

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO*  
(NLR) DENGAN KEJADIAN *ERYTHEMA NODOSUM*  
*LEPROSUM* (ENL) PADA PASIEN KUSTA**



**RIZA R LAZUARDY**

**04011281924139**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO*  
(NLR) DENGAN KEJADIAN *ERYTHEMA NODOSUM*  
*LEPROSUM* (ENL) PADA PASIEN KUSTA**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



**RIZA R LAZUARDY**

**04011281924139**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

## HALAMAN PENGESAHAN

# HUBUNGAN *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DENGAN KEJADIAN *ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM* (ENL) PADA PASIEN KUSTA

## LAPORAN AKHIR SKRIPSI

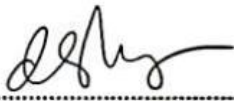
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh  
gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

**Riza R Lazuardy**  
Palembang, 20 Desember 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I  
**dr. Desi Oktariana, M.Biomed**  
NIP. 199010132015042004



---

Pembimbing II  
**dr. Phey Liana, SP.PK**  
NIP. 198108032006042001



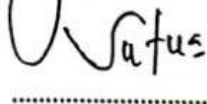
---

Penguji I  
**dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes**  
NIP. 197210121999031005



---

Penguji II  
**dr. Soilia Fertilita, M.Imun**  
NIP. 198310082015042002



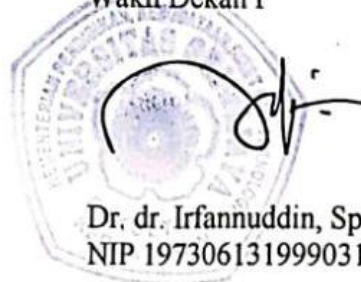
---

Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes  
NIP 197802272010122001

Mengetahui  
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp. KO., M.PD. Ked  
NIP 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Hubungan Kejadian Anemia dengan Pemberian Multidrug Therapy pada Pasien Kusta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada Tanggal 20 Desember 2022.

Palembang, 20 Desember 2022

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

**dr. Desi Oktariana, M.Biomed**

NIP. 199010132015042004



Pembimbing II

**dr. Phey Liana, SP.PK**

NIP. 198108032006042001



Penguji I

**dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes**

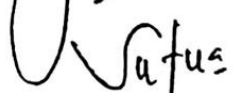
NIP. 197210121999031005



Penguji II

**dr. Soilia Fertilita, M.Imun**

NIP. 198310082015042002

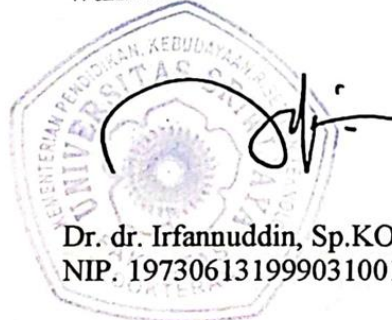


Koordinator Program Studi Pendidikan  
Dokter



dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,  
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Riza R Lazuardy

NIM : 04011281924139

Judul : Hubungan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Kejadian  
*Erythema Nodosum Leprosum* (ENL) pada Pasien Kusta

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/ plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 13 Desember 2022



Riza R Lazuardy

## ABSTRAK

### HUBUNGAN *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DENGAN KEJADIAN *ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM* (ENL) PADA PASIEN KUSTA

(Riza R Lazuardy, 13 Desember 2022, 83 halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang :** *Erythema nodosum leprosum* (ENL) atau reaksi kusta tipe 2 merupakan sebuah reaksi eksaserbasi inflamasi akut sistemik yang dapat terjadi pada sekitar 30-50% pasien kusta. Reaksi kusta tersebut berisiko menyebabkan dampak hingga disabilitas permanen pada pasien kusta. Diagnosis ENL sejauh ini masih bergantung pada observasi klinis, sehingga rentan terjadi keterlambatan diagnosis. ENL merupakan sebuah kondisi inflamasi akut yang berhubungan erat dengan komponen imun seperti neutrofil, limfosit, dan monosit. Parameter imunologis seperti *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dapat dijadikan salah satu alternatif penanda dini ENL pada pasien kusta. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dengan kejadian *erythema nodosum leprosum* (ENL) pada pasien kusta.

**Metode :** Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Data penelitian yang digunakan adalah data rekam medis 87 pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode 1 Januari 2017 – 30 Juni 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

**Hasil :** Dari 87 pasien kusta didapatkan sebanyak 28 pasien (32,2%) mengalami ENL. Nilai median NLR yang didapatkan dari seluruh sampel adalah 3,55 dengan nilai *cut-off point* NLR dengan ENL 3,3. Pada analisis bivariat ditemukan hubungan yang signifikan antara NLR dan kejadian ENL pada pasien kusta ( $P\text{-value} = 0,001$ ) dengan nilai  $PR = 2,015$ .

**Kesimpulan :** *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dapat dipertimbangkan sebagai penanda awal *erythema nodosum leprosum* (ENL) pada pasien kusta yang dibuktikan dengan adanya hubungan yang bermakna pada analisis.

**Kata kunci :** *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR); *erythema nodosum leprosum* (ENL); kusta

## ABSTRACT

### THE ASSOCIATION BETWEEN NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND THE OCCURRENCE OF ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM (ENL) IN LEPROSY PATIENT

**Introduction :** Erythema nodosum leprosum (ENL) also known as type 2 leprosy reaction is a systemic acute inflammation reaction that is found in 30-50% of all leprosy patients. Leprosy patients with type 2 leprosy reaction is at risk of developing permanent damage or even disabilities. To this point, the diagnosis of ENL depends only on clinical observation and tends to be delayed. ENL is an acute inflammation reaction that is closely related to components of immune system such as neutrophils, lymphocytes, and monocytes. Immunologic parameters like neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) can be considered as an alternative for early marker for ENL in leprosy patients. This study aims to identify the association of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the occurrence of erythema nodosum leprosum (ENL) in leprosy patient.

**Method :** This study is an observational analytic with cross-sectional design that uses the data obtained from medical records of leprosy patient seen between January 2017 and June 2022. Inclusion and exclusion criteria is used to select the eligible patients for this study.

**Result :** Among a total of 87 leprosy patients in this study, 28 of them (32,2%) were reported with ENL. The median of NLR is 3,55 with the value of cut-off point for identifying ENL is 3,3. NLR and ENL showed a significant association with the P-value of 0,001. The prevalence ratio (PR) is 2,015.

**Conclusion :** Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) can be considered as an early biomarker for erythema nodosum leprosum (ENL) in leprosy patients which is proven by a significant association reported in this study.

**Keywords :** Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); erythema nodosum leprosum (ENL); leprosy

## RINGKASAN

### HUBUNGAN *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DENGAN KEJADIAN *ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM* (ENL) PADA PASIEN KUSTA

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 12 Desember 2022

Riza R Lazuardy; Dibimbing oleh dr. Desi Oktariana, M.Biomed dan dr. Phey Liana, Sp.PK

The Association Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and the Occurrence of Erythema Nodosum Leprosum (ENL) in Leprosy Patient.

xviii + 133 halaman + 13 tabel + 18 gambar + 7 lampiran

*Erythema nodosum leprosum* (ENL) merupakan sebuah reaksi eksaserbasi inflamasi akut yang berkaitan erat dengan komponen sistem imun seperti neutrofil, limfosit, dan monosit. Sejauh ini belum terdapat pemeriksaan yang dapat dijadikan standar baku emas dalam mendiagnosis ENL, observasi gejala klinis yang muncul masih merupakan cara diagnosis ENL yang paling digunakan. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) merupakan parameter imunologis yang memiliki potensi untuk mendeteksi ENL pada pasien kusta. Penelitian oleh Gomes, et al dan Tanojo, et al mendapatkan bahwa NLR memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik dalam mendeteksi ENL.

Penelitian ini merupakan sebuah penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Data yang digunakan adalah data rekam medik berupa 87 data rekam medik pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode 1 Januari 2017 – 30 Juni 2022 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Teknik pengumpulan data menggunakan *total sampling*, serta data yang telah terkumpul akan diolah dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik serta narasi untuk menginterpretasikannya.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 87 pasien kusta, sebanyak 28 pasien (32,2%) mengalami ENL. Didapatkan nilai median NLR 3,55 dengan nilai *cut-off point* NLR dengan ENL 3,3. Pada analisis bivariat ditemukan hubungan yang bermakna antara NLR dan kejadian ENL pada pasien kusta ( $P\text{-value} = 0,001$ ) dengan nilai  $PR = 2,015$ . Sedangkan analisis hubungan usia, jenis kelamin, serta jenis kusta dengan NLR tidak menunjukkan hasil yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kejadian ENL berpengaruh signifikan terhadap peningkatan NLR pasien kusta.

**Kata kunci:** *Erythema nodosum leprosum* (ENL), *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), kusta



## SUMMARY

### THE ASSOCIATION BETWEEN NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND THE OCCURRENCE OF ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM (ENL) IN LEPROSY PATIENT

Scientific Paper in the form of Skripsi, 12 December 2022

Riza R Lazuardy, supervised by dr. Desi Oktariana, M.Biomed and dr. Phey Liana, Sp.PK

Hubungan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Kejadian *Erythema Nodosum Leprosum* (ENL) pada Pasien Kusta

xviii + 133 pages, 13 tables + 18 pictures + 7 attachments

Erythema nodosum leprosum (ENL) is an acute exacerbation reaction of inflammation that is closely related to components of immune system such as neutrophils, lymphocytes, and monocytes. There is no gold standard yet for diagnosing ENL in leprosy patient, clinical observation is the most eligible way of diagnosing ENL. The discovery of a fast and easy to obtain laboratory parameter can be very beneficial for ENL detection and therapy in leprosy patients. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an immunologic parameter that holds a promising potential for ENL detection. Gomes, et al and Tanojo, et al reported that NLR has good sensitivity and specificity for diagnosing ENL.

This is an observational analytic cross-sectional study that used medical record data of 87 leprosy patients that is seen in RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang between January 2017 and June 2022. All the data were recorded using total sampling technique and is presented as tables and graphs after being analysed. Narration is also present to interpretate the results of the data analysis.

This study shows that among all 87 leprosy patients, 28 of them (32,2%) developed ENL. The median value of NLR found in this study is 3,55 with the cut-off point value 3,3. Bivariate analysis shows that there is a significant association between NLR and the occurrence of ENL in leprosy patient ( $p$ -value = 0,001). The PR value is 2,015. On the contrary, there is no significant association found on the analysis of the association of age, gender, and leprosy classification with the NLR of leprosy patient. In conclusion, the occurrence of ENL in leprosy patient significantly influence NLR value in leprosy patient.

**Keywords:** Erythema nodosum leprosum (ENL), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), leprosy

## KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena dengan rahmat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan proses penyusunan proposal usulan penelitian dengan judul “Hubungan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Kejadian *Erythema Nodosum Leprosum* (ENL) pada Pasien Kusta” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Selama proses penyusunan, ada banyak kendala serta rintangan yang tentunya tidak akan bisa saya lewatkan tanpa dukungan dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan seluruh rasa hormat dan kerendahan hati saya ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Yang terhormat dr. Desi Oktariana, M.Biomed dan dr. Phey Liana, Sp.PK selaku dosen pembimbing yang sangat luar biasa dan rela meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing saya dalam menyusun proposal usulan penelitian ini.
2. dr. Kemas Ya’kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes dan dr. Soilia Fertilita, M.Imun sebagai dosen penguji yang sudah sangat berjasa memberikan masukan, arahan, waktu luang serta kesempatan agar skripsi ini dapat menjadi lebih baik lagi.
3. Keluarga tercinta, Mama, Papa, dan Adek yang selalu mengasihi, mengayomi, mendoakan dan memberikan dukungan baik dari segi mental, rohani, maupun materi.
4. Sahabat-sahabat saya, Afkar, Irpan, Angel, Meita, Bintang, Irene, Nurin, Manda, Nada, Labai, dan Farhan yang tidak kenal lelah dalam memberi dukungan dan menjadi tempat bercerita.
5. Teman-teman sedari kecil saya, Naja, Miko, Aly, Toni, dan Isal yang telah meluangkan banyak waktunya untuk menemani dan membantu saya selama penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak keterbatasan dan kekurangan peneliti ini yang membuat penelitian ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat menerima dan terbuka akan kritik dan saran yang dapat membantu penulis lebih berkembang dan menjadi lebih baik lagi di masa depan. Peneliti berharap penelitian ini dapat memberikan manfaat yang maksimal kepada semua pihak yang membutuhkannya.

Palembang, 15 Desember 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Riza R Lazuardy', written in a cursive style.

Riza R Lazuardy

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Riza R Lazuardy

NIM : 04011281924139

Judul : Hubungan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan  
Kejadian *Erythema Nodosum Leprosum* (ENL) pada Pasien Kusta

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasi hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 15 Desember 2022



Riza R Lazuardy

NIM. 04011281924139

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>v</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>vi</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>vii</b>
<b>KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH.....</b>	<b>viii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Hipotesis .....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4

1.5.1	Manfaat Teoritis .....	4
1.5.2	Manfaat Praktis.....	4
<b>BAB II</b>	<b>TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1	Kusta.....	5
2.1.1	Definisi .....	5
2.1.2	Epidemiologi .....	5
2.1.3	Etiologi .....	6
2.1.4	Faktor Risiko dan Transmisi.....	7
2.1.5	Klasifikasi.....	8
2.1.6	Manifestasi Klinis.....	10
2.1.7	Patogenesis .....	17
2.1.8	Diagnosis .....	19
2.1.9	Reaksi Kusta.....	21
2.2	Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR).....	29
2.3	Hubungan NLR dengan <i>Erythema Nodosum Leprosum</i> (ENL).....	32
2.4	Kerangka Teori <sup>1,7,43,45,53,54</sup> .....	35
2.5	Kerangka Konsep .....	36
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>37</b>
3.1	Jenis Penelitian .....	37
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	37
3.3	Populasi dan Sampel.....	37
3.3.1	Populasi .....	37
3.3.2	Sampel .....	37
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	39
3.4	Variabel Penelitian .....	40

3.4.1	Variabel Bebas.....	40
3.4.2	Variabel Terikat.....	40
3.4.3	Variabel Perancu.....	40
3.5	Definisi Operasional.....	41
3.6	Rencana Pengumpulan Data.....	43
3.7	Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	43
3.7.1	Pengolahan Data.....	43
3.7.2	Analisis Data.....	43
3.8	Alur Kerja Penelitian.....	47
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>48</b>
4.1	Hasil Penelitian.....	48
4.1.1	Analisis Univariat.....	49
4.1.2	ROC Curve.....	51
4.1.3	Analisis Bivariat.....	53
4.1.4	Analisis Multivariat.....	56
4.2	Pembahasan.....	57
4.2.1	Karakteristik Umum.....	57
4.2.2	Hubungan Usia dengan NLR pada Pasien Kusta.....	63
4.2.3	Hubungan Jenis Kelamin dengan NLR pada Pasien Kusta.....	65
4.2.4	Hubungan Jenis Kusta dengan NLR pada Pasien Kusta.....	67
4.2.5	Hubungan NLR dengan Kejadian ENL pada Pasien Kusta.....	69
4.2.6	Keterbatasan Penelitian.....	72
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>73</b>
5.1	Kesimpulan.....	73
5.2	Saran.....	73

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>74</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>88</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>101</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Kusta oleh WHO. <sup>23</sup> .....	10
Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis ENL oleh Naafs, et al <sup>44</sup> .....	27
Tabel 2.3 Perbedaan Reaksi Kusta Tipe 1 dan 2.....	28
Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	41
Tabel 4.1 Karakteristik Pasien Kusta pada Penelitian .....	49
Tabel 4.2 Profil Hematologi Sampel pada Penelitian (Distribusi Normal) .....	51
Tabel 4.3 Profil Hematologi Sampel pada Penelitian (Distribusi Tidak Normal) 51	
Tabel 4.4 Hasil Analisis Hubungan Usia dengan NLR Pasien Kusta.....	53
Tabel 4.5 Hasil Analisis Hubungan Usia dengan NLR Pasien Kusta (Penggabungan Sel).....	54
Tabel 4.6 Hasil Analisis Hubungan Jenis Kelamin dengan NLR Pasien Kusta ...	54
Tabel 4.7 Hasil Analisis Hubungan Jenis Kusta dengan NLR Pasien Kusta.....	55
Tabel 4.8 Hasil Analisis Hubungan NLR dengan Kejadian ENL pada Pasien Kusta .....	56

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Mycobacterium leprae</i> , metode pewarnaan Shepard cold .....	7
Gambar 2.2 Klasifikasi Kusta berdasarkan Ridley-Jopling .....	9
Gambar 2.3 Lesi pada Pasien Kusta Tipe PB .....	11
Gambar 2.4 Lesi pada Kusta Tipe MB Berupa Makula dan <i>Patch</i> Eritematosa- Hiperpigmentasi .....	12
Gambar 2.5 Leproma pada Pasien Kusta Tipe MB .....	12
Gambar 2.6 <i>Patch</i> dan Makula Hipopigmentasi pada Kusta Tipe <i>Tuberculoid</i> <i>Leprosy</i> (TT) .....	13
Gambar 2.7 Kusta Tipe Borderline Tuberculoid (BT) .....	14
Gambar 2.8 Kusta Tipe Mid-borderline (BB) .....	15
Gambar 2.9 Lesi Infiltrat (leproma) pada Pasien Kusta Tipe LL .....	17
Gambar 2.10 Reaksi Kusta Tipe 1 atau <i>Reversal Reaction</i> .....	23
Gambar 2.11 Skema Patogenesis ENL .....	25
Gambar 2.12 Gejala Klasik ENL .....	26
Gambar 2.13 Respon Imun oleh Imunitas Bawaan (Neutrofil) dan Adaptif (Limfosit) Akibat Stress Suprafisiologis .....	29
Gambar 2.14 NLR-meter .....	32
Gambar 2.15 Kerangka Teori.....	35
Gambar 2.16 Kerangka Konsep .....	36
Gambar 3.1 Kurva ROC .....	45
Gambar 3.2 Kerangka Operasional .....	47

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pengolahan dan Analisis Data .....	88
Lampiran 2. Lembar Konsultasi Skripsi .....	96
Lampiran 3. Sertifikat Etik.....	97
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	98
Lampiran 5. Lembar Persetujuan Sidang Skripsi.....	99
Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Kemiripan Naskah .....	100

## DAFTAR SINGKATAN

AFB	: <i>Acid-fast bacilli</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
BB	: <i>Mid-borderline</i>
BI	: <i>Bacteriologic Index</i>
BL	: <i>Borderline lepromatous</i>
BT	: <i>Borderline tuberculoid</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ENL	: <i>Erythema Nodosum Leprosum</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LDN	: <i>Low-density neutrophil</i>
LL	: <i>Lepromatous leprosy</i>
MB	: <i>Multibacillary</i>
MDT	: <i>Multi-drug therapy</i>
NLR	: <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
PB	: <i>Paucibacillary</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PGL-1	: <i>Phenolic glycolipid-1</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SSS	: <i>Slit-skin smear</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosing Factor</i>
TT	: <i>Tuberculoid leprosy</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kusta atau penyakit Hansen adalah sebuah penyakit infeksi kronik granulomatosa akibat bakteri intrasitoplasmik yang menginfeksi terutama makrofag dan sel Schwann, yaitu *Mycobacterium leprae*.<sup>1-3</sup> Penyakit kusta masih endemis di lebih dari 140 negara. Pada tahun 2020 terdapat sebanyak 127.558 kasus kusta baru yang dilaporkan dimana Indonesia masih merupakan negara dengan jumlah kasus tertinggi ke-3 setelah Brazil dan India.<sup>4-6</sup> Gejala yang muncul juga bervariasi dan bergantung pada imunitas setiap pasien, namun sebagian besar mengenai kulit dan sistem saraf perifer. *World Health Organization* (WHO) membagi penyakit ini menjadi 2 tipe berdasarkan jumlah lesi pada kulit dan temuan *acid-fast bacilli* (AFB) pada pemeriksaan *skin smear*. Tipe *paucibacillary* (PB) digolongkan untuk pasien kusta dengan jumlah lesi 5 atau kurang dan tidak ditemukan basilus pada *skin smear*. Sedangkan pasien dengan lesi kulit lebih dari 5 dan ditemukan basilus pada *skin smear* digolongkan dalam tipe *multibacillary* (MB). Klasifikasi lain dilakukan dengan melihat temuan kutaneus, motorik, sensorik, dan histologis pasien dan membagi penyakit kusta menjadi tipe *indeterminate, tuberculoid, borderline, dan lepromatous*.<sup>1,7</sup>

Reaksi eksaserbasi inflamasi akut sistemik maupun terlokalisir yang disebut dengan reaksi kusta dapat terjadi pada sekitar 30-50% pasien kusta. Terbagi menjadi reaksi kusta tipe 1 yang disebabkan oleh peningkatan inflamasi lesi kulit terdahulu serta reaksi kusta tipe 2 atau *erythema nodosum leprosum* (ENL) yang ditandai dengan munculnya nodul eritema di seluruh tubuh.<sup>1,3</sup> ENL sering dijumpai pada pasien tipe *lepromatous leprosy* (LL) dan *borderline lepromatous* (BL) yang sedang menjalani terapi, namun dapat juga terjadi sebelum atau sesudah terapi *multi-drug therapy* (MDT).<sup>2,7</sup> Diagnosis dini dari episode reaksi kusta menjadi salah satu poin penting dalam penyembuhan pasien kusta dan mengurangi dampak permanennya. Pasien kusta dengan ENL berisiko mengalami dampak saraf

permanen sehingga dapat menyebabkan disabilitas fisik dan memengaruhi kualitas hidup, beban ekonomi dan sosial, hingga mortalitas pasien tersebut. Diagnosis ENL sejauh ini bergantung pada kemampuan dokter dalam mengenali gejala klinis yang muncul, namun ENL kerap terlambat terdiagnosis karena faktor kesiapan pelayanan kesehatan yang ada. Diperlukan tes yang dapat diandalkan dalam mendiagnosis dini reaksi kusta ini, namun belum terdapat biomarker efektif yang dapat digunakan dan dihubungkan dengan kejadian reaksi kusta baik tipe 1 maupun 2.<sup>1,7</sup>

*Erythema Nodosum Leprosum* (ENL) adalah kondisi inflamasi akut yang dimediasi oleh kompleks imun dan berhubungan erat dengan berbagai komponen sistem imun seperti neutrofil, limfosit, dan monosit. Kadar neutrofil perifer terutama *low-density neutrophil* (LDNs) diketahui meningkat pada keadaan ENL parah. Terdapat juga penelitian yang mengungkapkan bahwa pada transkriptom lesi ENL ditemukan adanya bukti gen yang terlibat dalam perekrutan neutrofil pada pasien ENL.<sup>7,8</sup> Neutrofil meningkat seiring dengan perjalanan penyakit inflamasi, sehingga *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dapat digunakan sebagai penanda respon inflamasi akut seperti ENL pada pasien kusta. Selain itu NLR menggunakan baik neutrofil maupun limfosit dalam perhitungannya, sehingga dinilai lebih stabil dibandingkan *absolute neutrophil count* dan *absolute lymphocyte count* saja karena NLR juga menggambarkan kadar limfosit rendah yang bisa menjadi penanda penurunan kesehatan dan stres fisiologis seseorang. Beberapa studi juga menyatakan penggunaan NLR sebagai penanda respon inflamasi pada berbagai kondisi inflamasi dan neoplastik seperti *ulcerative colitis* dan *hepatocellular carcinoma*.<sup>1,7,9</sup>

Beberapa penelitian telah membahas potensi NLR sebagai biomarker untuk mendeteksi kejadian reaksi kusta baik tipe 1 maupun tipe 2 pada pasien kusta. Penelitian yang dilakukan oleh Gomes, et al melaporkan nilai NLR yang lebih tinggi pada pasien reaksi kusta tipe 2 dibandingkan tipe 1 dan menyimpulkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai biomarker non-invasif sederhana yang cukup sensitif untuk digunakan dalam diagnosis reaksi kusta tipe 2.<sup>1</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Tanojo, et al melaporkan bahwa terdapat korelasi positif antara nilai NLR dan kejadian ENL.<sup>7</sup> Sejauh ini masih belum terdapat biomarker laboratorium standar

untuk mendeteksi kejadian ENL pada pasien kusta. NLR memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang relatif tinggi serta untuk digunakan sebagai biomarker ENL pada pasien.<sup>1,7</sup>

Diagnosis ENL sejauh ini masih bergantung pada gambaran klinis yang muncul saat terjadi reaksi dan cenderung terlambat diketahui. Penemuan biomarker yang dapat diperoleh dari pemeriksaan rutin seperti NLR dapat digunakan dalam mendeteksi dini ENL sebelum terjadi reaksi parah dan menghindari dampak terburuk yang dapat terjadi akibat reaksi kusta. Penelitian ini dirancang dan dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan NLR dengan kejadian ENL pada pasien kusta. Masih terdapat sedikit penelitian yang menghubungkan NLR dengan reaksi kusta tipe 2 atau ENL. Maka dari itu, lebih banyak penelitian mengenai hal tersebut perlu dilaksanakan untuk mengkonfirmasi hasil dari penelitian-penelitian sebelumnya. Se jauh pengetahuan penulis, penelitian ini adalah penelitian pertama yang menghubungkan nilai NLR dengan kejadian ENL pada pasien penyakit kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dengan kejadian *erythema nodosum leprosum* (ENL) pada pasien penyakit kusta?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dengan kejadian *erythema nodosum leprosum* (ENL) pada pasien penyakit kusta.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mendeskripsikan karakteristik usia, jenis kelamin, dan klasifikasi pasien kusta.
2. Mengetahui angka kejadian *erythema nodosum leprosum* (ENL) pada pasien penyakit kusta.

3. Mengetahui distribusi nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien penyakit kusta.
4. Mengetahui hubungan jenis kusta dengan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien penyakit kusta.
5. Mengetahui hubungan usia dengan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien penyakit kusta.
6. Mengetahui hubungan jenis kelamin *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien penyakit kusta.
7. Mengetahui *cut-off point* dari *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien penyakit kusta.
8. Menganalisis hubungan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dengan kejadian *erythema nodosum leprosum* (ENL) pada pasien penyakit kusta.

#### 1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dengan kejadian *erythema nodosum leprosum* (ENL) pada pasien penyakit kusta.

#### 1.5 Manfaat Penelitian

##### 1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menyediakan informasi ilmiah mengenai hubungan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dengan kejadian *erythema nodosum leprosum* (ENL) pada pasien penyakit kusta.

##### 1.5.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu diagnosis awal *erythema nodosum leprosum* (ENL) dan mencegah komplikasi atau disabilitas yang dapat terjadi.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai data awal penelitian mengenai hubungan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dan *erythema nodosum leprosum* (ENL) lebih lanjut.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Gomes LT, Morato-Conceição YT, Gambati AVM, Maciel-Pereira CM, Fontes CJF. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with leprosy reactions. *Heliyon* [Internet]. 2020; 6(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083213/>
2. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: a great imitator. *Clin Dermatol* [Internet]. 2019;37(3):200–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178103/>
3. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015;28(1):80–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25567223/>
4. World Health Organization. Leprosy [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>
5. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: clinical aspects and diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020;83(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32229279/>
6. Fischer M. Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2017;15(8):801–27.
7. Tanojo N, Damayanti, Utomo B, Ervianti E, Murtiastutik D, Prakoeswa CRS, et al. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of erythema nodosum leprosum: a retrospective study. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. 2022;7(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35324586/>

8. SchmitzID V, ssica Brandão dos SantosID J. COVID-19, leprosy, and neutrophils. 2021;
9. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641–7.
10. Franco-Paredes C, Rodriguez-Morales AJ. Unsolved matters in leprosy: a descriptive review and call for further research. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2016;15(1):1–10. Available from: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-016-0149-x>
11. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the immunology and genetics of leprosy. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32373110/>
12. Vora R v, Pilani AP, Jivani N, Kota RK. Leprosy mimicking psoriasis [Internet]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015. p. 1–2. Available from: [https://www.jcdr.net/article\\_fulltext.asp?id=6545](https://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?id=6545)
13. Santos VS, de Souza CDF, Martins-Filho PRS, Cuevas LE. Leprosy: why does it persist among us?. 2020;18(7):613–5.
14. Sarode G, Sarode S, Anand R, Patil S, Jafer M, Baeshen H, et al. Epidemiological aspects of leprosy. *Disease-a-Month*. 2020;66(7).
15. World Health Organization. Leprosy (Hansen’s disease) [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 11]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/leprosy-hansens-disease>
16. World Health Organization. Towards Zero Leprosy - Global Leprosy (Hansen’s disease) Strategy 2021-2030 [Internet]. 2021. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
17. Ditjen P2P Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Mari bersama hapuskan stigma dan diskriminasi kusta di masyarakat – p2p kemenkes ri

- [Internet]. 2022. Available from: <http://p2p.kemkes.go.id/mari-bersama-hapuskan-stigma-dan-diskriminasi-kusta-di-masyarakat/>
18. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan indonesia tahun 2020. 2021.
  19. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. an update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2013;104(7):554–63.
  20. Santacroce L, Prete R del, Charitos IA, Bottalico L. *Mycobacterium leprae*: a historical study on the origins of leprosy and its social stigma. *Infez Med*. 2021;4:623–32.
  21. Hambridge Id T, Lak S, Chandran Id N, Geluk A, Saundersonid P, Richardusid JH. *Mycobacterium leprae* transmission characteristics during the declining stages of leprosy incidence: A systematic review. 2021;
  22. Ploemacher T, Faber WR, Menke H, Rutten V, Pieters T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(4):1–27.
  23. Cachia M, Dimech A, Betts A, Azzopardi CM, Boffa MJ. Leprosy in Malta: Not to be Forgotten [Internet]. *Malta Medical Journal*. 2021. p. 107–15. Available from: <https://www.mmsjournals.org/index.php/mmj/article/view/355/1166>
  24. Laza CO, Codreanu M. Ultimate leprosy in europe. *global journal of otolaryngology*. 2018;14(2).
  25. Alemu Belachew W, Naafs B. Position Statement: LEPROSY: Diagnosis, treatment and follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019;33(7):1205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945360/>

26. Martin RD, Gomez IF, Spies LA. Burden of leprosy. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2017;13(8):538–45.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Disease | Hansen’s Disease (Leprosy) | CDC [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/leprosy/health-care-workers/clinical-diseases.html>
28. de Sousa JR, Sotto MN, Quaresma JAS. Leprosy As a Complex Infection: breakdown of the th1 and th2 immune paradigm in the immunopathogenesis of the disease. *Front Immunol*. 2017;8:1635.
29. Froes LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *An Bras Dermatol*. 2022 ;97(3):338–47.
30. Weiss DI, Do TH, De BJ, Silva A, Teles RMB, Andrade PR, et al. Adaptive immune response in leprosy. 2020.
31. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. an update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2013 Sep;104(7):554–63.
32. Barbosa de Lima Fonseca A, do Vale Simon M, Anselmo Cazzaniga R, Rodrigues de Moura T, Pacheco de Almeida R, Duthie MS, et al. The Influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy.
33. Nath I. Immunopathogenesis of Leprosy: A Model for T Cell Anergy [Internet]. *European Medical Journal*. 2016. p. 95–101. Available from: <https://www.emjreviews.com/dermatology/article/immunopathogenesis-of-leprosy-a-model-for-t-cell-anergy/>
34. Akpolat ND, Akkus A, Kaynak E. An Update on the Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Leprosy. *Hansen’s Disease - The Forgotten and Neglected Disease [Internet]*. 2018; Available from: undefined/state.item.id

35. Andrew K, Kadala M. Leprosy: a review of history, clinical presentation and treatments [Internet]. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*. 2020. p. 88–94. Available from: <http://www.sci epub.com/AJIDM/abstract/12215>
36. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect*. 2015;45(9):383–93.
37. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2013;79(6). Available from: [www.ijdv1.com](http://www.ijdv1.com)
38. World Health Organization. Leprosy/Hansen disease: management of reactions and prevention of disabilities technical guidance. 2014; Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
39. Bilik L, Demir B, Cicek D. Leprosy reactions. hansen's disease - the forgotten and neglected disease [Internet]. 2017; Available from: [undefined/state.item.id](http://www.ijdv1.com)
40. Naafs B, van Hees CLM. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). *Clin Dermatol*. 2016;34(1):37–50.
41. Iskandar F, Arif M, Agusni I. lymphocyte response to mycobacterium leprae antigens in reversal reaction state of leprosy. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease* [Internet]. 2015;5(4):96–9. Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/IJTID/article/view/2007>
42. Schmitz V, Tavares IF, Pignataro P, de Miranda Machado A, dos Santos Pacheco F, dos Santos JB, et al. Neutrophils in leprosy. *front immunol* [Internet]. 2019;10(MAR). Available from: [/pmc/articles/PMC6436181/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3436181/)
43. Indah MS, Karmila IGAAD. Immunopathogenesis of erythema nodosum leprosum. *Intisari Sains Medis* [Internet]. 2021;12(3):969–73. Available from: <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/view/1134>

44. Bhat R, Vaidya T. What is New in the Pathogenesis and Management of Erythema Nodosum Leprosum. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2020;11(4):482. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32832433/>
45. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DNJ. A systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8(MAR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348555/>
46. Singal A. Current concepts and challenges in the management of erythema nodosum leprosum. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2020;11(4):479. Available from: [/pmc/articles/PMC7413424/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32832433/)
47. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with covid-19. *J Infect* [Internet]. 2020;81(1):e6–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283162/>
48. Bedel C, Korkut M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and covid-19. *Shock* [Internet]. 2021;56(5):874. Available from: [/pmc/articles/PMC8518205/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32832433/)
49. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(7):474–88.
50. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408994/>
51. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, Ammer T, Rauh M, Woelfle J, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(2):296–301.

52. Bedel C, Korkut M, Armağan HH. NLR, d-NLR and PLR can be affected by many factors. *Int Immunopharmacol*. 2021;90.
53. Sahu S, Sharma K, Sharma M, Narang T, Dogra S, Minz RW, et al. Neutrophil NETworking in ENL: potential as a putative biomarker: future insights. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:1086.
54. Gobena E. The immunopathology of erythema nodosum leprosum | Infolep [Internet]. London School of Hygiene & Tropical Medicine. 2016. Available from: <https://www.leprosy-information.org/resource/immunopathology-erythema-nodosum-leprosum>
55. Schmitz V, dos Santos JB. COVID-19, leprosy, and neutrophils. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021;15(1):e0009019. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009019>
56. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. 1990.
57. Masturoh I, Anggita T. N. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. 2018.
58. World Health Organization. Adolescence: a period needing special attention - recognizing adolescence [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/adolescent/second-decade/section2/page1/recognizing-adolescence.html>
59. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Adv Soc Sci Res J* [Internet]. 2017;4(6). Available from: <https://journals.scholarpublishing.org/index.php/ASSRJ/article/view/2924>
60. Short SE, Yang YC, Jenkins TM. Sex, gender, genetics, and health. *Am J Public Health*. 2013;103:93–101.
61. Ferraris VA. Commentary: Should we rely on receiver operating characteristic curves? From submarines to medical tests, the answer is a definite maybe! *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157:2354–5.

62. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/308/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kusta [Internet]. 2019. Available from: <https://dinkes.jatimprov.go.id/userfile/dokumen/Kepmenkes%20Th%202019%20Nomor%20308%20tentang%20PNPK%20Kusta.pdf>
63. Arunraghav P, Herakal K. Leprosy in elderly and children among new cases – a 3-year retrospective study. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2021;12(2):294–7. Available from: [https://journals.lww.com/idoj/Fulltext/2021/12020/Leprosy\\_in\\_Elderly\\_and\\_Children\\_among\\_New\\_Cases\\_\\_12.aspx](https://journals.lww.com/idoj/Fulltext/2021/12020/Leprosy_in_Elderly_and_Children_among_New_Cases__12.aspx)
64. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis* [Internet]. 2006;193(3):346–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388481/>
65. McElhaney JE, Effros RB. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2009;21(4):418–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19570667/>
66. Tanojo N, Damayanti D, Utomo B, Ervianti E, Murtiastutik D, Prakoeswa CRS, et al. The demography, clinical characteristics, and white blood analysis of leprosy reactions in multibacillary leprosy: a retrospective study. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* [Internet]. 2021;33(3):187–93. Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/BIKK/article/view/29194>
67. Oktariana D, Argentina F, Hafy Z, Salim EM, Kurniati N, Rahadiyanto KY, et al. Association of –819 t/c il-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to leprosy in south sumatera indonesia. *Lepr Rev* [Internet]. 2021;92(2):162–9. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/353240580\\_Association\\_of\\_-](https://www.researchgate.net/publication/353240580_Association_of_-)



819\_TC\_IL-

10\_gene\_promoter\_polymorphisms\_with\_susceptibility\_to\_leprosy\_in\_South\_Sumatera\_Indonesia

68. Martins RJ, Carloni MEOG, Moimaz SAS, Garbin CAS, Garbin AJÍ. Sociodemographic and epidemiological profile of leprosy patients in an endemic region in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2016;49(6):777–80. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/tv8tSwpKVfrNfZFc6xpkCCB/?lang=en>
69. Faktor Yang Berhubungan Dengan Penderita Kusta G, Manyullei S, Alif Utama D, Bintara Birawida Bagian Kesehatan Lingkungan FKM Unhas A. Gambaran faktor yang berhubungan dengan penderita kusta di kecamatan tamalate kota makassar. *archive of community health* [Internet]. 2012;1(1):10–7. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/ach/article/view/8720>
70. Muntasir M, Salju E v, Rulianti LP. Studi faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian penyakit kusta pada wilayah kerja puskesmas bakunase kota kupang tahun 2017. *Jurnal info kesehatan* [Internet]. 2018;16(2):197–213. Available from: <https://jurnal.poltekeskupang.ac.id/index.php/infokes/article/view/223>
71. Rosita C, Prakoeswa S, Lubis RS, Anum Q, Argentina F, Menaldi SL, et al. Epidemiology of leprosy in indonesia: a retrospective study. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* [Internet]. 2022;34(1):29–35. Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/BIKK/article/view/32538>
72. Rusmawardiana, Argentina F, Sari IW. Epidemiology of leprosy in childhood: a retrospective study. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research* [Internet]. 2021;5(5):484–92. Available from: <https://www.bioscmed.com/index.php/bsm/article/view/309>

73. Nhamoyebonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis* [Internet]. 2014;209 Suppl 3(SUPPL. 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966189/>
74. Medika M, Kedokteran J, Kesehatan D, Kodrati A, Salim EM, Hafy Z. Comparison of serum interleukin 10 levels between leprosy and non-leprosy population. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* [Internet]. 2021;21(1):39–44. Available from: <https://journal.umy.ac.id/index.php/mm/article/view/6514>
75. Tarique M, Naz H, Saini C, Suhail M, Shankar H, Khanna N, et al. Association of IL-10 gene polymorphism with il-10 secretion by cd4 and t regulatory cells in human leprosy. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849660/>
76. Oktariana D, Argentina F, Hafy Z, Salim EM, Kurniati N, Ya'kub R K. Distribution of -819 interleukin-10 promoter gene polymorphisms among leprosy patients. *Majalah Kedokteran Sriwijaya* [Internet]. 2021;53(1). Available from: <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/mks/article/view/10526>
77. Teixeira CSS, Pescarini JM, Alves FJO, Nery JS, Sanchez MN, Teles C, et al. Incidence of and factors associated with leprosy among household contacts of patients with leprosy in brazil. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2020;156(6):640–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293649/>
78. Nabila AQ, Nurainiwati SA, Handaja D. Profil penderita penyakit kusta di rumah sakit kusta kediri periode januari 2010 sampai desember 2010. *Saintika Medika* [Internet]. 2012;8(2). Available from: <https://ejournal.umm.ac.id/index.php/sainmed/article/view/4106>
79. Fonseca AB de L, Simon M do V, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune

- responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2017;6(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5292790/](#)
80. Fransisca C, Zulkarnain I, Ervianti E, Damayanti D, Sari M, Budiono B, et al. A retrospective study: epidemiology, onset, and duration of erythema nodosum leprosum in Surabaya, Indonesia. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* [Internet]. 2021;33(1):8–12. Available from: <https://ejournal.unair.ac.id/BIKK/article/view/22658>
  81. Voorend CGN, Post EB. A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013;7(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24098819/>
  82. Gunawan ATS, Argentina F, Subandrate S. Hubungan faktor risiko dengan kejadian erythema nodosum leprosum (enl) di rsup dr mohammad hoesin palembang. *Majalah Kedokteran Sriwijaya* [Internet]. 2019;51(2):53–62. Available from: <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/mks/article/view/8531>
  83. Quyum F. Leprosy Reactions: Frequency and Risk Factors. *Clinical Dermatology & Therapy*. 2016;3(1):1–3.
  84. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2015;29(6):437–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25277347/>
  85. Lubis B, Hasby AY, Putra AO, Yanni GN, Amelia P. Hubungan neutrophil – lymphocyte ratio (nlr) terhadap mortalitas pasien sepsis di unit perawatan intensif rsup haji adam malik pada tahun 2018. 2021; Available from: <https://dupakdosen.usu.ac.id/handle/123456789/4289>

86. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between inflammaging and immunosenescence during ageing. *Cells* [Internet]. 2022;11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35159168/>
87. Putra PM, Assagaf A, Isa M. Comparison of inflammation parameters in the elderly and adults to the outcomes of confirmed covid-19 patients. *Berkala Kedokteran* [Internet]. 2022;18(2):145–60. Available from: <https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/jbk/article/view/14481>
88. Salam N, Rane S, Das R, Faulkner M, Gund R, Kandpal U, et al. T cell ageing: effects of age on development, survival & function. *Indian J Med Res* [Internet]. 2013;138(5):595. Available from: </pmc/articles/PMC3928693/>
89. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2019;19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132989/>
90. Majnarić LT, Guljaš S, Bosnić Z, Šerić V, Wittlinger T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a cardiovascular risk marker may be less efficient in women than in men. *Biomolecules* 2021, Vol 11, Page 528 [Internet]. 2021;11(4):528. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/4/528/htm>
91. Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, Cavaillon JM, et al. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age (Omaha)* [Internet]. 2012;34(2):415. Available from: </pmc/articles/PMC3312621/>
92. Abildgaard J, Tingstedt J, Zhao Y, Hartling HJ, Pedersen AT, Lindegaard B, et al. Increased systemic inflammation and altered distribution of T-cell subsets in postmenopausal women. *PLoS One* [Internet].

- 2020;15(6):e0235174. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0235174>
93. Kweon OJ, Lee MK, Kim HJ, Chung JW, Choi SH, Kim HR. Neutropenia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in a healthy Korean population: race and sex should be considered. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2016;38(3):308–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27018397/>
  94. Moosazadeh M, Maleki I, Alizadeh-Navaei R, Kheradmand M, Hedayatizadeh-Omran A, Shamshirian A, et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. *Caspian J Intern Med* [Internet]. 2019;10(3):320–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558995/>
  95. Elkammash A, Sobhy M, Zaki A, Ayad S, Kanaana S, Fadul M, et al. Effect of Sex on Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Coronary Flow in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiol Res* [Internet]. 2022;13(1):44–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35211222/>
  96. Rathod KS, Kapil V, Velmurugan S, Khambata RS, Siddique U, Khan S, et al. Accelerated resolution of inflammation underlies sex differences in inflammatory responses in humans. *J Clin Invest* [Internet]. 2017;127(1):169–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893465/>
  97. Dai R, Cowan C, Heid B, Khan D, Liang Z, Pham CTN, et al. Neutrophils and neutrophil serine proteases are increased in the spleens of estrogen-treated C57BL/6 mice and several strains of spontaneous lupus-prone mice. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28192517/>
  98. Meng X, Chang Q, Liu Y, Chen L, Wei G, Yang J, et al. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference

- intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2018;32(2). Available from: [/pmc/articles/PMC6817185/](#)
99. Gagliano-Jucá T, Pencina KM, Guo W, Li Z, Huang G, Basaria S, et al. Differential effects of testosterone on circulating neutrophils, monocytes, and platelets in men: Findings from two trials. *Andrology* [Internet]. 2020;8(5):1324–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485095/>
100. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. *Front Immunol*. 2020;11:567.
101. Bobosha K, Wilson L, van Meijgaarden KE, Bekele Y, Zewdie M, van der Ploeg- van Schip JJ, et al. T-cell regulation in lepromatous leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014;8(4):2773. Available from: [/pmc/articles/PMC3983090/](#)