

Sumber dan cara penularan *Mycobacterium leprae*

Hari Darmawan^{1,2,*}, Rusmawardiana¹

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moh. Hoesin Palembang, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*korespondensi email: dr.haridarmawan@yahoo.com

ABSTRAK

Mycobacterium leprae (*M. leprae*) merupakan kuman basil tahan asam penyebab penyakit kusta bersifat obligat intraseluler dan tidak dapat dibiakkan pada media buatan. *M. leprae* hidup di makrofag dan sel Schwann serta tumbuh pada jaringan bersuhu dingin seperti kulit, mukosa hidung, dan saraf tepi. Insidens penderita baru kusta tidak menurun, meski prevalens kusta terus menurun seiring dengan program pemberantasan kusta secara masal dengan metode *multi drugs therapy* (MDT) WHO. Hal ini diperkuat dengan banyak kasus baru ditemukan tanpa ada riwayat kontak. Salah satu penyebab diduga ada sumber nonmanusia dari basil kusta terus menjadi sumber infeksi seperti hewan dan lingkungan. Cara penularan penyakit kusta masih belum diketahui pasti, namun diperkirakan melalui kontak langsung dari penderita kusta tipe lepromatosa ke orang lain.

Kata kunci: *Mycobacterium leprae*, kusta, sumber penularan, cara penularan

PENDAHULUAN

Mycobacterium leprae (*M. leprae*) merupakan basil tahan asam (BTA) penyebab kusta atau *Morbus Hansen* (MH) bersifat obligat intraseluler menyerang saraf perifer, kulit, dan organ lain seperti mukosa saluran nafas atas, hati, sumsum tulang, kecuali susunan saraf pusat.^{1,2} Akhir-akhir ini berkembang pendapat yang menyebutkan kemungkinan ada sumber penularan *M. leprae* di luar manusia seperti hewan dan lingkungan.³ Prevalens kusta terus menurun seiring dengan program pemberantasan masal dengan metode *multi drugs therapy* (MDT) WHO sejak tahun 1980, tetapi insidens penderita baru kusta di daerah endemik tidak menurun.^{2,4}

Teoritis setelah sumber penularan (penderita kusta) berhasil diobati, seharusnya tidak lagi ditemukan kasus baru. Banyak kasus baru ditemukan tanpa riwayat kontak langsung dengan penderita kusta juga mendukung pendapat ini.³⁻⁵

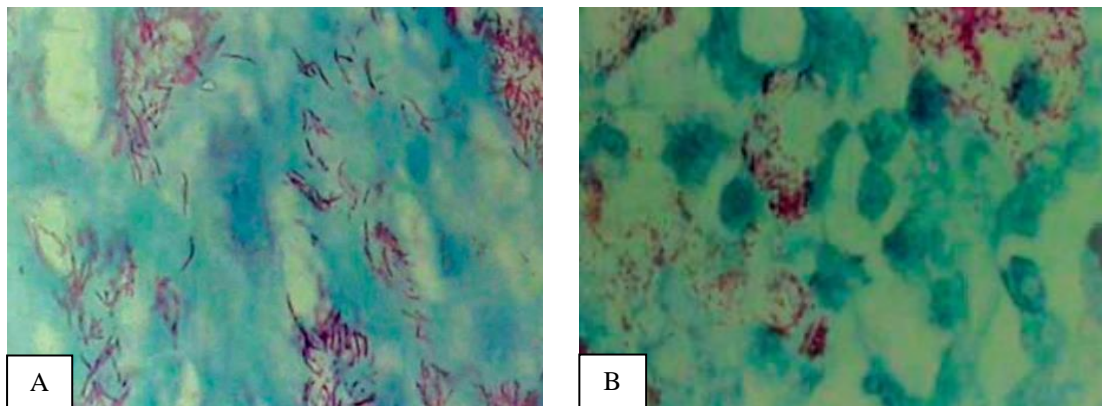
Cara penularan *M. leprae* masih belum diketahui dengan pasti, namun diperkirakan melalui kontak langsung penderita kusta ke orang lain melalui inhalasi dan kontak kulit.^{6,7} Pendapat lain mengatakan *M. leprae* dapat menular melalui transplasenta, transfusi darah, transplantasi organ, dan saluran pencernaan.⁶⁻⁹

Artikel ini membahas mikrobiologi dan berbagai sumber penularan termasuk manusia, hewan dan lingkungan serta cara penularan *M. leprae* sehingga diharapkan dapat memutus rantai penyakit kusta demi terwujudnya Indonesia Bebas Kusta 2020.

MIKROBIOLOGI

M. leprae ditemukan pertama kali tahun 1872 oleh Gerhard A. Hansen dan

termasuk dalam ordo *Actinomycetales* dan family *Mycobacteriaceae*.¹⁰ (Gambar 1) *M. leprae* merupakan kuman obligat intraseluler dan dapat bertahan terhadap fagositosis karena mempunyai dinding sel sangat kuat dan resisten terhadap lisosim.¹¹ Morfologi kuman gram positif ini bentuk batang lurus dengan kedua ujung bulat, panjang 1-8 μm dan lebar 0,2-0,5 μm , tahan asam, biasa berkelompok meski ada yang tersebar.



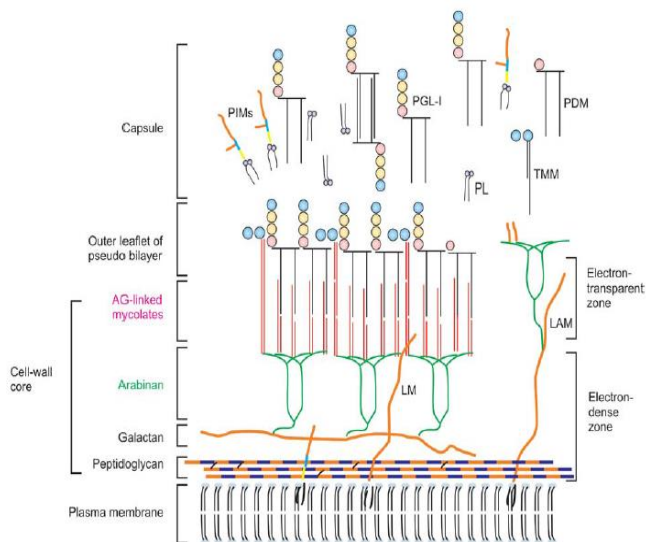
Gambar 1. *M. leprae* pada pewarnaan Ziehl-Neelsen; **A.** Basil solid **B.** Basil non solid.¹⁰

M. leprae hidup di makrofag dan sel Schwann, tumbuh pada jaringan bersuhu dingin seperti kulit, mukosa hidung, dan saraf tepi.^{12,13} Masa pembelahan *M. leprae* perlu waktu sangat lama dibandingkan kuman lain, yaitu 12-21 hari dan suhu optimal pertumbuhan 30-33°C dengan masa inkubasi rerata 2-5 tahun.^{10,12}

Hingga saat ini *M. leprae*, belum dapat dibiakkan dalam media buatan *invitro*.¹³ Ketidakmampuan membiakkan kuman ini

pada media biakan menyebabkan *M. leprae* sulit dipelajari mendalam, sehingga untuk keperluan penelitian didapatkan secara *invivo* dari hewan coba.^{1,2,11} *M. leprae* dapat hidup lebih dari 7 hari di luar pejamu, di dalam sekret hidung kering, dan keadaan gelap sedangkan pada tanah basah mampu hidup lebih dari 46 hari pada suhu bervariasi antara 20,6°C-35,7°C dengan kelembapan 43,7%-77,6%.^{3,10}

Pemeriksaan ultrastruktur *M. leprae* menunjukkan dinding kapsul kuman diselubungi zat transparan dan di bawah terdapat pita-pita dan lembaran tipis¹³ yang mengandung *phenolic glycolipid* (PGL).^{13,14} Antigen ini spesifik *M. leprae* dan tidak ditemukan pada mikroba lain. Dikenal PGL-1, PGL-2 dan PGL-3, namun hanya PGL-1 yang dianggap penting untuk pemeriksaan imunologis.^{14,15} Determinan antigenik PGL-1 terletak pada terminal trisakarida spesifik *3,6-di-o-methyl glucose* dan dianggap bagian imunologik dominan pada *M. leprae*.¹⁶ (Gambar 2)



Gambar 2. Skematik model *cell envelope M. Leprae*.¹⁶

SUMBER PENULARAN

Manusia

Sumber penularan penyakit kusta diperkirakan berasal dari penderita kusta tipe lepromatosa ke orang lain. Hal

tersebut didukung beberapa penelitian yang memperkirakan narakontak serumah dengan penderita kusta tipe lepromatosa belum mendapatkan pengobatan, memiliki risiko 5-10 kali lebih besar tertular kusta dibanding populasi umum.^{17,18} Namun penularan dapat juga dari penderita kusta tipe tuberkuloid, dengan perbandingan kasus kontak terhadap penderita kusta tipe lepromatosa : tuberkuloid : non kontak = 8 : 2 : 1.¹⁹ Walaupun masih diperdebatkan, beberapa penelitian membuktikan penderita episode subklinis dapat menjadi sumber penularan. Pasien terpapar *M. leprae* dapat mengalami infeksi subklinis kemudian sembuh atau menjadi sakit dengan spektrum klinis bervariasi, tergantung respon imun seseorang.^{18,20}

Setelah infeksi awal, respon imun adaptif pada tempat infeksi akan menentukan apakah induksi lokal baik respon sitokin inflamasi *T-helper* 1 dan *T-helper* 2 memungkinkan pertumbuhan dan penyebaran kuman basil lebih lanjut sehingga hal ini mengakibatkan perkembangan penyakit dalam spektrum klinis yang luas.^{18,21} Dengan cara yang sama, setelah invasi di mukosa *M. leprae* masuk dalam kapiler getah bening yang berasal dari konka nasal. Drainase ke kelenjar getah bening dapat menginduksi produksi antibodi terhadap *M. leprae*.

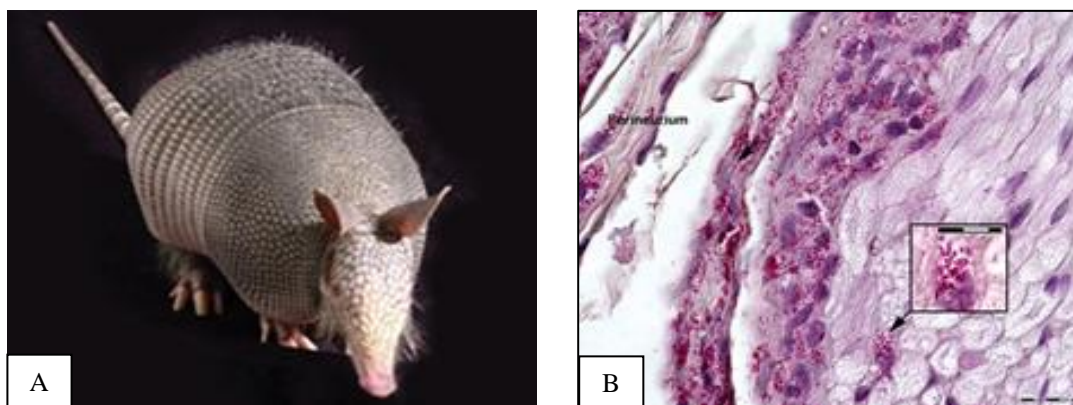
Karena itu produksi anti PGL-1 terjadi selama tahap awal interaksi pejamu *M. leprae*.²⁰⁻²² Hasil penelitian Araujo tahun 2012 menguatkan temuan sebelumnya menunjukkan serologi anti PGL-1 dapat membantu menentukan individu dengan infeksi subklinis dan mereka yang berisiko lebih besar terkena kusta.²²

Hewan

Kusta saat ini tidak lagi dianggap sebagai penyakit terbatas pada manusia. Didapatkan infeksi alamiah *M. leprae* pada armadillo, mencit, dan kerbau sehingga kusta disebut sebagai *zoonosis*.⁹ Anggapan hanya manusia yang rentan terhadap infeksi *M. leprae* mulai dipertanyakan karena ada hewan sebagai pejamu juga reservoir mengakibatkan

sulit mengontrol eliminasi dan eradikasi penyakit kusta.^{9,23}

Armadillo termasuk mamalia primitif dalam taksonomi, terdiri dari 20 spesies karakteristik dibedakan dari jumlah *band*. Armadillo *nine banded* (*Dasyus novemcinctus*) biasa digunakan dalam penelitian kusta (Gambar 3). Berat armadillo dewasa 3-5 kg, panjang 40 cm, mempunyai kaki pendek dan kuat untuk menggali tanah. Bentuk armadillo khas pada bagian dorsal tertutup kulit keras dan bagian tengah terdapat *band* dapat bergerak saling menghubungkan lipatan kulit. Armadillo merupakan omnivora dengan makanan utama serangga, amfibi, burung, dan bermacam tumbuhan hidup.^{24,25}



Gambar 3. A. *Nine-banded* armadillo (*Dasyus novemcinctus*) **B.** Kuman *M. leprae* pada saraf tepi armadillo dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen.²⁴

Armadillo merupakan model hewan yang sangat cocok untuk penelitian kusta karena memiliki suhu tubuh 30-35°C dan

masa hidup 12-15 tahun sehingga dapat dievaluasi untuk periode jangka panjang.^{26,27} Penelitian menggunakan

armadillo *nine banded* pertama kali diperkenalkan Storrs, et al dan dilaporkan ada 5 kasus kusta di Texas akibat memegang armadillo liar dan semua tidak ada riwayat kontak dengan penderita kusta. Storrs menyebutkan ada lesi kusta berkembang dari tusukan duri armadillo liar terinfeksi *M. leprae*.²⁸ Duri pada hidung, telinga, dan telapak kaki armadillo liar mengandung sejumlah besar kuman *M. leprae*. Hal tersebut dibuktikan dengan percobaan mencit yang terinfeksi kusta setelah ditusuk duri armadillo liar. Hal ini juga menunjukkan bahwa inokulasi pada kulit penting dalam cara penularan penyakit kusta.^{24,27}

Clark dkk., tahun 2008 menemukan kusta pada armadillo liar membuktikan binatang tertular infeksi dari alam. Ditemukan *M. leprae* sebagai kuman penyebab pada 7 armadillo liar disebut sebagai *leprosy like disease* atau sekarang dikenal *naturally acquired leprosy*.²⁵ Tahun 1985 terdapat laporan 1 diantara 8 armadillo liar menderita *leprosy like disease* dan ditemukan kuman *M. leprae* dalam sel kupfer hepar. Penularan *M. leprae* pada armadillo liar terjadi secara horizontal melalui kontak dari hewan ke hewan, kontak dengan lingkungan dan secara vertikal dari ibu ke anak (melalui air susu dan transplasenta).²⁶ Sejumlah besar kuman hidup diekskresi melalui

feses armadillo. Dari data tersebut disimpulkan armadillo merupakan binatang bersifat rentan terhadap infeksi *M. leprae*.^{24,27}

Lingkungan

Sumber kusta selain manusia dan hewan diduga juga melalui lingkungan. Hal ini diperkuat dengan kenyataan bahwa terdapat penurunan prevalens kusta namun tidak diikuti penurunan insidens. Di samping itu diperkuat dengan banyak kasus baru ditemukan tanpa riwayat kontak dengan penderita kusta. *M. leprae* mampu hidup di luar tubuh manusia terutama dari sekret nasal melalui batuk atau bersin.^{21,22}

Paparan terhadap *M. leprae* terutama di lingkungan rumah penderita kusta sedangkan tempat lain seperti rumah makan, pabrik, dan rumah sakit kurang penting.^{5,29,30} *M. leprae* dapat hidup pada lingkungan panas maupun lembab selama lebih dari 46 hari tergantung kondisi lingkungan seperti sinar matahari, suhu (20,6 °C-35,7 °C), dan kelembapan (43,7%-77,6%).^{3,10} Sudah banyak penelitian tentang keberadaan *M. leprae* di tanah, air, debu, dan tanaman air seperti ganggang serta enceng gondok.^{31,32}

Report of the International Leprosy Association Technical Forum di Paris 22-28 Februari 2002 melaporkan sebuah

penelitian *M. leprae* ditemukan pada debu dan air untuk mandi cuci di rumah penderita kusta.³³ Agusni dkk., tahun 2010 menemukan ada DNA sesuai *M. leprae* pada sampel air (71,4%) dan akar tanaman air (83,3%) menggunakan teknik reaksi rantai polimerase (RRP)/ *polymerase chain reaction* pada telaga sumber air masyarakat di daerah Pantai Utara Jawa Timur.³⁴ Lavania, et al mengemukakan bahwa ada korelasi antara penyebaran kusta dan distribusi geografis dari tanah mengandung fosil minyak (*fossil-fuel soils*) baik di Amerika maupun India.³² Kapoor dkk., melaporkan *M. leprae* ditemukan menggunakan pemeriksaan PCR dari tanah daerah endemis kusta di Bombay India.³⁵ Namun untuk menganggap lingkungan sebagai sumber penularan kusta masih dipertanyakan karena jumlah kuman basil dari penderita akan terus berkurang di lingkungan luar.^{32,35} Di samping itu *M. leprae* merupakan kuman obligat intraseluler yang berarti hanya dapat hidup di dalam sel.¹¹

CARA PENULARAN

Inhalasi

M. leprae dikeluarkan dari penderita saat bicara, batuk atau bersin. Penelitian menunjukkan sekali bersin penderita mampu melepaskan sebanyak 110.000

kuman *M. leprae*. Bakteri dapat memasuki tubuh manusia melalui saluran pernafasan lewat percikan ludah (*droplet infection*) seperti transmisi yang terjadi pada penyakit tuberkulosis.²¹ Namun, karena suhu paru-paru tinggi *M. leprae* tidak mengakibatkan lesi pada paru-paru tetapi langsung masuk ke aliran darah/hematogen.¹⁹ Sisi anterior konka inferior hidung merupakan tempat ideal untuk pertumbuhan bakteri *M. leprae* karena keadaannya lembab dan basah. Beberapa penelitian menyatakan DNA *M. leprae* ditemukan pada sekresi nasal pasien kusta tipe lepromatosa.^{19,21,22}

Pada tahun 2016 dugaan dibuktikan Araujo dkk., yang berhasil meneliti rute utama infeksi dan penularan *M. leprae* melalui jalur respirasi. Araujo dkk., juga membuktikan bahwa kontak serumah dapat meningkatkan resiko infeksi pada mereka sendiri dengan orang lain.^{21,22} Analisis mendalam pada kumpulan data dan karakterisasi cermat pada subjek penelitian menghasilkan temuan kuat dan menjadi bukti molekular yang mendukung teori bahwa saluran napas atas, terutama nasal, merupakan jalur utama *M. leprae* untuk masuk dan keluar. Paparan dengan *M. leprae* menyebabkan infeksi pada mukosa nasal dan menimbulkan respon imun (seluler dan humoral), jika kolonisasi berhasil *M.*

leprae dibawa dalam aliran darah dan didistribusi ke tempat pertumbuhan menguntungkan (sel Schwann yang memproduksi mielin).³⁶ Respirasi mengambil setiap partikel di udara masuk ke dalam rongga nasal. Mekanisme transmisi *M. leprae* paling dapat diterima adalah basil kusta menghindari klirens epitel saluran napas atas, memungkinkan kolonisasi mukosa, selanjutnya transmisi melalui udara sehingga droplet mengandung *M. leprae* yang dihembuskan dan dihirup dari individu ke individu.^{19,21,22}

Langkah kedua dalam infeksi *M. leprae* ditandai juga dengan prevalensi *M. leprae* yang tinggi pada sampel biopsi nasal dari individu asimtomatik, dengan tingkat positif lebih tinggi dari sampel usap nasal.^{37,38} Hal ini menunjukkan infeksi dalam mukosa lebih permanen. Setelah infeksi dalam makrofag pada rongga nasal, sel-sel ini dapat migrasi ke tempat lain melalui sistem sirkulasi atau limfatik, dan basil cepat menginduksi imunitas alami dan gen terkait kemokin pada stadium infeksi dini mengakibatkan neuropatogenesis.^{36,38}

Kontak kulit

M. leprae terutama masuk tubuh manusia melalui lesi kulit atau setelah trauma, walaupun dikatakan penularan melalui

kulit intak mungkin tetapi lebih sulit. Berbagai trauma pada kulit dapat menjadi sumber transmisi seperti pemakaian jarum suntik, peralatan tattoo terkontaminasi *M. leprae* serta tertusuk duri armadillo liar yang menderita kusta.³⁹ Beberapa pengamatan dilakukan di Afrika pada bayi penderita kusta yang memiliki lesi pertama timbul berupa bercak di dahi atau pipi ternyata tertular dari ibu penderita kusta lepromatosa.⁴⁰ Penderita kusta dengan makula tunggal memperkuat dugaan bahwa terjadi infeksi kemungkinan melalui jalur kontak kulit lewat luka/trauma.³⁹

Girdhar BK tahun 2005 membuktikan sejumlah besar *M. leprae* terlihat mikroskopis pada ulserasi nodul penderita kusta lepromatosa. *M. leprae* dari dermis dapat bergerak ke permukaan sel epidermis dan terbawa ke lingkungan bersama keratin dan keringat.³⁹ Biopsi menunjukkan satu atau lebih area fokal kuman basil sering ditemukan di lapisan keratin epidermis, folikel rambut, dan batang rambut. Mikroskop elektron menemukan *M. leprae* terdapat di epidermis baik di dalam dan di luar keratin. Sejak *M. leprae* ditemukan di sel dendritik, sebagian dikenal sebagai fagosit, diketahui sel tersebut migrasi dari dermis ke epidermis dan mungkin dibawa ke keratinosit.^{39,41} Dalam proses

keratinisasi, *M. leprae* menuju ke stratum korneum dan terlepas dari keratin. *M. leprae* juga ditemukan pada kelenjar minyak dan keringat, tetapi tidak dijelaskan apakah basil kusta tersebut masih dalam keadaan hidup saat sampai ke permukaan kulit.⁴² Kepustakaan menyebutkan penggunaan pakaian pelindung dan alas kaki dapat membantu mengurangi kemungkinan penularan kusta melalui kontak kulit.^{39,42}

Transplasenta

Walaupun masih diperdebatkan, epidemiologi membuktikan kusta mungkin ditularkan dari ibu ke janin melalui plasenta. Pada tahun 1988, Girdhar dkk., melaporkan penderita kusta termuda usia tiga pekan, berasal dari Martinique, sebuah pulau kecil di dekat India Barat.⁴³ Brubaker, et al melaporkan bayi usia 2-3 bulan menderita kusta dan tidak diketahui riwayat kontak keluarga.⁴⁴ Berbagai laporan ini mendukung infeksi dapat terjadi intrauterin karena tidak mungkin didapat dari luar jika dilihat dari masa inkubasi yang mencapai tahunan.^{43,44} Bukti transmisi transplasenta pada manusia sangat sedikit dan sebagian berdasarkan serologis. Terdapat antibodi IgA dan IgM anti *M. leprae* pada tali pusat neonatus dari ibu penderita kusta menunjukkan stimulasi imunologik intrauterin akibat transmisi *M. leprae*

intrauterin. Antibodi IgA anti *M. leprae* terdeteksi 30% dan IgM anti *M. leprae* 50% pada bayi dari ibu kusta lepromatosa, tetapi tidak ditemukan pada ibu kusta tuberkuloid dan kontrol sehat. Serum IgG pada seluruh bayi pada bulan 3-6, 6-9, dan 15-24 terus menurun.⁴⁰

Transmisi *M. leprae* saat hamil pada hewan coba dibuktikan Deks dkk. Penelitian tersebut melaporkan *lepromatous placentitis* pada 3 diantara 9 armadillo hamil terinfeksi kusta, ditemukan *M. leprae* di plasenta (pada jaringan desidua dan sel trofoblas vili korionik). Basil tahan asam juga ditemukan pada lien 3 diantara 4 bayi armadillo.^{27,40}

Transfusi darah dan transplantasi organ

Darah penderita kusta mengandung banyak *M. leprae*, sehingga diperkirakan transfusi darah dan transplantasi organ mungkin menjadi salah satu cara penularan. Penelitian Goulart dkk., tahun 2015 melaporkan bahwa penderita kusta tipe lepromatosa mengandung lebih dari 100.000 bakteri permilimeter darah.⁴⁵ Ketika *M. leprae* terdeteksi dalam sampel darah dapat dipastikan bahwa *M. leprae* berhasil memasuki sistem sirkulasi menyokong infeksi sistemik. Ada *M. leprae* pada sedimen darah tepi dapat dikaitkan dengan migrasi kuman basil dan

risiko tinggi untuk onset penyakit. Selain itu satu-satunya akses ke kompartemen endoneurial saraf normal melalui jalur hematogen mengingat sawar perineurium sangat protektif dan mengisolasi sel Schwann.³⁶

Penelitian mengenai deteksi DNA *M. leprae* pada sediaan darah tepi sangat sedikit. Akhir-akhir ini disarankan penggunaan amplifikasi PCR pada sediaan darah tepi dapat digunakan untuk deteksi dini penyakit kusta.⁴⁴ Penelitian Goulart., pada tahun 2015 mendapatkan 3,8% darah pasien penderita kusta lepromatosa mengandung DNA *M. leprae* dan antibodi anti PGL-1.⁴⁵ Walaupun belum ada laporan kasus transmisi *M. leprae* melalui transfusi darah tetapi ada beberapa laporan kasus pada seseorang yang mengalami manifestasi klinis kusta setelah menjadi resepien transplantasi organ jantung, hati, dan ginjal.⁴⁶⁻⁴⁸

Saluran pencernaan

Air Susu Ibu (ASI) dinyatakan sebagai sumber pelepasan *M. leprae*. Dalam sekali minum ASI ibu penderita kusta lepromatosa bayi akan minum sebanyak kurang lebih 2 miliar kuman *M. leprae*.⁴⁹ Risiko tertular kusta melalui ASI yang masuk ke saluran cerna masih belum pasti

meskipun *M. leprae* ditemukan di ASI penderita kusta. Efek proteksi ASI pada perempuan dengan kusta sama dengan kontrol sehat baik dari kadar IgA sekretori, laktoferin, albumin, serta total protein kolostrum.⁴⁸

KESIMPULAN

Saat ini berkembang pendapat terdapat sumber nonmanusia terus menjadi sumber infeksi *M. leprae* seperti hewan dan lingkungan. Hal ini diperkuat dengan insidens penderita baru kusta di daerah endemik tidak menurun meskipun prevalens kusta terus menurun seiring dengan program pemberantasan masal kusta dengan metode *multi drugs therapy* (MDT) WHO. Selain itu banyak kasus baru ditemukan tanpa ada riwayat kontak langsung dengan penderita kusta mendukung pendapat ini. Cara penularan *M. leprae* masih belum diketahui pasti, namun diperkirakan melalui kontak langsung dari penderita kusta lepromatosa ke orang lain. Perlu penelitian lebih lanjut untuk memastikan apakah hewan dan lingkungan dapat menjadi sumber penularan kusta ke manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee DJ, Rea TH, Modlin RL. Leprosy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Kat SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol 2. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2012. p. 2253-63.
2. Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Immunology. In: Bryceson A, Pfaltzgraff RE, editors. Leprosy. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1990. p. 93-113.
3. Desikan KV, Sreevatsa. Extended studies on the viability of *Mycobacterium leprae* outside the human body. Lepr Rev. 1995; 66(4): 287-95.
4. Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J. Probable zoonotic leprosy in the Southeastern United States. N Engl J. Med. 2011; 364(17): 1626-33.
5. Turankar RP, Mallika L, Singh M, Siva KS, Jadhav RS. Dynamics of *Mycobacterium leprae* transmission in environmental context: deciphering the role of environment as a potential reservoir. Infect Gen Evol. 2012; 12(1): 121-6.
6. Singal A, Chabra N. Childhood Leprosy. In: Kumar B, Kar HK, eds. Indian association of leprologist textbook of leprosy. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2016. p. 325-32
7. Rosita C, Adriaty D, Wahyuni R, Agusni I, Izumi S. Deteksi viabilitas *Mycobacterium leprae* pada biopsi kulit dan darah tepi. Majalah Dermatologi dan Venereologi Indonesia. 2011; 118-23.
8. Nurjanti L, Agusni I. Berbagai kemungkinan sumber penularan *Mycobacterium leprae*. Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK Unair. 2002; 14: 288-98.
9. Bratschi MW, Steinmann P, Wickeden A, Gillis PT. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: a systematic review. Lepr Rev. 2015; 86: 142-55.
10. Rees RJ, Young DB. Microbiology Leprosy. In: Hastings RC, Oromolla DV, editors. Microbiology essentials and applications. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 2014. p. 49-83.
11. Adi S. Imunologi Penyakit Kusta, dalam: Adi S, editor. Imunodermatologi Bagi Pemula, Sub Bagian Alergi & Penyakit Imunologi Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Bandung: FK Unpad. 2000; 63-7.
12. Bryceson A, Pfaltzgraff RE. *M. leprae*. In: Bryceson A, Pfaltzgraff RE, editors. Leprosy. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1990. p. 5-10.
13. Parosh WE. Clinical Immunology and Allergy. In: Champion RH, Buston JL, Ebling FJG, editors. Rook's Williamson Ebling Textbook of Dermatology. 9th ed. London: Blackwell Scientific Publication; 2016. p. 1215-21.
14. Sudhir S, Kannan S, Nagaraju B, Sengupta U, Gupte MD. Utility of serodiagnostic test for leprosy: a study in endemic population in South India. Lepr Rev. 2004; 75: 266-73.
15. Matsuoka M, Zhang L, Budiawan T, Saeki, Izumi S.. Genotyping of *Mycobacterium leprae* on the basis of the polymorphism of TTC repeats for analysis of leprosy transmission. J Clin Microbiol. 2004; 42: 741-2.
16. Vissa VD, Brennan PJ. The genome of *Mycobacterium leprae*: a minimal *Mycobacterial* gene set. Genome Biol. 2001; 2: 15-6.
17. Martinez TS, Figuera MM, Costa AV, Goncalves MA, Goulart LR, Goulart IM. Oral mucosa as a source of *Mycobacterium leprae* infection and transmission, and implication of bacterial DNA detection and the immunological status. Clin Microbiol Infect. 2011; 17: 1653-8.
18. Naves M, Ribeiro FA, Patrocinio LG, Fleury RN, Goulart IM. Bacterial load in the nose and its correlation to the immune response in leprosy patient. Lepr Rev. 2004; 84: 89-9.
19. Silva CA, Danelishvili L, McNamara M, et al. Interaction of *Mycobacterium leprae* with human airway epithelial cells: adherence, entry, survival, and identification of potential adhesins by surface proteome analysis. Infect Immun. 2013; 81: 2645-59.
20. Masaki T, McGlinchey A, Cholewa-Waclaw J, Qu J, Tomlinson SR, Rambukkana A. Innate immune response precedes *Mycobacterium leprae* induced reprogramming of adult schwann cells. Cell Reprogramming 2014; 16: 9-17.

21. Araujo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IMB. Molecular evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the role of asymptomatic carriers in the persistence leprosy. J Clin Infect Dis. 2016; 63: 1412-20.
22. Araujo S, Lobato J, Reis EM, et al. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. Memorial do Instituto Oswaldo Cruz. 2012; 107(suppl 1): 55-9.
23. Sharma R, Singh P, Loughry WJ, et al. Zoonotic leprosy in the Southeastern United States. Emerg Infect Dis. 2015; 21: 2127-34.
24. Cardona CN, Beltran JC, Ortiz BA, Vissa V. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in nine banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) from the Andean region of Colombia. Lepr Rev. 2009; 80: 424-31.
25. Clark BM, Murray CK, Horvarth LL, et al. Case control study of armadillo contact and Hansen's disease. Am J Trop Med Hyg. 2008; 78: 962-7.
26. Dets PD, Alves BL, Grip CG, et al. Contact with armadillos increases the risk of leprosy in Brazil: A case control study. Ind J Derm and Lepr. 2008; 74: 338-42.
27. Dets PD, Faria LV, Goncalves VC, et al. Epidemiological features of the leprosy transmission in relation to armadillo exposure. Hansenol Int. 2003; 28: 138-44.
28. Storrs, Meyers WM, Walsh GP, Binford CH. Animal models for multibacillary leprosy. The inauguration of China Leprosy. 2005; 2: 26-8.
29. Truman R, Fine PE. Environmental sources of *Mycobacterium leprae*: issues and evidence. Lepr Rev. 2010; 81(2): 89-95.
30. Goulart IM, Goulart LR. Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease. Arch Dermatol. Res. 2008; 300(6): 269-290.
31. Valois EM, Campos FM, Ignotti E. Prevalence of *Mycobacterium leprae* in the environment: A review. Af J Micro Res. 2015; 9(40): 2103-10.
32. Lavania M, Katoch K, Katoch VM, Gupta AK, Chauhan DS, et al. Detection of viable *Mycobacterium leprae* in soil samples. Insight into possible sources of transmission of leprosy. Elsevier. 2008; 627-31.
33. Report of the International Leprosy Association Technical Forum. Paris Int J. Lepr. 2002; 70 (1 Suppl), S1-62.
34. Agusni I, Wahyuni R, Andriaty D, Iswahyudi, Prakoeswa CR. *Mycobacterium leprae* in daily water resources of inhabitants who live in leprosy endemic area of East Java. Ind J Trop and Infect Dis. 2010; 1(2): 65-8.
35. Kapoor S, Lavania M, Dubey A, Kashyap M. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA from soil samples by PCR targeting RLEP sequences. J Comm Dis. 2006; 38: 69-73.
36. Reis EM, Araujo S, Lobato J, et al. *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: 447-52.
37. Goulart IM, Bernardes Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Goncalves MA, Goulart LR. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. Clin Vaccine Immunol. 2008; 15: 101-5.
38. Naves MM, Ribeiro FA, Patrocinio LG, Patrocinio JA, Fleury RN, Goulart IM. Bacterial load in the nose and its correlation to the immune response in leprosy patients. Lepr Rev. 2013; 84: 85-91.
39. Girdhar BK. Skin to skin transmission of leprosy. Ind J Dermatol Venereol. 2005; 71(4): 223-5.
40. Khana N. Leprosy and pregnancy. In: Kumar B, Kar HK, eds. Indian association of leprologists textbook of leprosy. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2016. p. 313-24.
41. Satapathy J, Kar BR, Job CK. Presence of *Mycobacterium leprae* in epidermal cells of lepromatous skin and its significance. Ind J Dermatol Venereol. 2005; 71(2): 14-6.
42. Goulart IM, Cardoso AM, Santos MS, Goncalves MA, Pereira JE, Goulart LR. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin lesions of leprosy patients by PCR may be affected by amplicon size. Arch Dermatol Res. 2007; 299: 267-71.
43. Girdhar A, Mishra B, Ravinder K, Lavania, Ashok K. Bagga, et al. Leprosy in infants two report cases. Int J Lepr 1988; 57(2): 472-5.
44. Brubaker ML, Meyers WM, Bourland. Leprosy in children one year of age and under. Int J Lepr. 1985; 57(2): 582-8.

45. Goulart IM, Araujo S, Botelho A, Paiva PH, Goulart LR. Asymptomatic leprosy infection among blood donors may predict disease development and suggests a potential mode of transmission. *J Clin Mic.* 2015; 53(10): 3345-8.
46. Modi K, Mancini M, Joyce MP. Lepromatous leprosy in a heart transplant recipient. *Am J of Transp.* 2003; 3: 1600-3.
47. Shih HC, Hung TW, Lian JD, Tsao SM, Hsieh NK, et al. Leprosy in a renal transplant recipient: A case report and Literature Review. *J Dermatol.* 2005; 32: 661-6.
48. Trindade MA, Palermo ML, Pagliari C, Valente N, Naafs B. Leprosy in transplant recipients: report of a case after liver transplantation and review of the literature. *Transl Inf Dis.* 2010; 1-7.
49. Ozturk Z, Tatliparmak A. Leprosy treatment during pregnancy and breastfeeding: A case report and brief review of literature. *Dermatol Ther.* 2017; 30(1): 12-9.