

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leptospirosis

2.1.1 Definisi

Leptospirosis adalah suatu penyakit zoonosis yang disebabkan oleh patogen *spirochaeta*, genus *Leptospira*. *Spirochaeta* ini pertama kali diisolasi di Jepang oleh Inada setelah sebelumnya digambarkan oleh Adolf Weil tahun 1886. Weil menemukan bahwa penyakit ini menyerang manusia dengan gejala demam, ikterus, pembesaran hati dan limpa, serta kerusakan ginjal.^{6,12}

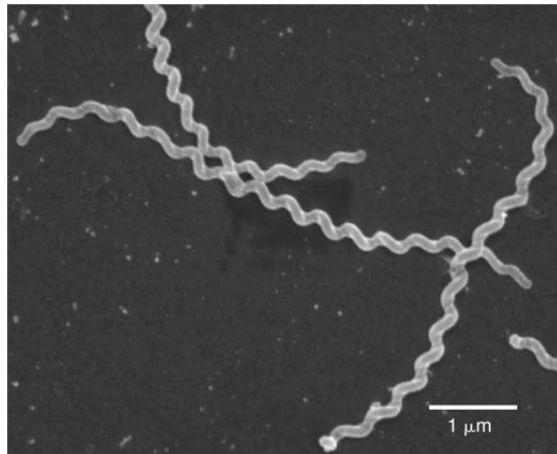
Di Indonesia, gambaran klinis leptospirosis dilaporkan pertama kali oleh Van der Scheer di Jakarta pada tahun 1892, sedang isolasinya dilakukan oleh Vervoot pada tahun 1922. Penyakit ini disebut juga sebagai *Weil disease*, *Canicola fever*, *Hemorrhagic jaundice*, *Mud fever*, atau *Swineherd disease*.⁶

2.1.2 Etiologi

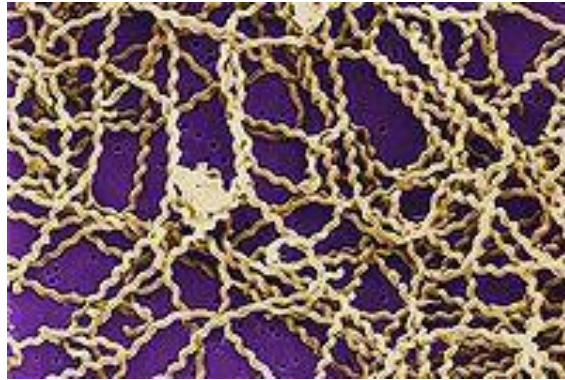
Leptospira yang termasuk dalam ordo *Spirochaeta*, dapat menyebabkan penyakit infeksius yang disebut leptospirosis. *Leptospira* merupakan organisme fleksibel, tipis, berlilit padat, dengan panjang 5-15

μm , disertai spiral halus yang lebarnya 0,1-0,2 μm . Salah satu ujung bakteri ini seringkali bengkok dan membentuk kait.^{9,12,13}

Leptospira memiliki ciri umum yang membedakannya dengan bakteri lainnya. Sel bakteri ini dibungkus oleh membran luar yang terdiri dari 3-5 lapis. Di bawah membran luar, terdapat lapisan peptidoglikan yang fleksibel dan helikal, serta membran sitoplasma. Ciri khas *Spirochaeta* ini adalah lokasi flagelnya, yang terletak diantara membran luar dan lapisan peptidoglikan. Flagela ini disebut flagela periplasmik. *Leptospira* memiliki dua flagel periplasmik, masing-masing berpangkal pada setiap ujung sel. Kuman ini bergerak aktif, paling baik dilihat dengan menggunakan mikroskop lapangan gelap.^{9,12}



Gambar 1. *Leptospira interrogans*



Gambar 2. Bakteri *Leptospira sp.* menggunakan mikroskop elektron tipe *scanning*

Leptospira merupakan *Spirochaeta* yang paling mudah dibiakkan, tumbuh paling baik pada keadaan aerob pada suhu 28-30°C dan pada pH 7,4. Media yang bisa digunakan adalah media semisolid yang kaya protein, misalnya media *Fletch* atau *Stuart*. Lingkungan yang sesuai untuk hidup *leptospira* adalah lingkungan lembab seperti kondisi pada daerah tropis.^{9,12}

Berdasarkan spesifisitas biokimia dan serologi, *Leptospira sp.* dibagi menjadi *Leptospira interrogans* yang merupakan spesies yang patogen dan *Leptospira biflexa* yang bersifat tidak patogen (saprofit). Sampai saat ini telah diidentifikasi lebih dari 200 serotipe pada *L.interrogans*. Serotipe yang paling besar prevalensinya adalah *canicola*, *grippotyphosa*, *hardjo*, *icterohaemorrhagiae*, dan *pomona*.^{2,12}

Tabel 2. Beberapa serogrup dan serovar *L. Interrogans*

| Serogrup | Serovar |
|----------------------------|---|
| <i>Icterohaemorrhagiae</i> | <i>Icterohaemorrhagiae, Copenhageni , Lai, Zimbabwe</i> |
| <i>Hebdomadis</i> | <i>Hebdomadi s, Jules, Krematos</i> |
| <i>Autumnalis</i> | <i>Autumnalis , Fortbragg, Bim, Weerasinghe</i> |
| <i>Pyrogenes</i> | <i>Pyrogenes</i> |
| <i>Bataviae</i> | <i>Bataviae</i> |
| <i>Grippotyphosa</i> | <i>Grippotyphosa , Ccanalzoneae, Ratnapura</i> |
| <i>Canicola</i> | <i>Canicola</i> |
| <i>Australis</i> | <i>Australis, Bratislava , Lord</i> |
| <i>Pomona</i> | <i>Pomona</i> |
| <i>Javanica</i> | <i>Javanica</i> |
| <i>Sejroe</i> | <i>Sejroe, Saxcoebing, Hardjo</i> |
| <i>Panama</i> | <i>Panama, Mangus</i> |
| <i>Cynopteri</i> | <i>Cynopteri</i> |
| <i>Djasiman</i> | <i>Djasiman</i> |
| <i>Sarmin</i> | <i>Sarmin</i> |
| <i>Mini</i> | <i>Mini, Georgia</i> |
| <i>Tarassovi</i> | <i>Tarassovi</i> |
| <i>Ballum</i> | <i>Ballum , Aroborea</i> |
| <i>Celledoni</i> | <i>Celledoni</i> |
| <i>Louisiana</i> | <i>Louisiana , Lanka</i> |
| <i>Ranarum</i> | <i>Ranarum</i> |
| <i>Manhao</i> | <i>Manhao</i> |

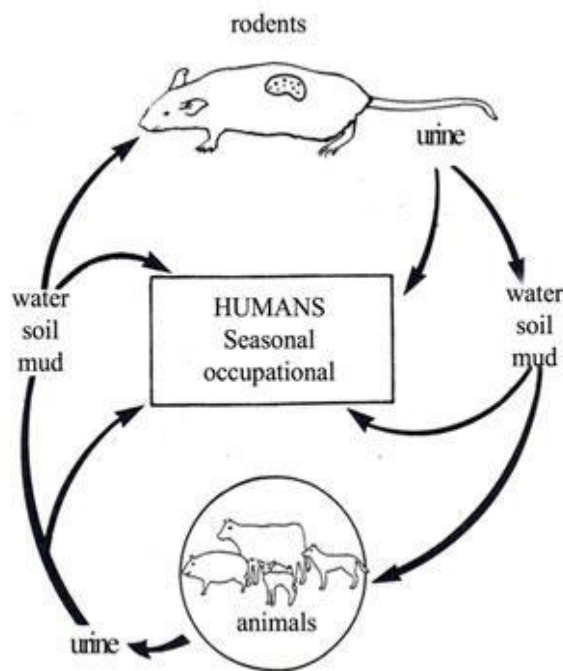
Sumber : Levett (2001)

2.1.3 Epidemiologi

Leptospirosis merupakan zoonosis dengan distribusi luas di seluruh dunia, terutama pada wilayah dengan iklim tropis dan subtropis. Angka kejadian leptospirosis di seluruh dunia belum diketahui secara pasti. Di daerah dengan kejadian luar biasa leptospirosis ataupun pada daerah yang memiliki faktor risiko tinggi terpapar leptospirosis, angka kejadian leptospirosis dapat mencapai lebih dari 100 per 100.000 per tahun. Di daerah tropis dengan kelembaban tinggi angka kejadian leptospirosis berkisar antara 10-100 per 100.000 sedangkan di daerah subtropis angka kejadian berkisar antara 0,1-1 per 100.000 per tahun. *Case fatality rate* (CFR) leptospirosis di beberapa bagian dunia dilaporkan berkisar antara <5% - 30%. Angka ini memang tidak terlalu reliabel mengingat masih banyak daerah di dunia yang angka kejadian leptospirosisnya tidak terdokumentasi dengan baik. Selain itu masih banyak kasus leptospirosis ringan belum didiagnosis secara tepat.¹

Hewan terpenting dalam penularan leptospirosis adalah jenis binatang pengerat, terutama tikus. Bakteri leptospira khususnya spesies *L. Ichterro haemorrhagiae* banyak menyerang tikus besar seperti tikus wirok (*Rattus norvegicus*) dan tikus rumah (*Rattus diardii*). Sedangkan hewan peliharaan seperti kucing, anjing, kelinci, kambing, sapi, kerbau, dan babi dapat menjadi hospes perantara dalam penularan leptospirosis.^{3,14} Transmisi bakteri leptospira ke manusia dapat terjadi karena ada kontak dengan air atau tanah yang tercemar urin hewan yang mengandung

leptospira. Selain itu penularan bisa juga terjadi karena manusia mengkonsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi dengan bakteri *leptospira*.³



Gambar 3. Siklus penularan leptospirosis

Faktor lingkungan memiliki peranan penting dalam proses penularan leptospirosis. Faktor lingkungan tersebut meliputi lingkungan fisik, biologik, dan sosial. Salah satu pengaruh lingkungan sosial adalah mengenai jenis pekerjaan. Jenis pekerjaan yang berisiko terjangkit leptospirosis antara lain: petani, dokter hewan, pekerja pemotong hewan, pekerja pengontrol tikus, tukang sampah, pekerja selokan, buruh tambang,

tentara, pembersih *septic tank* dan pekerjaan yang selalu kontak dengan binatang. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Agus (2008) di Kabupaten Demak menunjukkan beberapa faktor risiko kejadian leptospirosis yaitu pekerjaan yang melibatkan kontak tubuh dengan air (OR=17,36; $p:0,001$), keberadaan sampah di dalam rumah (OR=7,76; $p:0,008$), keberadaan tikus di dalam dan sekitar rumah (OR=10,34; $p:0,004$), kebiasaan tidak memakai alas kaki (OR=24,04; $p:0,001$), kebiasaan mandi/cuci di sungai (OR=12,24; $p:0,001$), tidak ada penyuluhan tentang leptospirosis (OR=4,94; $p:0,022$).^{15, 16}

2.1.4 Patogenesis

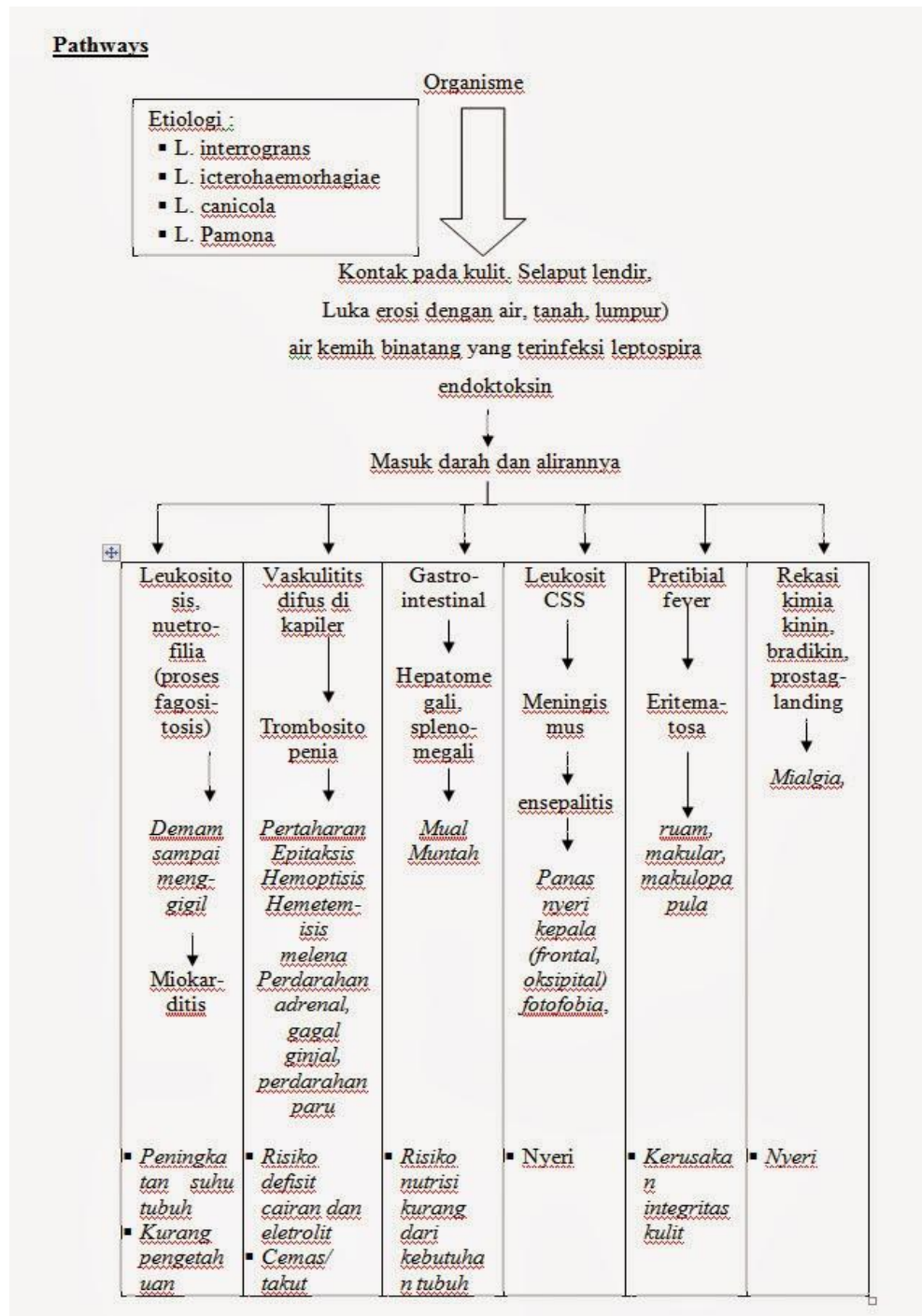
Transmisi infeksi *leptospira* ke manusia dapat melalui berbagai cara, yang tersering adalah melalui kontak dengan air atau tanah yang tercemar bakteri *leptospira*. Bakteri masuk ke tubuh manusia melalui kulit yang lecet atau luka dan mukosa, bahkan dalam literatur disebutkan bahwa penularan penyakit ini dapat melalui kontak dengan kulit sehat (intak) terutama bila kontak lama dengan air.⁶ Selain melalui kulit atau mukosa, infeksi *leptospira* bisa juga masuk melalui konjungtiva.¹⁷ Bakteri *leptospira* yang berhasil masuk ke dalam tubuh tidak menimbulkan lesi pada tempat masuk bakteri. Hialuronidase dan atau gerak yang menggangsir (*burrowing motility*) telah diajukan sebagai mekanisme masuknya *leptospira* ke dalam tubuh.⁶

Selanjutnya bakteri *leptospira* virulen akan mengalami multiplikasi di darah dan jaringan. Sementara *leptospira* yang tidak virulen gagal bermultiplikasi dan dimusnahkan oleh sistem kekebalan tubuh setelah 1 atau 2 hari infeksi. *Leptospira* virulen mempunyai kemampuan motilitas yang tinggi, lesi primer adalah kerusakan dinding endotel pembuluh darah dan menimbulkan vaskulitis serta merusak organ. Vaskulitis yang timbul dapat disertai dengan kebocoran dan ekstrasvasasi sel.^{10,18,19}

Patogenitas *leptospira* yang penting adalah perlekatannya pada permukaan sel dan toksisitas selular. *Lipopolysaccharide* (LPS) pada bakteri *leptospira* mempunyai aktivitas endotoksin yang berbeda dengan endotoksin bakteri gram negatif, dan aktivitas lainnya yaitu stimulasi perlekatan netrofil pada sel endotel dan trombosit, sehingga terjadi agregasi trombosit disertai trombositopenia. Bakteri *leptospira* mempunyai fosfolipase yaitu suatu hemolisis yang mengakibatkan lisisnya eritrosit dan membran sel lain yang mengandung fosfolipid.¹⁸

Organ utama yang terinfeksi kuman *leptospira* adalah ginjal dan hati. Di dalam ginjal bakteri *leptospira* bermigrasi ke interstisium tubulus ginjal dan lumen tubulus. Pada leptospirosis berat, vaskulitis akan menghambat sirkulasi mikro dan meningkatkan permeabilitas kapiler, sehingga menyebabkan kebocoran cairan dan hipovolemia. Hipovolemia akibat dehidrasi dan perubahan permeabilitas kapiler salah satu penyebab gagal ginjal. Pada gagal ginjal tampak pembesaran ginjal disertai edema dan perdarahan subkapsular, serta nekrosis tubulus renal. Sementara

perubahan yang terjadi pada hati bisa tidak tampak secara nyata. Secara mikroskopik tampak perubahan patologi berupa nekrosis sentrolobuler disertai hipertrofi dan hiperplasia sel *Kupffer*.^{10,18,19}



Gambar 4. Leptospirosis pathway dan gambaran klinisnya

2.1.5 Gambaran Klinik

Gambaran klinik pada leptospirosis berkaitan dengan penyakit febril umum dan tidak cukup khas untuk menegakkan diagnosis.⁹ Secara khas penyakit ini bersifat bifasik, yaitu fase leptospiremi/ septikemia dan fase imun.^{17,20}

1. Fase leptospiremi atau septikemia

Masa inkubasi dari *leptospira* virulen adalah 7-12 hari, rata-rata 10 hari. Untuk beberapa kasus, dapat menjadi lebih singkat yaitu 2 hari atau bahkan bisa memanjang sampai 30 hari.¹⁰ Fase ini ditandai adanya demam yang timbul dengan onset tiba-tiba, menggigil, sakit kepala, mialgia, ruam kulit, mual, muntah, *conjunctival suffusion*, dan tampak lemah.

Demam tinggi dan bersifat remiten bisa mencapai 40°C sebelum mengalami penurunan suhu tubuh. *Conjunctival suffusion* merupakan tanda khas yang biasanya timbul pada hari ke-3 atau ke-4 sakit.²⁰

Selama fase ini, leptospira dapat dikultur dari darah atau cairan serebrospinal penderita. Tes serologi menunjukkan hasil yang negatif sampai setidaknya 5 hari setelah onset gejala.

Pada fase ini mungkin dijumpai adanya hepatomegali, akan tetapi splenomegali kurang umum dijumpai. Pada hitung jumlah platelet, ditemukan adanya penurunan jumlah platelet dan trombositopeni purpura. Pada urinalisis ditemukan adanya proteinuri, tetapi kliren

kreatinin biasanya masih dalam batas normal sampai terjadi nekrosis tubular atau glomerulonefritis.¹⁰

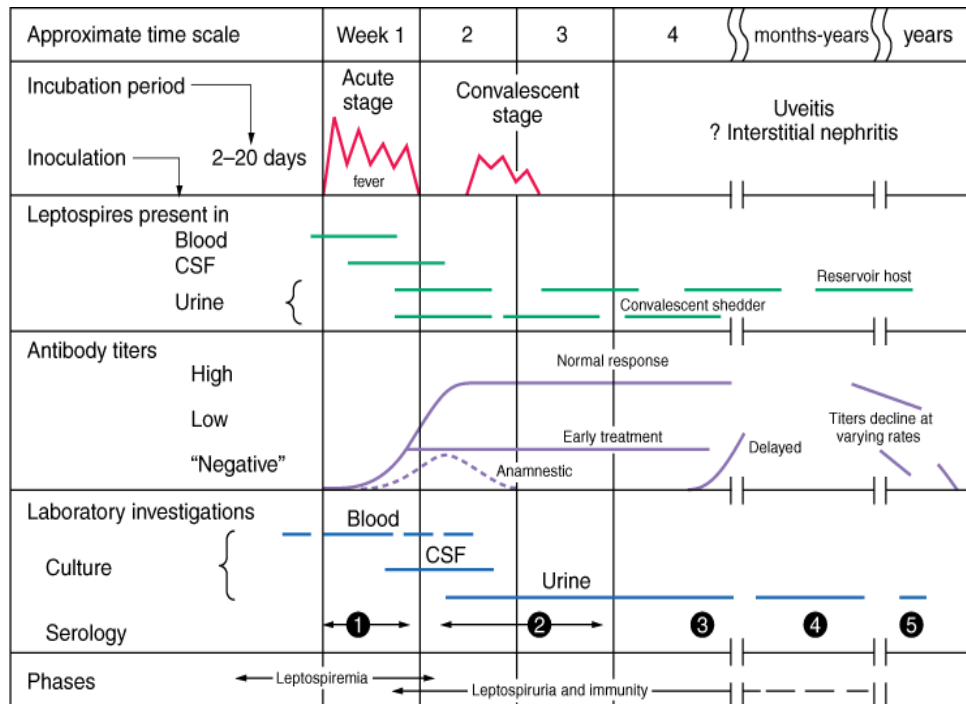
2. Fase imun

Fase kedua ini ditandai dengan leptospiuria dan berhubungan dengan timbulnya antibodi IgM dalam serum penderita.²⁰ Pada kasus yang ringan (*mild case*) fase kedua ini berhubungan dengan tanda dan gejala yang minimal, sementara pada kasus yang berat (*severe case*) ditemukan manifestasi terhadap gangguan meningeal dan hepatorenal yang dominan.¹⁰

Pada manifestasi meningeal akan timbul gejala meningitis yang ditandai dengan sakit kepala, fotofobia, dan kaku kuduk. Keterlibatan sistem saraf pusat pada leptospirosis sebagian besar timbul sebagai meningitis aseptik. Pada fase ini dapat terjadi berbagai komplikasi, antara lain neuritis optikus, uveitis, iridosiklitis, dan neuropati perifer.¹⁰

Pada kasus yang berat, perubahan fase pertama ke fase kedua mungkin tidak terlihat, akan tetapi timbul demam tinggi segera disertai *jaundice* dan perdarahan pada kulit, membrana mukosa, bahkan paru. Selain itu ini sering juga dijumpai adanya hepatomegali, purpura, dan ekimosis. Gagal ginjal, oliguria, syok, dan miokarditis juga bisa terjadi dan berhubungan dengan mortalitas penderita.¹⁰

Gambar 5. Sifat bifasik leptospirosis



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Menurut berat ringannya, leptospirosis dibagi menjadi ringan (non-ikterik) dan berat (ikterik). Ikterik merupakan indikator utama dari leptospirosis berat.

1. Leptospirosis ringan (non-ikterik)

Sebagian besar manifestasi klinik leptospirosis adalah anikterik, dan ini diperkirakan mencapai 90% dari seluruh kasus leptospirosis di masyarakat. Gejala leptospirosis timbul mendadak ditandai dengan *viral-like illness*, yaitu demam, nyeri kepala, dan mialgia. Nyeri kepala bisa berat, mirip yang terjadi pada infeksi *dengue*, disertai nyeri retro orbital

dan fotofobia. Nyeri otot diduga terjadi karena adanya kerusakan otot sehingga kreatinin fosfokinase (CPK) pada sebagian besar kasus meningkat, dan pemeriksaan CPK ini dapat membantu penegakan diagnosis klinik leptospirosis.^{17,20}

Dapat juga ditemukan nyeri perut, diare, anoreksia, limfadenopati, splenomegali, rash makulopapular, kelainan mata (uveitis, iridosiklitis), meningitis aseptik dan *conjunctival suffusion*.¹⁷

Pemeriksaan fisik yang khas adalah *conjunctival suffusion* dan nyeri tekan di daerah betis. Gambaran klinik terpenting leptospirosis non-ikterik adalah meningitis aseptik yang tidak spesifik sehingga sering terlewatkan diagnosis.¹⁷ Sebanyak 80-90% penderita leptospirosis anikterik akan mengalami pleositosis pada cairan serebrospinal selama minggu ke-2 penyakit dan 50% diantaranya akan menunjukkan tanda klinis meningitis. Karena penderita memperlihatkan penyakit yang bersifat bifasik atau memberikan riwayat paparan dengan hewan, meningitis tersebut kadang salah didiagnosis sebagai kelainan akibat virus.⁹

Pasien dengan leptospirosis non-ikterik pada umumnya tidak berobat karena keluhan bisa sangat ringan.²¹ Pada sebagian pasien, penyakit ini bisa sembuh sendiri (*self-limited*) dan biasanya gejala kliniknya menghilang dalam waktu 2 sampai 3 minggu. Karena gambaran kliniknya mirip dengan penyakit demam akut yang lain, maka pada setiap kasus dengan keluhan demam akut, leptospirosis anikterik harus dipikirkan

sebagai salah satu diagnosis banding, terutama di daerah endemik leptospirosis seperti Indonesia.^{7,17}

2. Leptospirosis berat (ikterik)

Bentuk leptospirosis yang berat ini pada mulanya dikatakan sebagai *Leptospira icterohaemorrhagiae*, tetapi ternyata dapat terlihat pada setiap serotipe leptospira yang lain.⁹ Manifestasi leptospirosis yang berat memiliki angka mortalitas sebesar 5-15%.²²

Leptospirosis ikterik disebut juga dengan nama *Sindrom Weil*. Tanda khas dari *sindrom Weil* yaitu *jaundice* atau ikterik, azotemia, gagal ginjal, serta perdarahan yang timbul dalam waktu 4-6 hari setelah onset gejala dan dapat mengalami perburukan dalam minggu ke-2. Ikterus umumnya dianggap sebagai indikator utama leptospirosis berat.^{17,20} Pada leptospirosis ikterik, demam dapat persisten sehingga fase imun menjadi tidak jelas atau nampak *overlapping* dengan fase leptospiremia.¹⁷

Tabel 3. Perbedaan gambaran klinik leptospirosis anikterik dan ikterik

| Sindroma, Fase | Gambaran Klinik | Spesimen Laboratorium |
|---|---|---------------------------------------|
| <u>Leptospirosis anikterik*</u> Fase leptospiremia Fase imun | Demam tinggi, nyeri kepala, mialgia, nyeri perut, mual, muntah, <i>conjunctival suffusion</i> Demam ringan, nyeri kepala, muntah, meningitis aseptik | Darah, LCS Urin |
| <u>Leptospirosis ikterik</u> Fase leptospiremia dan fase imun (sering <i>overlapping</i>) | Demam, nyeri kepala, mialgia, ikterik, gagal ginjal, hipotensi, | Darah, LCS (minggu 1) Urin (minggu |

| | | |
|--|---|-------|
| | manifestasi perdarahan, pneumonitis hemorrargik, leukositosis | ke-2) |
|--|---|-------|

*antara fase leptospiremia dengan fase imun terdapat periode asimtomatik (\pm 1-3 hari)

Sumber: M. Hussein Gassem (2002), dimodifikasi dari Farr RW (1995)

Beratnya berbagai komponen *sindrom Weil* kemungkinan mencerminkan beratnya vaskulitis yang mendasarinya. Ikterus biasanya tidak terkait dengan nekrosis hepatoselular, dan setelah sembuh tidak terdapat gangguan fungsi hati yang tersisa. Kematian pada *sindrom Weil* jarang disebabkan oleh gagal hati.⁹

2.1.6 Diagnosis

2.1.6.1 Diagnosis Klinik

Leptospirosis dipertimbangkan pada semua kasus dengan riwayat kontak terhadap binatang atau lingkungan yang terkontaminasi urin binatang, disertai dengan gejala akut demam, menggigil, mialgia, *conjunctival suffusion*, nyeri kepala, mual, atau muntah.²⁰ Selain itu penting juga untuk mempertimbangkan jenis pekerjaan penderita dan riwayat adanya kontak dengan air sebelumnya.²⁴

Sebelumnya klinisi menggunakan kriteria diagnosis menurut *The Center for Disease Control of Leptospirosis Report*

(Faine S. *Guideline for The Control of Leptospirosis*, Geneva WHO, 1982).

Tabel 4. Kriteria diagnosis leptospirosis Faine

| A. Apakah penderita | Jawab | Nilai |
|--|--------------|--------------|
| Sakit kepala mendadak | Ya/ tidak | 2/0 |
| Conjunctival suffusion | Ya/ tidak | 4/0 |
| Demam | Ya/ tidak | 2/0 |
| Demam $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | Ya/ tidak | 2/0 |
| Meningismus | Ya/ tidak | 4/0 |
| Meningismus, nyeri otot, conjunctival suffusion bersama-sama | Ya/ tidak | 10/0 |
| Ikterik | Ya/ tidak | 1/0 |
| Albuminuria atau azotemia | Ya/ tidak | 2/0 |
| B. Faktor- faktor epidemiologik | | |
| Riwayat dengan kontak binatang pembawa <i>leptospira</i> , pergi ke hutan, rekreasi, tempat kerja, diduga atau diketahui kontak dengan air yang terkontaminasi | Ya/ tidak | 10/0 |
| C. Hasil laboratorium pemeriksaan serologik | | |
| <u>Serologik (+) dan daerah endemik</u> | | |
| Serum tunggal (+) titer rendah | Ya/ tidak | 2/0 |
| Serum tunggal (+) titer tinggi | Ya/ tidak | 10/0 |
| Serum sepasang (+), titer meningkat | Ya/ tidak | 25/0 |
| <u>Serologik (+) dan bukan daerah endemik</u> | | |
| Serum tunggal (+) titer rendah | Ya/ tidak | 5/0 |
| Serum tunggal (+) titer tinggi | Ya/ tidak | 15/0 |
| Serum sepasang (+), titer meningkat | Ya/ tidak | 25/0 |

Sumber : Faine S (1982)

Berdasarkan kriteria di atas, leptospirosis dapat ditegakkan jika:

Presumptive leptospirosis, bila A atau $A+B > 26$ atau $A+B+C > 25$

Suggestive leptospirosis, bila $A+B$ antara 20-25

Akan tetapi kriteria diagnosis ini mempunyai beberapa kelemahan. Pemberian nilai pada faktor-faktor epidemiologik dalam kriteria diagnosis tersebut sangat subjektif dan tidak spesifik. Hasil pemeriksaan serologik dalam kriteria diagnosis tersebut menjadi kendala bagi klinisi karena pemeriksaan serologik tersebut jarang tersedia dan jika ada maka hasilnya diperoleh setelah beberapa hari. Aplikasi kriteria diagnosis secara berlebihan dapat menyesatkan para klinisi.¹⁸

Untuk menegakkan diagnosis klinik, klinisi membutuhkan kriteria diagnosis baru yang lebih sesuai dan memudahkan dalam menegakkan diagnosis leptospirosis. Kriteria diagnosis tersebut adalah Kriteria Diagnosis Leptospirosis WHO SEARO 2009.

2.1.6.2 Diagnosis Laboratorium

Diagnosis definitif leptospirosis bergantung pada penemuan laboratorium. Pada *sindrom Weil* dapat ditemukan leukositosis dan netropenia, terutama selama fase awal penyakit. Anemia tidak biasa ditemukan pada leptospirosis anikterik, tetapi dapat terjadi anemia berat pada *sindrom Weil*. Kadar enzim hati, kreatinin, dan ureum dapat sedikit meningkat pada leptospirosis anikterik, dan meningkat secara ekstrim pada *sindrom Weil*.²⁰

Pemeriksaan laboratorium untuk leptospirosis terdiri dari: pemeriksaan mikroskopik, kultur, inokulasi hewan, dan serologi.⁹

1. Pemeriksaan mikrobiologik

Bakteri *Leptospira sp.* terlalu halus untuk dapat dilihat di mikroskop lapangan terang, tetapi dapat dilihat jelas dengan mikroskop lapangan gelap atau mikroskop fase kontras. Spesimen pemeriksaan dapat diambil dari darah atau urin.^{9,20}

2. Kultur

Organisme dapat diisolasi dari darah atau cairan serebrospinal hanya pada 10 hari pertama penyakit. Bakteri tersebut biasanya dijumpai di dalam urin pada 10 hari pertama penyakit. Media *Fletcher* dan media *Tween 80*-albumin merupakan media semisolid yang bermanfaat pada isolasi primer *leptospira*. Pada media semisolid, *leptospira* tumbuh dalam lingkaran padat 0,5-1 cm dibawah permukaan media dan biasanya tampak 6-14 hari setelah inokulasi. Untuk kultur harus dilakukan biakan multipel, sedangkan jenis bahan yang dibiakkan bergantung pada fase penyakit.⁹

Baru- baru ini dideskripsikan suatu metode radiometrik untuk mendeteksi organisme leptopira secar cepat dengan menggunakan sistem BACTEC 460 (*Johnson Laboratories*). Dengan sistem ini, *leptospira* dideteksi pada darah manusia setelah inkubasi 2-5 hari.⁹

3. Inokulasi hewan

Teknik yang sensitif untuk isolasi *leptospira* meliputi inokulasi intraperitoneal pada marmot muda. Dalam beberapa hari dapat ditemukan *leptospira* di dalam cairan peritoneal; setelah hewan ini mati (8-14 hari) ditemukan lesi hemoragik pada banyak organ.⁹

4. Serologi

Diagnosis laboratorium leptospirosis terutama didasarkan atas pemeriksaan serologi. *Macroscopic slide agglutination test* merupakan pemeriksaan yang paling berguna untuk *rapid screening*. Pemeriksaan *gold standart* untuk mendeteksi antibodi terhadap *Leptospia interrogans* yaitu *Microscopic Agglutination Test* (MAT) yang menggunakan organisme hidup. Pada umumnya tes aglutinasi tersebut tidak positif sampai minggu pertama sejak terjadi infeksi, kadar puncak antibodi 3-4 minggu setelah onset gejala dan menetap selama beberapa tahun, walaupun konsentrasinya kemudian akan menurun.²⁰

Tes MAT ini mendeteksi antibodi pada tingkat serovar sehingga dapat digunakan untuk mengidentifikasi strain *Leptospira* pada manusia dan hewan dan karena itu membutuhkan sejumlah strain (*battery of strains*) *Leptospira* termasuk *stock-culture*, disamping sepasang sera dari pasien dalam periode sakit akut dan 5-7 hari sesudahnya. Pemeriksaan MAT dikatakan positif jika terjadi

serokonversi berupa kenaikan titer 4 kali atau $\geq 1:320$ dengan satu atau lebih antigen tanpa kenaikan titer (untuk daerah non endemik leptospirosis digunakan nilai $\geq 1:160$).¹⁷

Pemeriksaan serodiagnosis leptospirosis yang lain adalah *Macroscopic Agglutination Test* (MA Test), *Microcapsule Agglutination Test* (MCAT), *rapid latex agglutination assay* (RLA assay), *enzyme linked immune sorbent assay* (ELISA), *immuno-fluorescent antibody test*, dan immunoblot.^{17,21}

Selain uji serologi yang telah disebutkan di atas, terdapat pula uji serologis penyaring yang lebih cepat dan praktis sebagai tes leptospirosis. Uji serologis penyaring yang sering digunakan di Indonesia adalah *Lepto Dipstick Assay*, *LeptoTek Dri Dot*, dan *Leptotek Lateral Flow*. Saat ini juga telah dikembangkan pemeriksaan molekuler untuk diagnosis leptospirosis. DNA leptospirosis dapat dideteksi dengan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dengan menggunakan spesimen serum, urin, humor aqueous, cairan serebrospinal, dan jaringan biopsi.^{17,18}

2.1.7 Komplikasi

Terdapat beberapa komplikasi dari leptospirosis, diantaranya adalah gagal ginjal akut (95% dari kasus), gagal hepar akut (72% dari kasus), gangguan respirasi akut (38% dari kasus),

gangguan kardiovaskuler akut (33% dari kasus), dan pankreatitis akut (25% dari kasus).²³

Komplikasi yang sering terjadi pada penderita leptospirosis adalah:

1. Gagal ginjal akut

Gagal ginjal akut yang ditandai dengan oliguria atau poliuria dapat timbul 4-10 hari setelah gejala leptospirosis terlihat.²³

Terjadinya gagal ginjal akut pada penderita leptospirosis melalui 3 mekanisme:¹⁹

a. Invasi/ nefrotoksik langsung dari *leptospira*

Invasi *leptospira* menyebabkan kerusakan tubulus dan glomerulus sebagai efek langsung dari migrasi *leptospira* yang menyebar hematogen menuju kapiler peritubuler kemudian menuju jaringan interstitium, tubulus, dan lumen tubulus. Kerusakan jaringan tidak jelas apakah hanya efek migrasi atau efek endotoksin *leptospira*.

b. Reaksi imunologi

Reaksi imunologi berlangsung cepat, adanya kompleks imun dalam sirkulasi dan endapan komplemen dan adanya *electron dense bodies* dalam glomerulus, membuktikan adanya proses *immune-complex glomerulonephritis* dan terjadi tubulo interstitial nefritis.

c. Reaksi non spesifik terhadap infeksi seperti infeksi yang lain

→ iskemia ginjal

Hipovolemia dan hipotensi sebagai akibat adanya:

- Intake cairan yang kurang
- Meningkatnya evaporasi oleh karena demam
- Pelepasan kinin, histamin, serotonin, prostaglandin, semua ini akan menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga terjadi kebocoran albumin dan cairan intravaskuler.
- Pelepasan sitokin akibat kerusakan endotel menyebabkan permeabilitas sel dan vaskuler meningkat.
- Hipovolemia dan hemokonsentrasi akan merangsang RAA dan menyebabkan vasokonstriksi.
- Hiperfibrinogenemia akibat kerusakan endotel kapiler (DIC) menyebabkan viskositas darah meningkat.

Iskemia ginjal, glomerulonefritis, tubulo interstitial nefritis, dan invasi kuman menyebabkan terjadinya nekrosis → gagal ginjal akut.

2. Gagal hepar akut

Di hepar terjadi nekrosis sentrilobuler fokal dengan proliferasi sel Kupfer disertai kolestasis. Terjadinya ikterik pada leptospirosis disebabkan oleh beberapa hal, antara lain karena kerusakan sel hati, gangguan fungsi ginjal yang akan

menurunkan ekskresi bilirubin sehingga meningkatkan kadar bilirubin darah, terjadinya perdarahan pada jaringan dan hemolisis intravaskuler akan meningkatkan kadar bilirubin, proliferasi sel Kupfer sehingga terjadi kolestatik intra hepatic.⁵

3. Gangguan respirasi dan perdarahan paru

Adanya keterlibatan paru biasanya ditandai dengan gejala yang bervariasi, diantaranya: batuk, dispnea, dan hemoptisis sampai dengan *Adult Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan *Severe Pulmonary Haemorrhage Syndrome* (SPHS). Paru dapat mengalami perdarahan dimana patogenesisnya belum diketahui secara pasti. Perdarahan paru terjadi diduga karena masuknya endotoksin secara langsung sehingga menyebabkan kerusakan kapiler dan terjadi perdarahan. Perdarahan terjadi pada pleura, alveoli, trakeobronkial, kelainan berupa kongesti septum paru, perdarahn alveoli multifokal, dan infiltrasi sel mononuklear.²⁵ Pada pemeriksaan histologi ditemukan adanya kongesti pada septum paru, oedem dan perdarahan alveoli multifokal, esudat fibrin.²⁶ Perdarahan paru dapat menimbulkan kematian pada penderita leptospirosis.²⁵

4. Gangguan kardiovaskuler

Komplikasi kardiovaskuler pada leptospirosis dapat berupa gangguan sistem konduksi, miokarditis, perikarditis, endokarditis, dan arteritis koroner. Manifestasi dari gangguan

kardiovaskuler ini sangat bervariasi dari tanpa keluhan sampai bentuk yang berat berupa gagal jantung kongestif yang fatal. Selama fase septikemia, terjadi migrasi bakteri, endotoksin, produk enzim atau antigen karena lisisnya bakteri, akan meningkatkan permeabilitas endotel dan memberikan manifestasi awal penyakit vaskuler.²⁷

5. Pankreatitis akut

Sebenarnya pankreatitis akut adalah komplikasi yang jarang ditemui pada pasien leptospirosis berat. Pankreatitis terjadi karena adanya nekrosis dari sel-sel pankreas akibat infeksi bakteri leptospira (*acute necrotizing pancreatitis*). Selain itu, terjadinya pankreatitis akut pada leptospirosis bisa disebabkan karena komplikasi dari gagalnya organ-organ tubuh yang lain (*multiple organ failure*), syok septik, dan anemia berat (*severe anemia*).²³

2.1.8 Penatalaksanaan

Leptospirosis terjadi secara sporadik, pada umumnya bersifat *self-limited disease* dan sulit dikonfirmasi pada awal infeksi. Pengobatan harus dimulai segera pada fase awal penyakit.²⁰ Secara teori, *Leptospira sp.* adalah mikroorganisme yang sensitif terhadap antibiotik.¹⁴

Tabel 4. Manajemen kasus dan kemoprofilaksis leptospirosis berdasarkan Kriteria Diagnosis WHO SEARO 2009

| Indikasi | Regimen dan dosis |
|--|--|
| Leptospirosis ringan (<i>mild illness/ suspect case</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Doxycycline</i> (kapsul) 100 mg 2x/ hari selama 7 hari; atau ▪ <i>Amoxicillin</i> atau <i>Ampicillin</i> (kapsul) 2 gr/ hari selama 7 hari |
| Leptospirosis berat (<i>severe case/ probable case</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Penicillin G</i> (injeksi) 2 juta unit IV / 6 jam selama 7 hari; ▪ <i>Ceftriaxone</i> (injeksi) 1 gr IV/ hari selama 7 hari |
| Kemoprofilaksis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Doxycycline</i> (kapsul) 100 mg 2x/ hari selama 7 hari; atau ▪ <i>Amoxicillin</i> atau <i>Ampicillin</i> (kapsul) 2gr/ hari selama 7 hari |

Hal lain yang perlu diperhatikan dalam manajemen kasus leptospirosis adalah segera merujuk penderita leptospirosis bila adanya indikasi pada disfungsi organ ginjal, hepar, paru, terjadi perdarahan dan gangguan saraf.³

2.1.9 Pencegahan

Pengendalian leptospirosis di masyarakat sangat terkait dengan hasil studi faktor-faktor risiko terjadinya leptospirosis. Oleh karena itu pengendalian leptospirosis terdiri dari pencegahan primer dan pencegahan sekunder. Pencegahan primer adalah bagaimana agar orang sehat sebagai sasaran bisa terhindar dari leptospirosis, sehingga kegiatannya bersifat promotif, termasuk disini proteksi spesifik dengan cara vaksinasi. Sedangkan pencegahan sekunder yang sarasannya adalah orang yang sudah sakit leptospirosis, dicegah agar orang tersebut terhindar dari komplikasi yang nantinya dapat menyebabkan kematian.²⁸

Prinsip kerja dari pencegahan primer adalah mengendalikan agar tidak terjadi kontak leptospira dengan manusia, yang meliputi:²⁴

- Pencegahan hubungan dengan air atau tanah yang terkontaminasi
Para pekerja yang mempunyai risiko tinggi terinfeksi *leptospira*, misalnya pekerja irigasi, petani, pekerja laboratorium, dokter hewan, harus memakai pakaian khusus yang dapat melindungi kontak dengan air atau tanah yang terkontaminasi *leptospira*. Misalnya dengan menggunakan sepatu bot, masker, sarung tangan.
- Melindungi sanitasi air minum penduduk
Dalam hal ini dilakukan pengelolaan air minum yang baik, dilakukan filtrasi dan deklorinasi untuk mencegah invasi *leptospira*.
- Pemberian vaksin

Vaksinasi diberikan sesuai dengan *leptospira* di tempat tersebut, akan memberikan manfaat cukup poten dan aman sebagai pencegahan bagi pekerja risiko tinggi. Pencegahan dengan serum imun spesifik telah terbukti melindungi pekerja laboratorium. Vaksinasi terhadap hewan peliharaan efektif untuk mencegah leptospirosis.

- Pencegahan dengan antibiotik kemoprofilaksis
- Pengendalian hospes perantara leptospira

Roden yang diduga paling poten sebagai karier *leptospira* adalah tikus. Untuk itu dapat dilakukan beberapa cara seperti penggunaan racun tikus, pemasangan jebakan, penggunaan bahan rodentisida, dan menggunakan predator roden.

- Usaha promotif, untuk menghindari leptospirosis dilakukan dengan cara edukasi, dimana antara daerah satu dengan daerah yang lain mempunyai serovar dan epidemi leptospirosis yang berbeda. Untuk mendukung usaha promotif ini diperlukan peningkatan kerja antar sektor yang dikoordinasikan oleh tim penyuluhan kesehatan masyarakat Dinas Kesehatan setempat.

Pokok-pokok cara pengendalian leptospirosis juga memperhatikan hasil studi faktor risiko terjadinya leptospirosis, antara lain usia, jenis kelamin, *higiene* perorangan seperti kebiasaan mandi, riwayat ada luka, keadaan lingkungan yang tidak bersih, disamping pekerjaan, sosial ekonomi, populasi tikus, dan

lain-lain. Perlu diperhatikan bahwa leptospirosis lebih sering terjadi pada laki-laki dewasa, mungkin disebabkan oleh paparan pekerjaan dan kegiatan sehari-hari.^{24,28}

Pencegahan sekunder leptospirosis berupa pengobatan terhadap pasien yang didiagnosis menderita leptospirosis. Salah satu hal yang menguntungkan dalam pengobatan ini ialah pengobatan kausal tidak tergantung pada subgrup maupun serotipe leptospira. Untuk pengobatan Leptospirosis ringan (*mild illness/ suspect case*) dapat menggunakan *Doxycycline* (kapsul) 100 mg 2x/ hari selama 7 hari; atau *Amoxicillin* atau *Ampicillin* (kapsul) 2 gr/ hari selama 7 hari. Sedangkan untuk Leptospirosis berat (*severe case/ probable case*) dapat menggunakan Injeksi *Penicillin G* 2 juta unit IV / 6 jam selama 7 hari; Injeksi *Ceftriaxone* 1 gr IV/ hari selama 7 hari.^{3,24}

Pengelolaan secara umum penderita leptospirosis sama dengan penyakit sistemik akut yang lain. Rasa sakit diobati dengan analgetika, gelisah, dan cemas dikendalikan dengan sedatif, demam diberi antipiretik, jika terjadi kejang pemberian sesuai dengan keparahan penyakit dan komplikasi yang timbul.²⁴

2.2 Kriteria Diagnosis Leptospirosis WHO SEARO 2009

2.2.1 Definisi Umum

Kriteria Diagnosis Leptospirosis WHO SEARO 2009 adalah kriteria untuk menegakkan diagnosis leptospirosis yang dihasilkan dalam pertemuan para ahli dalam “*Informal Expert consultation on Surveillance, Diagnosis and Risk Reduction of Leptospirosis*” di Chennai-India pada tanggal 18-19 September 2009.³

Pertemuan para ahli dari Asia Tenggara tersebut bertujuan untuk:³

1. Meninjau kembali epidemiologi leptospirosis di kawasan Asia Tenggara berkaitan dengan dampak perubahan iklim.
2. Meninjau kasus definitif leptospirosis yang ada dengan memperhatikan perubahan gambaran klinis leptospirosis dan epidemiologi di kawasan Asia Tenggara.
3. Menyarankan bagaimana cara mendiagnosis leptospirosis dengan tepat, termasuk mengenai pemeriksaan laboratorium dari leptospirosis.

2.2.2 Definisi Kasus

Mengingat variasi manifestasi klinis leptospirosis, keterbatasan metode uji diagnostik yang tersedia, dan perlunya deteksi kasus leptospirosis secara dini serta pengobatan secepatnya, maka diperlukan suatu kriteria diagnosis leptospirosis yang tepat. Berikut adalah kriteria diagnosis menurut WHO SEARO 2009 :³

1. Kasus *suspect*

demam akut ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) dan/ atau nyeri kepala hebat dengan:

- Myalgia
- Kelemahan dan/ atau
- *Conjunctival suffusion*, dan
- Riwayat terpajan dengan lingkungan yang terkontaminasi *leptospira*

2. Kasus *probable* (pada tingkat pelayanan kesehatan primer)

Kasus *suspect* dengan 2 gejala di bawah ini:

- Nyeri betis
- Batuk dengan atau tanpa batuk darah
- Ikterik
- Manifestasi perdarahan
- Iritasi meningeal
- Anuria/ oliguria dan/ atau proteinuria
- Sesak napas
- Aritmia jantung
- *Rash* di kulit

Kasus *probable* (pada tingkat pelayanan kesehatan sekunder dan tersier)

- Berdasarkan ketersediaan fasilitas laboratorium, kasus *probable* leptospirosis adalah kasus *suspect* dengan IgM rapid test positif.

DAN/ ATAU

- Temuan serologik yang mendukung (contoh : titer MAT ≥ 200 pada suatu sampel)

DAN/ ATAU

Ditemukan 3 dari di bawah ini:

- Temuan pada urin : proteinuria, pus, darah
- Neutrofilia relatif (>80%) dengan limfopenia
- Trombosit < 100.000/mm³
- Peningkatan bilirubin > 2 mg% ; peningkatan enzim hepar yang meningkat moderat (serum alkali fosfatase, serum amilase, CPK)

3. Kasus *confirm*

Kasus *confirm* pada leptospirosis adalah suatu kasus *suspect* atau *probable* dengan salah satu di bawah ini:

- Isolasi kuman leptospira dari spesies klasik
- Hasil PCR (+)
- Serokonversi dari negatif ke positif atau peningkatan 4 kali pada titer MAT
- Titer MAT = 400 atau lebih pada sampel tunggal

Apabila kapasitas laboratorium tidak dapat ditetapkan:

Positif dengan 2 tes *rapid* diagnostik dapat dipertimbangkan sebagai kasus *confirm*.