiliki peran untuk mengendalikan invasi dan replikasi mikrobakteria. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui progresivitas kadar Interleukin-10 pada pasien Eritema Nodosum Leprosum dan perbandingannya dengan pasien kusta tanpa reaksi. Metode penelitian ini merupakan studi literatur dengan melakukan pencarian jurnal elektronik 10 tahun terakhir pada *database* Pubmed, *Google Scholar*, serta *Semantic Scholar* dengan menggunakan pola kata kunci PICO. Hasil penelusuran literatur diperoleh 10 jurnal relevan yang membahas tentang kadar Interleukin-10 pada pasien kusta dengan reaksi Eritema Nodosum Leprosum, dan hasil penelitian yang menyatakan bahwa kadar Interleukin-10 pasien kusta dengan reaksi ENL lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kusta tanpa reaksi. Berdasarkan hasil yang diperoleh, peneliti menyimpulkan bahwa kadar Interleukin-10 memiliki peranan pada pengaruh reaksi ENL, hal ini dibuktikan dengan progresivitas kadar Interleukin-10 pada pasien kusta dengan reaksi ENL lebih tinggi daripada pasien kusta tanpa reaksi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kadar Interleukin-10 pada pasien kusta, baik pada pasien tanpa reaksi maupun pada pasien kusta dengan reaksi *reversal* dan Eritema Nodosum Leprosum.

Kata Kunci : Eritema Nodosum Leprosum, Interleukin-10, Kadar.

Kepustakaan : 32 buah (2011-2021)

Keterangan:

¹⁾ Judul skripsi

²⁾ Mahasiswa Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

LITERATURE REVIEW: THE PROGRESSIVITY OF INTERLEUKIN-10 LEVELS IN ERITEMA NODOSUM LEPROSUM PATIENTS ¹⁾

Nadiya Gaitsa Zahira²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRACT

Erythema Nodosum Leprosum (ENL) or which is commonly known as type II leprosy reaction is a complication of leprosy in the form of a hypersensitivity reaction III with acute inflammation due to the body's excessive response to the bacterium *Mycobacterium leprae*. The natural immune response in leprosy can be seen from the relationship between specific antibodies to *M. leprae* and the secretion of various cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-6, TNF- α , and granulocyte macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF]) in leprosy patients. IL-10 is immunosuppressive against *M. leprae*. Increasing the ratio of IL-10 has a role to control the invasion and replication of mycobacteria. The study is to determine the progression of Interleukin-10 levels in patients with Erythema Nodosum Leprosum and its comparison with leprosy patients without a reaction. The study was done by searching electronic journals for the last 10 years on PubMed, Google Scholar, and Semantic Scholar databases using the PICO keyword pattern. The results of the literature investigation obtained 10 relevant journals discussing the levels of Interleukin-10 in leprosy patients with reactions of Erythema Nodosum Leprosum and the study mentioned that the levels of Interleukin-10 in leprosy patients with ENL reactions were higher than those in leprosy patients without reactions. Interleukin-10 levels have a role in the effect of ENL reactions and this is proven by the progression of Interleukin-10 levels in leprosy patients with ENL reactions which are higher than leprosy patients without reactions. It is necessary to do further research on the effect of Interleukin-10 levels in leprosy patients, both in patients without reactions and in leprosy patients with reversal reactions and Erythema Nodosum Leprosum.

Keywords : Eritema Nodosum Leprosum, Interleukin-10, Level.

Bibliography : 32 References (2011-2021)

Note:

¹⁾ Title

²⁾ Student of Medical Laboratory Technology Study Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Lecturer of Medical Laboratory Technology Study Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Kusta merupakan penyakit kulit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Leprae* dan dapat menyerang saraf tepi, mukosa saluran pernafasan atas serta mata. Indonesia telah mencapai status eliminasi kusta dengan prevalensi kusta <1 per 10.000 penduduk pada tahun 2000. Pada tahun 2019 angka prevalensi kusta di Indonesia sebesar 0,74 kasus per 10.000 penduduk dan angka penemuan kasus baru sebesar 6,51 kasus per 100.000 penduduk. Pada tahun 2011 hingga 2019 telah terlihat penurunan angka prevalensi kusta dan angka penemuan kasus baru. 17.439 kasus baru kusta dilaporkan pada tahun 2019, 85% diantaranya merupakan penyakit kusta tipe multibasiler (MB). Tercatat beberapa provinsi di Indonesia masih belum mencapai eliminasi kusta hingga tahun 2019 diantaranya adalah Sulawesi Utara, Sulawesi Selatan, Gorontalo, Sulawesi Barat, Maluku, Maluku Utara, Papua, dan Papua Barat. Selama periode 2012 hingga 2019 tidak terjadi perubahan proporsi kusta yang signifikan, kasus ini masih didominasi oleh kusta tipe multibasiler (MB) dengan provinsi yang memiliki proporsi tertinggi pada tahun 2019 yaitu Gorontalo, Sumatera Utara, dan Lampung (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Kusta dapat didiagnosis berdasarkan gambaran klinis, bakterioskopis, dan histopatologis. Terdapat beberapa gejala seperti bercak putih atau kemerahan kulit yang disertai dengan mati rasa, dan juga terjadi penebalan saraf tepi disertai gangguan saraf seperti kelumpuhan otot, mata, tangan, kaki, dan kulit kering. Pemeriksaan

bakterioskopis *M.leprae* ditunjukkan melalui kerokan jaringan kulit atau usapan mukosa hidung (Ramaswari, 2015). Pemeriksaan serologis kusta berdasarkan antibodi penderita yang telah terinfeksi oleh *M.leprae*. Terdapat berbagai jenis antibodi yang terbentuk sesuai dengan antigennya, dapat bersifat spesifik dan nonspesifik. Beberapa jenis metode pemeriksaan serologis kusta yaitu uji MLPA, ELISA, uji ML *dipstick*, FLA-ABS, RIA (Siskawati, Agustin, & Zubier, 2014).

Beberapa literatur menyatakan bahwa terdapat berbagai sitokin pada reaksi ENL seperti Interleukin-6, 8, 10, 12, 17, TNF- α , dan lainnya. Meskipun banyak penelitian yang membahas tentang peningkatan sitokin pada penderita kusta, belum banyak yang secara fokus membahas tentang progresivitas kadar Interleukin-10. Oleh karena itu, penulis ingin mengkaji lebih jauh mengenai progresivitas kadar IL-10 yang bersifat immunosupresif terhadap *M.leprae* pada reaksi ENL.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *Literature review* berupa rancangan terperinci dan komprehensif, serta mencakup komponen meta-analisis yang melibatkan penggunaan teknik statistik untuk mensintesis data dari beberapa penelitian menjadi sebuah perkiraan kuantitatif atau ringkasan (Uman, 2011).

Penelitian ini dilakukan dengan penelusuran literatur berupa jurnal elektronik 10 tahun terakhir pada beberapa *database* seperti PubMed, *Google Scholar*, *Semantic Scholar* secara *online*. Penelitian ini menggunakan pola pencarian data

PICO (*Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome*).
 Penelusuran literatur dilakukan dengan metode PICO (*Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome*).

Metode tersebut digunakan sebagai kata kunci pencarian. Pola kata kunci dalam penelitian ini disajikan pada tabel 3.1 berikut.

Tabel 3. 1 Pola Kata Kunci Penelitian

NO	PICO	Kata Kunci
1.	<i>Patient/Population/Problem</i>	Eritema Nodosum Leprosum
2.	<i>Intervention</i>	Interleukin-10
3.	<i>Comparison</i>	-
4.	<i>Outcome</i>	Kadar

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Berdasarkan penelusuran literatur yang telah dilakukan, diperoleh sebanyak 36.285.648 jurnal elektronik. Setelah diseleksi lebih lanjut terdapat cukup banyak jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, akan tetapi pada penelitian ini digunakan sebanyak 10 jurnal yang relevan dengan masalah dan tujuan penelitian ini.

B. Pembahasan

Reaksi kusta Eritema Nodosum Leprosum (Tipe II)

Kasus Imunologi yang dapat terjadi pada pasien kusta dikenal dengan reaksi kusta. Reaksi kusta merupakan reaksi kekebalan atau reaksi antigen antibodi yang dapat menimbulkan kecacatan terutama jika mengenai saraf tepi. Eritema Nodosum Leprosum atau reaksi kusta tipe II merupakan komplikasi imunologi penyakit kusta. Menurut Vionni dkk (2016) sebagian

besar pasien dengan reaksi kusta tipe II mengalami beberapa episode dalam beberapa tahun. Reaksi ENL sering muncul dengan gejala lesi menjadi lebih eritema, mengkilap, dan terdapat nodul.

Respon Imun pada Eritema Nodosum Leprosum

Respon imun pada penyakit kusta sangat kompleks, melibatkan imunitas seluler dan humoral. Sebagian besar gejala dan komplikasi penyakit ini disebabkan oleh reaksi imunologi terhadap antigen yang ditimbulkan oleh *M.Leprae. Mycobacterium Leprae* merupakan parasit obligat intraseluler, oleh sebab itu respon imun seluler memegang peranan penting dalam ketahanan tubuh terhadap infeksi. Respon imun seluler merupakan hasil dari aktivasi makrofag dengan meningkatnya kemampuan dalam menekan multiplikasi atau menghancurkan bakteri. Setelah *M.Leprae* masuk dan dikenal oleh

sistem imun tubuh maka dimulailah proses imunitas yang spesifik. Pada individu yang sehat, rangkaian respon imun ini akan segera berlangsung dengan hasil akhir penghancuran *M. Leprae* dalam makrofag maupun penghancuran sel target oleh sel T.

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) termasuk respon imun humoral, ditandai dengan terjadinya fenomena kompleks imun akibat reaksi antara antigen *M. leprae* dengan antibodi (IgG, IgM), dan komplemen. Kadar imunoglobulin penderita kusta tipe lepramatososa lebih tinggi daripada tipe tuberkuloid. Hal tersebut dikarenakan jumlah kuman tipe lepramatososa lebih tinggi dibanding tipe tuberkuloid. ENL lebih sering terjadi dalam masa pengobatan. Banyaknya kuman lepra yang mati dan hancur mengakibatkan banyak antigen yang dilepaskan dan bereaksi dengan antibodi, serta mengaktifkan sistem komplemen. Kompleks imun tersebut terus beredar dalam sirkulasi darah yang akhirnya dapat melibatkan berbagai organ (Darmaputra & Ganeswari, 2018).

Reaksi ENL berhubungan dengan bakteri yang hancur, antigen, serta intensitas produksi antibodi. Patogenesis kusta reaksi tipe dua belum jelas. Konsentrasi antigen bakteri yang tinggi dalam jaringan akan meningkatkan kadar antibodi IgG dan IgM penderita tipe lepramatososa. Mekanisme imunopatologi pada reaksi

ini berupa formasi dan berkurangnya kompleks imun serta aktivasi sistem komplemen dengan meningkatnya mediator inflamasi (Vionni *et al.*, 2016).

Reaksi ini awalnya dianggap sebagai akibat deposisi kompleks imun di pembuluh yang mengingatkan pada reaksi Arthus. Deposisi seperti itu tidak dapat dibuktikan secara konsisten dan gejala imun kompleks konvensional bukan merupakan fitur klinis pada ENL. Akuisisi sementara dari aktivasi antigen spesifik sel T, ekspresi, dan pelepasan IFN- γ , IL-12, 26, 42, 43, serta kehadiran CD3+ CD4+ sel T pada lesi ENL telah dilaporkan. Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya peningkatan IL-4, IL-6, IL-8, yang kemotaksis untuk neutrofil dan konsisten dengan bukti histologis infiltrasi neutrofil di lesi ENL (Nath & Saini, 2015).

Kadar Interleukin-10 pada pasien Eritema Nodosum Leprosum

Respon imun alami pada pasien kusta ditandai dengan adanya hubungan antibodi spesifik *M. leprae* dan sekresi berbagai sitokin yaitu (IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- α , dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). Sitokin IFN- γ dan TNF- α bersifat imunoprotektif, sedangkan IL-2 dan IL-10 bersifat immunosupresif terhadap *M. leprae* (Sari *et al.*, 2013). Kadar IL-10 pada pasien ENL disajikan dalam tabel 4.3 berikut.

Tabel 4. 3 Kadar Interleukin-10 pada pasien ENL

Peneliti	Populasi/Kelompok	Hasil Penelitian (Kadar Interleukin-10 pg/ml)	Ref
Darmaputra <i>et al.</i> , (2018)	30 pasien kusta dengan reaksi ENL	186,30	(1)
Antunes <i>et al.</i> , (2019)	10 pasien kusta dengan reaksi ENL	4,31	(2)

Attia <i>et al.</i> , (2014)	6 pasien kusta dengan reaksi ENL	9	(4)
Darmaputra <i>et al.</i> , (2019)	30 pasien kusta dengan reaksi ENL	6,73	(5)
Madan <i>et al.</i> , (2011)	6 pasien kusta dengan reaksi ENL	157,26	(10)

Keterangan : Ref = referensi.

Data kadar Interleukin-10 pada pasien ENL di atas diperoleh dari 5 jurnal penelitian. Pada penelitian yang dilakukan oleh Darmaputra *et al* (2018) dengan populasi sampel berasal dari 30 pasien kusta dengan reaksi ENL diperoleh kadar Interleukin-10 sebesar 186,30 pg/ml, hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan satu tahun setelahnya yaitu sebesar 6,73 pg/ml dengan jumlah populasi sampel yang sama. Perbedaan hasil dengan jumlah populasi sampel yang sama juga terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Attia *et al* (2014) yaitu sebesar 9 pg/ml, dan penelitian yang dilakukan oleh Madan *et al* (2011) sebesar 157,26 pg/ml dengan jumlah populasi sampel sebanyak 6 pasien dengan reaksi ENL, sedangkan untuk penelitian dengan populasi sampel sebanyak 10 pasien dengan reaksi ENL yang dilakukan oleh Antunes *et al* (2019) diperoleh hasil sebesar 4,31 pg/ml.

Interleukin-10 berperan dalam patogenesis ENL. Kadarnya yang tinggi

meningkatkan respon sel B dan pembentukan antibodi yang berpotensi membentuk kompleks imun. Pada penelitian yang dilakukan di atas, kadar IL-10 dalam darah diukur dengan menggunakan ELISA. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Kodrati, Salim, Hafy (2021) tata cara pemeriksaan kadar IL-10 pada sampel yang digunakan berasal dari darah vena yang disentrifugasi pada kecepatan 2000 rpm selama 5 menit lalu diukur dengan menggunakan metode ELISA *Sandwich*.

Perbandingan Kadar Interleukin-10 pada Pasien Kusta dengan Reaksi ENL dan Tanpa Reaksi

Reaksi kusta merupakan episode akut dari penyakit kusta dengan gejala konstitusi, aktivasi, dan atau timbulnya efloresensi baru di kulit pada perjalanan penyakit ini yang sebenarnya sangat kronis. Perbandingan kadar interleukin-10 pada pasien kusta dengan reaksi ENL dan tanpa reaksi disajikan pada tabel berikut

Tabel 4. 4 Perbandingan Kadar IL-10 pada Pasien Kusta dengan Reaksi ENL dan Tanpa Reaksi

Peneliti	Populasi/Kelompok	Kadar IL-10 pada Pasien Kusta dengan Reaksi ENL (pg/ml)	Kadar IL-10 pada Pasien Kusta Tanpa Reaksi (pg/ml)	Ref
Antunes <i>et al.</i> ,	10 pasien kusta	4,31	1,25	(2)

(2019)	dengan reaksi ENL. 17 pasien kusta tanpa reaksi.			
Madan <i>et al.</i> , (2011)	6 pasien kusta dengan reaksi ENL. 51 pasien kusta tanpa reaksi.	157,26	60,3	(10)

Keterangan : Ref = referensi.

Interleukin-10 berperan penting dalam kontrol proses inflamasi, peningkatannya menghambat sintesis sitokin pro-inflamasi. Kadar IL-10 pada pasien kusta dengan reaksi ENL lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kusta tanpa reaksi. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Antunes *et al.*, (2019), dengan membandingkan kadar IL-10 kelompok pasien kusta reaksi ENL dan kelompok pasien kusta tanpa reaksi. Hasil penelitian diperoleh kadar IL-10 pada pasien kusta dengan reaksi ENL relatif lebih tinggi (4,31 pg/ml) dibandingkan dengan kelompok pasien kusta tanpa reaksi (1,25 pg/ml). Penelitian yang dilakukan oleh Madan, Agarwal & Chander (2011) juga menunjukkan hal yang sama, kadar IL-10 pada pasien kusta dengan reaksi lebih tinggi (157,26 pg/ml) daripada pasien kusta tanpa reaksi (60,3).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dari penelitian yang telah dilakukan tentang “*Literature Review: Progresivitas Kadar Interleukin-10 Pada*

Pasien Eritema Nodosum Leprosum” menunjukkan bahwa kadar Interleukin-10 memiliki peranan pada pengaruh reaksi ENL, hal ini dibuktikan dengan progresivitas kadar Interleukin-10 pada pasien kusta dengan reaksi ENL lebih tinggi daripada pasien kusta tanpa reaksi.

Saran

Bagi peneliti, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kadar Interleukin-10 pada pasien kusta, baik pada pasien tanpa reaksi maupun pada pasien kusta dengan reaksi *reversal* dan Eritema Nodosum Leprosum.

Bagi institusi kesehatan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu informasi tambahan mengenai pengaruh kadar Interleukin-10 pada pasien kusta dengan reaksi Eritema Nodosum Leprosum.

Bagi masyarakat, diharapkan penelitian ini dapat menambah wawasan pembaca mengenai penyakit kusta menjadi lebih luas. Khususnya mengenai progresivitas kadar Interleukin-10 pada pasien kusta dengan reaksi Eritema Nodosum Leprosum.

DAFTAR PUSTAKA

- Antunes, D. E., Maria, I., Goulart, B., Ingrid, M., Lima, S., Alves, P. T., Taraves, B. C. P., Goulart, L. R. (2019). *Differential Expression of IFN- γ , IL-10, TLR1, and TLR2 and Their Potential Effects on Downgrading Leprosy Reaction and Erythema Nodosum Leprosum*. *Journal of Immunology Research*. <https://doi.org/10.1155/2019/3405103>
- Attia, E. A. S., Abdallah, M., El-khateeb, E., & Saad, A. A. (2014). *Serum Th17 cytokines in leprosy: correlation with circulating CD4(+) CD25(high)FoxP3(+) T-regs cells, as well as down regulatory cytokines*. 4(November). <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1486-2>
- Darmaputra, I. G. N., & Ganeswari, P. A. D. (2018). *Peran sitokin dalam kerusakan saraf pada penyakit kusta : Tinjauan Pustaka*. *Intisari Sains Medis*. 9(3), 92–100. <https://doi.org/10.15562/ism.v9i3.328>
- Darmaputra, I. G. N., Rosita, C., Prakoeswa, S., Endaryanto, A., Agung, I. G., Elis, A., ... Astari, L. (2019). *Disregulasi IL-17, CD4 neutrofil, IL-10, PGE-2, iNOS, dan MMP-9 di jaringan kulit terhadap kerusakan saraf dermal pada pasien erythema nodosum leprosum*. *Intisari Sains Medis*. 10(2), 521–526. <https://doi.org/10.15562/ism.v10i2.441>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). *PROFIL KESEHATAN INDONESIA TAHUN 2019*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kodrati, A., Salim, E. M., & Hafy, Z. (2021). *Comparison of Serum Interleukin 10 Levels between Leprosy and Non-Leprosy Population*. 21(1), 39–44. <https://doi.org/10.18196/mmjkk.v21i1.6514>
- Madan, N. K., Agarwal, K., & Chander, R. A. M. (2011). *Serum cytokine profile in leprosy and its correlation with clinic-histopathological profile*. 371–382.
- Nath, I., & Saini, C. (2015). *Immunology of leprosy and diagnostic challenges*. *Clinics in Dermatology*, 33(1), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.005>
- Ramaswari, N. P. A. Y. (2015). *Masalah Reaksi Reversal dan Eritema Nodosum Leprosum pada Penyakit Kusta*. 42(9), 654–657.
- Sari, N., Amiruddin, M. D., Amin, S., Adam, A. M., Djamaluddin, W., & Vitayani, S. (2013). *Tinjauan Pustaka TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α) PADA PENYAKIT KUSTA*. 2, 35–40.
- Siskawati, Y., Agustin, T., & Zubier, F. (2014). *KUSTA SUBKLINIS : BEBERAPA PEMERIKSAAN SEROLOGIS DAN KEMOPROFILAKSIS*. 41(71), 79–84.
- Uman, L. S. (2011). *Systematic Reviews and Meta-Analyses*. (February), 57–59.
- Vionni, Arifputra, J., & Arifputra, Y. (2016). *Reaksi Kusta*. *CDK-242*. 43(7), 501–50