

614.438
SAR
u e



**KELAINAN KARDIOVASKULER
PADA PENDERITA LEPTOSPIROSIS BERAT
DI RUMAH SAKIT SE-KOTA SEMARANG**

TESIS

Oleh :

Dukut Sarwandi HA

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI
SEMARANG**

2004

LEMBAR PENGESAHAN
TESIS
KELAINAN KARDIOVASKULER
PADA PENDERITA LEPTOSPIROSIS BERAT DI RUMAH SAKIT
SE-KOTA SEMARANG

OLEH

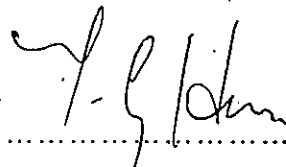
Dukut Sarwandi HA

Tesis ini disusun dalam rangka menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

DISETUJUI OLEH :

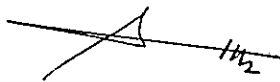
1. Pembimbing

Dr. Muhammad Hussein Gasem, PhD. SpPD-KPTI.....



2. Konsultan

Dr. Arie Bachtiar D, SpPD.....



3. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi

Semarang

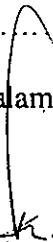
Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH.....



4. Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi

Semarang

DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD.....

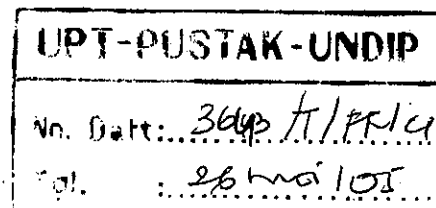


KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, Maha Pemurah dan Penyayang, atas berkat rahmat dan karuniaNya, sehingga kami dapat menyelesaikan laporan penelitian yang berjudul : **"Kelainan kardiovaskuler pada penderita leptospirosis berat di rumah sakit se-Kota Semarang"**. Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS. Dr. Kariadi Semarang.

Penelitian ini dapat terlaksana berkat bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Dr. Muhammad Hussein Gasem, PhD. SpPD-KPTI, Pj. Kepala Sub Bagian Penyakit Tropik Infeksi dan pembimbing penelitian yang telah memberikan arahan, dorongan dan bimbingan selama penelitian ini.
2. Dr. Arie Bachtiar D, SpPD, sebagai konsultan EKG yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penelitian ini.
3. DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD, Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan dan nasihat selama mengikuti pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan arahan, dorongan dan nasihat selama proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. Prof. Dr. Pasiyan Rachmatullah, SpPD-KP, sebagai anggota tim peneliti yang telah memberikan bimbingan dalam menyelesaikan penelitian ini.



6. Dr. Bambang Isbandrio, SpMK dan analis laboratorium Bagian Mikrobiologi FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bantuan dan kerjasama yang erat selama penelitian ini.
7. Drs. Med. Pieter Jansen, *University Medical Center Nijmegen* Belanda, yang telah membantu penelitian pada tahap-tahap awal.
8. Petugas laboratorium Bagian Patologi Klinik FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang, Laboratorium Bioteknologi FK UNDIP, laboratorium Prodia Semarang yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, atas kerjasamanya selama penelitian ini.
9. Direktur RS. Dr. Kariadi Semarang, RSUD Kota Semarang, RS. Telogorejo, RS. St. Elisabeth, RS. Roemani, RS. Panti Wilasa Citarum dan RS. Panti Wilasa Dr. Cipto Semarang yang telah memberikan ijin dan dukungan selama penelitian ini.
10. Dr. Budi Riyanto, MSc. SpPD-KPTI, Dr. F. Soemanto PM, MSc. SpPD-KGEH, Dr. Suyatmi Awizar, SpPD-KGEH, Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, Dr. Lestariningsih, SpPD-KGH, Dr. Shofa Chasani, SpPD-KGH, Dr. Arwedi Arwanto, SpPD-KGH, Dr. Muchlis A.U. Sofro, SpPD, Dr. Herry Djagat Poernomo, SpPD, Dr. Roy Hardjalukita, SpPD, yang telah memberi ijin dan kesempatan untuk menyelesaikan penelitian pada penderita yang dirawat di rumah sakit swasta.
11. Dekan FK UNDIP dan Direktur RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
12. Semua Guru Besar, Kepala Sub Bagian dan Staf Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah mendidik dan membimbing kami dalam menjalani pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

13. Segenap sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bantuan dan kerjasama yang erat selama penelitian dan proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
14. Staf paramedis, staf administrasi di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah bekerjasama selama menjalani pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
15. Ayah, ibu, adik dan seluruh anggota keluarga atas segala doa, bimbingan, dorongan, pengertian dan pengorbanannya.
16. Istri tercinta Rini Mayawati, anak kami Ayu Setyaningrum IS, Denis Hati Hananti S dan Bagas Mulyo Waskitho yang telah sabar dan setia mendampingi selama menempuh pendidikan spesialisasi.

Semoga Tuhan Yang Maha Kasih senantiasa melimpahkan rahmat dan berkatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juli 2004

Dukut Sarwandi HA

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	v
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang.....	3
1.2. Perumusan masalah.....	6
1.3. Tujuan penelitian.....	6
1.4. Manfaat penelitian.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Definisi.....	7
2.2. Etiologi.....	7
2.3. Epidemiologi.....	9
2.4. Patogenesis.....	11
2.5. Gambaran klinis.....	13
2.6. Diagnosis klinis.....	19
2.7. Diagnosis laboratorium.....	21
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN ALUR PENELITIAN	
3.1. Kerangka teori.....	27
3.2. Kerangka konsep.....	28
3.3. Alur penelitian.....	29
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	
4.1. Rancangan penelitian.....	30
4.2. Tempat dan waktu.....	30
4.3. Populasi penelitian.....	30
4.4. Kriteria sampel.....	30
4.5. Besar sampel.....	31
4.6. Bahan dan alat.....	31
4.7. Definisi operasional.....	32
4.8. Cara pengumpulan data.....	33
4.9. Analisis data.....	34
BAB V. HASIL PENELITIAN	
Hasil penelitian.....	35
BAB VI. PEMBAHASAN	
6.1. Pembahasan.....	40
6.2. Keterbatasan penelitian.....	42
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1. Kesimpulan.....	43
7.1. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

1. Tabel 1 : Kriteria diagnosis leptospirosis menurut Faine, WHO, 1982.....	20
2. Tabel 2 : Distribusi usia dan jenis kelamin penderita leptospirosis berat.....	35
3. Tabel 3 : Hasil pemeriksaan EKG yang memiliki kelainan.....	36
4. Tabel 4 : Persentase kelainan EKG menurut jenis kelamin.....	37
5. Tabel 5 : Distribusi nilai CPK terhadap EKG.....	37
6. Tabel 6 : Distribusi nilai LDH terhadap EKG.....	38
7. Tabel 7. Hasil uji X^2 antara CPK dengan EKG.....	39
8. Tabel 8. Hasil uji X^2 antara LDH dengan EKG.....	39

ABSTRACT

BACKGROUND

Human leptospirosis, a worldwide zoonosis, is endemic in Indonesia. Clinical manifestation of human leptospirosis vary from mild as flu-like syndrome to severe disease with multi-organs involvement such as jaundice, renal failure, haemorrhagic pneumonitis, myocarditis. Cardiovascular involvement in leptospirosis may include inflammation of the conductive system, acute coronary arteritis, myocarditis, endocarditis and shock. Electrocardiographic (ECG) findings in patients with severe leptospirosis may present as atrial fibrillation (AF), Ventricular tachycardi, ventricular extra-systole (VES), AV block, intra ventricular conduction defect (IVCD), ST depression or elevation, left / right bundle branch block (LBBB / RBBB), and left anterior hemiblock (LAHB) etc. The association between leptospirosis and injury to cardiac muscle has long been recognized but the frequency of ECG alterations is rarely reported in Indonesia.

OBJECTIVE OF STUDY.

To know the frequency and types of electrocardiographic alterations in patients with severe leptospirosis during acute phase of infection, early convalescence and after recovering from disease.

METHODS

A cross sectional and observation Kohort study was done during period of November 2002 to March 2004. Subjects were patients with confirmed diagnosis of severe leptospirosis admitted to the hospitals (Dr. Kariadi, Telogorejo, St. Elisabeth, Roemani, Pantiwilasa and Municipal) located in Semarang city. ECG was performed in all patients (who fulfilled the intake criteria and agreed to follow the study) on admission day (ECG-1), at seventh day of hospitalization (ECG-2) and one month after the first ECG (ECG-3).

RESULT

A total of 42 patients included in the study consisted of 28 males, with mean age 46,1 years. On admission day alterations of ECG-1 were found in 81,0% (34 of 42) patients with sinus tachycardia was most frequent findings 10 (17,6%), followed by (from the highest to the least frequen) AF 6 (10,6%), left anterior hemiblock 6 (10,6%), ischemic patterns 5 (8,8%), VES 4 (7,0%), SVES 3 (5,3%), non-specific ST-T changes 3 (5,3%), RBBB 3 (5,3%), early repolarisation 2 (3,5%), IVCD 2 (3,5%), AV block 1 (1,8%) and ST elevation mimicking acute myocardial infarction in one patient (1,8%)

At the seventh day of hospitalization 8 (22,6%) of 31 patients with abnormal ECG-1, had a normal sinus rhythm on their ECG-2. In the remaining, the ECG-2 showed myocardial ischemia in 9 (20,2%) patients, sinus tachycardia 6 (13,5%), non-specific ST-T changes 5 (11,2%), AF 3 (6,7%), LAHB 3 (6,7%), RBBB 2 (4,5%) non progressing R 2 (4,5%), and sinus arhythmia 1 (2,2%). Of 30 evaluable patients, 17 (56,7%) patients had normal ECG-3.

Patients with abnormality of ECG-1 were found abnormal CPK 43% and abnormal LDH 68%. While patients with abnormality ECG-2 had abnormal CPK (8%) and abnormal LDH (52%).

CONCLUSION

In this study, 81,0% of patients with severe leptospirosis had at least one type of ECG alteration on admission day and the alterations may change over time. The frequent types of ECG alterations detected during the period of evaluation were sinus tachycardia, ischemic patterns and atrial fibrillation. One month after admission, 43,3% patients still had persistent ECG alterations although they have fully recovered from the disease. Unknown ECG alterations due to pre-existing heart disease among older patients might influence this figure.

There non-significants correlated between ECG pattern and CPK or LDH values

KEY WORDS : Severe leptospirosis – ECG – CPK – LDH

ABSTRAK

LATAR BELAKANG

Leptospiriosis pada manusia, suatu penyakit zoonosis yang menyebar di seluruh dunia, endemik di Indonesia. Manifestasi klinik pada manusia bervariasi dari yang ringan seperti sindroma flu sampai yang berat dengan kelainan multi organ berupa ikterik, gagal ginjal, pneumonitis haemorrhagis, miokarditis. Kelainan pada kardiovaskuler pada leptospiriosis dapat meliputi gangguan sistem konduksi, arteritis koronaria akut, miokarditis, endokarditis dan syok. Elektrokardiogram (EKG) pada pasien leptospiriosis berat mempunyai gambaran berupa atrial fibrilasi (AF), ventrikel takikardi, ventrikel ekstra sistol (VES), AV blok, *intraventricular conduction defect* (IVCD), ST depresi / elevasi, *Right/ left bundle branch block* (RBBB / LBBB), dan *left anterior hemiblock* (LAHB), dan lain-lain. Hubungan antara leptospiriosis dan cedera otot jantung telah diketahui sejak dulu, tetapi masih jarang dilaporkan di Indonesia.

TUJUAN

Untuk mengetahui jenis dan kejadian gambaran elektrokardiogram pada penderita leptospiriosis berat selama fase infeksi akut, awal *convalesen* dan sesudah sembuh dari sakit.

METODE PENELITIAN

Cross sectional dan observasi Kohort studi selama November 2002 sampai Maret 2004, dengan sampel yang terdiagnosis pasti leptospiriosis berat yang dirawat di rumah sakit (Dr. Kariadi, Telogorejo, St. Elisabeth, Roemani, Pantiwilasa, dan RSUD Kodya) yang berada di kota Semarang. EKG dibuat untuk semua penderita (semua yang masuk kriteria dan bersedia ikut dalam penelitian) pada hari pertama perawatan (EKG-1), tujuh hari di rumah sakit (EKG-2) dan satu bulan setelah EKG pertama.

HASIL

42 penderita masuk dalam penelitian terdiri 30 laki-laki dengan rata-rata umur 46,1 tahun. Pada hari pertama perawatan memberikan gambaran EKG-1 abnormal 81,0% (34 dari 42) penderita dengan gambaran sinus takikardi 10 (17,6%), AF frekuensi cepat atau lambat 6 (10,6%), *left anterior hemiblock* 6 (10,6%), iskemia 5 (8,8%), VES 4 (7,0%), SVES 3 (5,3%), perubahan ST-T non spesifik 3 (5,3%), *early repolaritation* 2 (3,5%), RBBB 3 (5,3%), IVCD 2 (3,5%), AV blok 1 (1,8%).

Tujuh hari perawatan di rumah sakit 7 (21%) dari 32 penderita dengan EKG-1 abnormal menjadi normal pada EKG-2, EKG-2 menunjukkan iskemi miokardial 9 (20,2%), sinus takikardi 6 (13,5%), perubahan ST-T non spesifik 5 (11,2%), AF 3 (6,7%), LAHB 3 (6,7%), *early repolaritation* 2 (4,5%), *non progressing R* 2 (4,5%) *incomplit RBBB* 2 (4,5%), sinus aritmia 1 (2,2%) dari 31 penderita yang dievaluasi. 17 (54,7%) penderita menunjukkan EKG-3 yang normal. Penderita dengan EKG-1 abnormal mempunyai nilai CPK abnormal 43% dan LDH abnormal 68%, sedang dengan EKG-2 abnormal mempunyai nilai CPK abnormal 8% dan LDH abnormal 52%.

KESIMPULAN

Dari penelitian, didapatkan 81,0% penderita leptospiriosis berat mempunyai salah satu tipe kelainan EKG pada hari pertama perawatan dan kelainan ini dapat membaik dengan berjalannya waktu. Frekuensi tipe kelainan EKG dideteksi selama periode evaluasi dimana terdapat sinus takikardi, atrial fibrilasi dan blok. Satu bulan setelah perawatan, 43,3% penderita tetap memiliki kelainan EKG walaupun sudah sembuh sepenuhnya dari sakit. Kelainan EKG yang tidak diketahui sebelumnya yang diperkirakan berhubungan dengan *pre existing heart disease* diantara penderita usia lanjut.

Tidak ada hubungan yang bermakna antara gambaran EKG dengan nilai CPK maupun LDH.

KATA KUNCI : Leptospiriosis berat – EKG – CPK – LDH

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Leptospirosis adalah penyakit infeksi akut yang menyerang manusia dan hewan. Penyakit ini disebabkan oleh spesies *Leptospira interrogans* dari golongan *spirochaeta*. Leptospirosis merupakan zoonosis yang tersebar luas di dunia. Saat ini terdapat lebih dari 200 serovar spesies *Leptospira interrogans*.^{1,2,3}

Insiden leptospirosis belum diketahui pasti, karena penyakit ini sering tidak terdiagnosis atau tidak dilaporkan. Kejadian luar biasa leptospirosis di sejumlah negara, menjadikan penyakit ini sebagai salah satu dari *the emerging of infectious disease*. *International Leptospirosis Society* menyatakan Indonesia sebagai negara dengan insiden leptospirosis tinggi.⁴ Berdasarkan data Semarang tahun 1998-2000, insiden leptospirosis adalah 1,2 per 100.000 penduduk per tahun dengan angka kematian 16,7%.⁵ Pada bulan Februari-April 2002, terjadi kejadian luar biasa leptospirosis pasca banjir berkepanjangan di propinsi DKI Jakarta. Angka kematian cukup tinggi yaitu 21 penderita dari 103 yang dirawat di rumah sakit (20%).⁶

Leptospirosis pada manusia selalu dikaitkan dengan faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan infeksi leptospira, seperti riwayat pekerjaan tertentu (petani, pekerja rumah pemotongan hewan, pembersih selokan, penebang kayu hutan, militer), faktor lingkungan (tinggal di daerah rawan banjir, kontak dengan binatang rumah, populasi tikus di sekitar tempat tinggal), melakukan aktivitas tertentu (berkebun, menabur pupuk di sawah), serta higiene perorangan (berjalan di genangan air, tanpa proteksi diri, luka di kaki). Manifestasi klinis leptospirosis bervariasi, mulai dari subklinis sampai berat. Para ahli membagi penyakit ini menjadi leptospirosis anikterik dan leptospirosis ikterik, untuk pendekatan diagnosis klinis dan penanganannya.

Leptospirosis harus dipikirkan sebagai diagnosis banding dari penyakit demam akut terutama pada pasien yang berhubungan dengan faktor-faktor risiko tertentu, agar tidak terjadi keterlambatan atau kesalahan diagnosis.^{3, 7, 8, 9}

Pemeriksaan laboratorium memegang peranan penting untuk konfirmasi diagnosis leptospirosis, namun seringkali fasilitas ini tidak tersedia terutama di negara-negara berkembang. Diagnosis laboratorium leptospirosis terutama didasarkan pada pemeriksaan serologis, yaitu pemeriksaan *Microscopic Agglutination Test* (MAT), *Enzyme Linked Immune Sorbent Assay* (ELISA) dan *immuno-fluorescent antibody test*. Pemeriksaan MAT digunakan sebagai *gold-standard* dalam mengevaluasi tes diagnostik leptospirosis yang baru, karena tes ini mempunyai sensitivitas yang tinggi dan dapat mendeteksi antibodi pada tingkat serovar.^{3,7}

Adapun komplikasi yang sering ditimbulkan oleh leptospira berat dapat berupa gagal ginjal, miokarditis, meningitis aseptik, hepatitis, iridosiklitis Perdarahan masif jarang ditemui namun apabila terjadi selalu menyebabkan kematian.^{6,7,9}

Manifestasi klinis sistem kardiovaskuler pada leptospirosis berat berupa miokarditis, perikarditis, arteritis koroner akut, endokarditis, gagal jantung kongestif dan gangguan irama jantung. Kelainan gambaran EKG ditemukan > 50% penderita leptospirosis berat dalam 24 jam perawatan dirumah sakit.⁵ Kelainan EKG dapat berupa fibrilasi atrial, flutter atrial, takikardi ventricular, *ventricular premature beat*, perubahan segmen ST / gelombang T, *Low Voltage*, *AV blok*, *intra ventricular conduction defect*, QT memanjang, RBBB yang komplet, *Ventricular ectopic*, depresi ST, bradikardi, *T inversion*, abnormal positif T, *Right or left bundle branch block*, *left anterior hemiblock*, *atrio ventricular block*.^{1, 3, 5, 10}

Adapun mekanisme terjadinya kelainan pada kardiovaskuler sama seperti pada organ lain oleh karena penempelan atau migrasi bakteri sehingga merusak endotel

sehingga merangsang terbentuknya deposit trombosit dan fibrin yang menyebabkan trombosis, toksin akibat bakteri yang lisis yang akan merangsang terbentuknya mediator dan sitokin interleukin 1, interleukin 2, *tumor necrosing factor α* , interferon γ serta prostaglandin serta terbentuknya antibodi (*immune*) antibodi antikardiolipin dan antibodi anti netrofil.^{11,12,13,14}

Pada pemeriksaan histopatologi penderita *postmortem* di dapatkan petekie pada selaput jantung, miokarditis dan endokarditis yang ditandai infiltrasi limfosit yang merata.¹⁵ Pada miokarditis di dapatkan adanya peradangan pada sistem konduksi dan saraf otonom.¹²

Pada penderita leptospirosis berat dengan miokarditis dilaporkan angka kematiannya 54 % karena gagal jantung dan syok.¹ Miokarditis akut sebagian akan berlanjut menjadi *dilated cardiomyopathy* kronik.¹⁵

Artigou JY, et al (1986) melaporkan seorang penderita leptospirosis dengan miokarditis dan syok kardiogenik yang dievaluasi selama 3 tahun masih memiliki kelainan fungsi ventrikel kiri dan *dilated cardiomyopathy*.¹⁶ Sedang Mel'nik GV, et al (1999) melaporkan penderita leptospirosis dengan ikterik dan miokarditis setelah 6-12 bulan masih meberikan gambaran EKG yang abnormal.¹⁷

Penderita leptospirosis dengan miokarditis yang asimptomatik tidak memerlukan terapi khusus cukup diberikan supportif terapi saja, sedang pada yang memberikan gejala gagal jantung kongestif diperlukan terapi dengan diuretika, *angiotensin-converting-enzyme inhibitor* (ACE-I), beta blocker, isosorbit dinitrat (ISDN), bila ada gangguan sistem konduksi yang progresif dan terjadi blokade maka perlu dipasang *pacemaker*, sedang antikoagulan bisa diberikan untuk mengurangi risiko tromboemboli.^{11, 18}

Pemeriksaan enzim CPK, CKMB, LDH/LDH1, troponin T dan troponin I diperlukan pada miokarditis.^{11,13,17} Trivadi SV, et al (2002) melaporkan pada 13 penderita yang memiliki EKG abnormal, 46,1% angka CKMB dan 44% CPK nya meningkat.¹⁰

Karena itu pemeriksaan EKG dapat membantu kemungkinan terdapatnya komplikasi berupa miokarditis, walaupun untuk menentukan diagnosis pasti memerlukan pemeriksaan histopatologi dari biopsi miokardium sebagai *gold standart*.¹¹

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah :

- Bagaimana gambaran EKG pada penderita leptospirosis berat saat masuk rumah sakit, 1 minggu perawatan dirumah sakit (*convalesen*) dan 1 bulan dari EKG pertama.
- Bagaimana nilai CPK dan LDH pada penderita dengan kelainan EKG

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Untuk mengetahui gambaran elektrokardiogram, nilai CPK dan LDH penderita dengan kelainan EKG pada penderita leptospirosis berat di rumah sakit se-kota Semarang.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Memberikan sumbangan informasi tentang gambaran EKG, nilai CPK dan LDH penderita dengan kelainan EKG pada penderita leptospirosis berat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. DEFINISI

Leptospirosis adalah penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh spesies *Leptospira interrogans* dari golongan *spirochaeta* yang menyerang hewan dan manusia (zoonosis).^{1,2}

II.2. ETIOLOGI

Genus leptospira dibagi menjadi 2 spesies yaitu *Leptospira interrogans* yang bersifat patogen dan *Leptospira biflexa* yang bersifat saprofit. *Leptospira interrogans* terdiri dari 24 serogroup dengan lebih dari 200 serovar, yaitu :^{1,2}

- | | |
|-----------------------|---------------|
| - Icterohaemorrhagiae | - Cynopteri |
| - Hebdomadis | - Djasiman |
| - Autumnalis | - Sarmin |
| - Pyrogenes | - Mini |
| - Bataviae | - Tarassovi |
| - Grippotyphosa | - Ballum |
| - Canicola | - Celledoni |
| - Australis | - Louisiana |
| - Pomona | - Ranarum |
| - Javanica | - Manhao |
| - Sejroe | - Shermani |
| - Panama | - Hurstbridge |

Leptospira adalah *spirochaeta* berbentuk spiral, bersifat aerob obligat, bergerak aktif, ukuran 0,1 μm x 6-20 μm . Kedua ujungnya memiliki kait berupa

flagellum periplasmik dan berputar pada sumbu panjangnya. Kuman ini dapat tumbuh optimal dalam media nutrisi agar pepton atau serum kelinci 10%, dengan pH 6,8-7,4 dan suhu 28-30^o C. Organisme ini termasuk dalam ordo *Spirochaetales*, famili *Leptospiraceae*, genus *Leptospira*.^{1,2,3,5}

II.3. EPIDEMIOLOGI

Leptospirosis merupakan salah satu *re-emerging disease*, sehingga dapat muncul sewaktu-waktu secara sporadis. Penyakit ini tersebar luas di dunia, baik daerah beriklim tropis maupun subtropis. Di Indonesia, leptospirosis tersebar antara lain di Propinsi Jawa Barat, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, Lampung, Sumatera Selatan, Bengkulu, Riau, Sumatera Barat, Sumatera Utara, Bali, NTB, Sulawesi Selatan, Sulawesi Utara, Kalimantan Timur dan Kalimantan Barat.^{6,7}

Penelitian tentang leptospirosis pertama kali dilakukan oleh Adolf Heil (1886), yang melaporkan adanya penyakit pada manusia dengan gambaran klinis demam, pembesaran hati dan limpa, ikterus dan tanda kerusakan fungsi ginjal. Penyakit tersebut oleh Goldsmith (1887) disebut sebagai *Weil's Disease* dan Inada (1915) berhasil membuktikan bahwa penyakit ini disebabkan oleh *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Sejak itu beberapa jenis leptospira dapat diisolasi baik dari manusia maupun hewan.⁶

Di Indonesia, leptospirosis dilaporkan dalam risalah Partoatmodjo (1964), bahwa sejak tahun 1936 telah diisolasi berbagai serovar leptospira, baik dari hewan liar maupun hewan peliharaan. Esseveld dan Colier (1938) dapat mengisolasi *L. pomona* dan *L. javanica* dari kucing. Serovar *hardjo* diisolasi oleh Wolf (1938) dari darah pekerja kebun karet di Deli. Kejadian pada manusia dilaporkan oleh

Fresh (1971) di Sumatera Selatan dan Pulau Bangka, serta Light (1971) di beberapa rumah sakit di Jakarta.⁶

Penularan ke manusia dapat secara langsung dan tidak langsung, karena dibawa oleh binatang yang terinfeksi leptospira. Binatang yang menjadi sumber penularan leptospirosis adalah rodent (tikus), babi, sapi, kambing, domba, kuda, anjing, kucing, burung, insektivora (landak, kelelawar, tupai). Binatang tersebut dianggap sebagai hospes *reservoir*, dimana leptospira hidup di dalam ginjal ataupun urin. Manusia terinfeksi melalui kontak dengan air, tanah (lumpur), tanaman, makanan-minuman yang dikotori air seni hewan penderita leptospirosis. Bakteri leptospira masuk ke dalam tubuh melalui selaput lendir mata, hidung, kulit luka atau saluran cerna.^{6, 8, 9}

Leptospirosis umumnya menyerang para petani, pekerja perkebunan, pekerja tambang/selokan, pekerja rumah potong hewan dan militer. Studi faktor-faktor risiko kejadian penyakit dan kematian pada leptospirosis yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa faktor-faktor risiko yang diduga berhubungan dengan kejadian leptospirosis adalah higiene perorangan seperti kebiasaan mandi, riwayat adanya luka, lingkungan kurang bersih, disamping pekerjaan, sosial ekonomi, banyaknya populasi tikus dalam rumah. Sedangkan faktor risiko yang berpengaruh terhadap kematian leptospirosis adalah umur penderita lebih dari 60 tahun, adanya komplikasi, kadar albumin serum rendah, produksi urin kurang dan kenaikan titer serologik (+). Angka kematian leptospirosis berat masih relatif tinggi berkisar 30-50%, meskipun saat ini ada kecenderungan menurun sampai 20%.^{8, 9}

II.4. PATOGENESIS

Leptospira masuk ke dalam darah melalui *port d'entrée* di kulit, selaput lendir oral, nasal, konjungtival dan sebagainya, yang selanjutnya berkembang biak dan menyebar ke organ-organ dan jaringan tubuh. Leptospira akan menghilang atau menurun jumlahnya dengan adanya respon imun baik humoral maupun seluler. Namun leptospira dapat menetap di dalam ginjal dan sebagian akan mencapai *convoluted tubulus*, serta membentuk koloni pada dinding lumen dan selanjutnya masuk dalam kemih. Pada keadaan ini di ginjal dapat terjadi nefritis yang menetap. Leptospira dapat dijumpai dalam air kemih 8 hari sampai beberapa minggu setelah infeksi (fase penyembuhan), bahkan sampai berbulan-bulan / bertahun-tahun.⁹

Infeksi leptospira dapat mengakibatkan gangguan hemostasis. Penelitian Jaroonvesema dkk (1975) mengemukakan bahwa leptospira dapat menyebabkan pemanjangan masa protrombin serta menurunnya faktor pembekuan V dan X, yang mungkin terjadi akibat *consumption coagulopathy* dan penurunan produksi faktor tersebut karena gangguan fungsi hati. Pemanjangan masa perdarahan dapat terjadi akibat kerusakan endotel kapiler oleh endotoksin yang dihasilkan leptospira.^{1,5}

Beberapa faktor virulensi diduga berperan dalam patogenesis penyakit, namun masih belum diketahui dengan pasti. Dalam perkembangan terakhir faktor-faktor tersebut dijelaskan sebagai berikut :

- Produksi toksin

Areán membuktikan produksi toksin oleh leptospira secara in vivo (Levett, 2001). Aktivitas endotoksin dilaporkan pada beberapa serovar leptospira. Hemolisin diproduksi oleh serovar *ballum*, *hardjo*, *pomona*, *tarassovi* dan *canicola*, yang berhubungan dengan proses hemolitik. Serovar *pomona* dan *copenhageni* memproduksi sitotoksin protein yang secara in vivo berhubungan

dengan infiltrasi makrofag dan sel polimorfonuklear.^{1, 5} Akibat lisisnya kuman maka akan keluar toksin yang akan merangsang terbentuknya mediator dan sitokin interleukin 1, interleukin 2, TNF α , interferon γ , prostaglandin dan terbentuknya antibodi sehingga diperkirakan sebagai penyebab terjadinya miokarditis, endokarditis, perikarditis dan aretritis koronaria.¹⁴

- Perlekatan (*attachment*)

Leptospira terbukti melekat pada sel epitel. Leptospira yang virulen secara *in vitro* menempel pada sel epitel renal dan proses adesi ditingkatkan oleh adanya aglutinasi antibodi. Lipopolisakarida (LPS) leptospira memacu perlekatan netrofil pada sel endotel dan agregasi platelet, serta diduga berperan dalam terjadinya trombositopenia.^{1,5} Dan bila perlekatan terjadi pada arteri koronaria maka akan berakibat terjadinya spasme dan tromboemboli yang berakibat terjadinya sindroma koroner akut.¹³

- Mekanisme imunologi

Fase kedua dari leptospirosis akut adalah fase imun, yang ditandai dengan munculnya antibodi terhadap leptospira. Kadar kompleks imun yang berada di sirkulasi berhubungan dengan beratnya gejala penyakit, dan penurunan kadar kompleks imun di sirkulasi sejalan dengan perbaikan klinis.^{1, 5} Pada percobaan dengan babi guinea menunjukkan bahwa antigen leptospiral terdapat di interstisial ginjal dan IgG serta C3 menumpuk di glomeruli dan dinding kapiler. Uveitis pada percobaan dengan kuda, berhubungan dengan adanya limfosit B pada retina.^{1,5}

Antibodi antiplatelet ditemukan pada manusia dengan leptospirosis dan septikemia, yang diduga berperan dalam trombositopenia. Autoantibodi lain seperti IgG antibodi antikardiolipin dan antibodi antinetrofil sitoplasmik diduga berperan dalam patogenesis cedera vaskuler, trombosis sekunder akibat defek endotel dan ini

merupakan mekanisme terjadinya edema dan inflamasi pada endokardium pada leptospirosis.^{13,14} *Leptospira* yang virulen memacu apoptosis secara in vivo dan in vitro. Apoptosis limfosit dipacu oleh TNF α pada percobaan tikus.¹

- Protein permukaan

Membran luar leptospira terdiri dari lipopolisakarida (LPS) dan beberapa lipoprotein. Lipopolisakarida (LPS) bersifat imunogenik dan menentukan spesifisitas serovar. Komponen membran luar leptospira mungkin berperan dalam patogenesis nefritis interstisial,¹ perikarditis, miokarditis, endokarditis dan arteritis koroner.^{13,14}

II. 5. GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis leptospirosis bervariasi mulai dari gejala ringan mirip influenza sampai gejala berat yang sering berakibat fatal. Pendapat terdahulu yang mengatakan bahwa leptospirosis identik dengan *Weil's disease* sesungguhnya tidak tepat. Para ahli membagi penyakit ini menjadi leptospirosis anikterik dan leptospirosis ikterik untuk pendekatan diagnosis klinis dan penanganannya. Masa inkubasi penyakit berkisar antara 2-20 hari, dengan rata-rata 10 hari. Perjalanan klinis leptospirosis umumnya bifasik karena mempunyai 2 fase yaitu fase leptospiremia dan fase imun yang dipisahkan oleh periode asimtomatik. Namun ada juga yang membagi menjadi 3 fase yaitu fase leptospiremia, fase imun dan fase penyembuhan.^{1, 2, 5, 7}

Fase 1 (fase leptospiremia) adalah fase dijumpainya leptospira dalam darah, berlangsung 4-9 hari dan biasanya berakhir dengan menghilangnya gejala dan tanda klinis untuk sementara selama 2-3 hari. Fase 2 (fase imun) berkaitan dengan munculnya antibodi IgM dalam sirkulasi. Fase ini ditandai dengan munculnya kembali demam yang tidak melebihi 39⁰C selama 1-3 hari, kadang disertai

meningismus. Pada fase ini dapat dijumpai iridosiklitis, neuritis optik, mielitis, ensefalitis dan neuritis perifer. Fase 3 (fase penyembuhan) terjadi pada minggu ke-2 s/d minggu ke-4. ditandai dengan perbaikan klinis berupa pulihnya kesadaran, hilangnya ikterus, produksi urin membaik, demam dan nyeri otot berangsur-angsur menghilang.^{1, 2, 5, 7}

II.5.1. Leptospirosis anikterik

Manifestasi klinis leptospirosis anikterik diperkirakan mencapai 90% dari seluruh kasus leptospirosis di masyarakat. Pasien leptospirosis anikterik umumnya tidak berobat karena keluhannya dapat sangat ringan. Leptospirosis anikterik dapat sembuh sendiri (*self-limited*) dan gejala klinisnya menghilang dalam 2-3 minggu. Awitan leptospirosis anikterik mendadak yang ditandai demam ringan atau tinggi bersifat remiten, nyeri kepala, menggigil dan mialgia. Dijumpai nyeri otot betis, punggung dan paha yang sering berakibat pasien mengeluh sulit berjalan. Pemeriksaan fisik yang khas adalah *conjunctival suffusion* dan nyeri tekan daerah betis. Dapat dijumpai kelainan mata berupa uveitis, iridosiklitis. Limfadenopati, hepatomegali, splenomegali dan *rash* makulopapuler jarang ditemukan.^{1, 7, 9}

Gambaran klinis terpenting leptospirosis anikterik adalah meningitis aseptik yang sering terlewatkan karena tidak spesifik. *Leptospira* dapat ditemukan dalam cairan serebrospinal pada fase leptospiremia, namun menghilang pada minggu kedua setelah muncul antibodi dalam fase imun. Nyeri kepala pada fase imun leptospirosis anikterik merupakan petunjuk adanya meningitis aseptik. Pasien leptospirosis anikterik, tes torniketnya dapat positif sehingga sering didiagnosis sebagai infeksi dengue. Penyakit ini harus dipikirkan sebagai salah satu diagnosis banding penyakit demam akut lain, terutama di daerah endemis.^{1, 5, 7}

II.5.2. Leptospirosis ikterik

Demam pada leptospirosis ikterik dapat persisten sehingga fase imun menjadi tidak jelas atau *overlapping* dengan fase leptospiremia. Ada tidaknya fase imun dipengaruhi oleh jenis serovar, jumlah kuman leptospira, status imunologi dan nutrisi pasien, serta kecepatan pemberian terapi yang tepat. Komplikasi yang terjadi pada leptospirosis ikterik menunjukkan bahwa penyakit ini bersifat multisistem. Berat ringannya ikterus tidak mempunyai nilai prognostik. Bilirubin dapat meningkat tinggi, serum transaminase umumnya sedikit meningkat dan fungsi hati akan kembali normal setelah pasien sembuh. Leptospirosis ikterik merupakan penyebab tersering gagal ginjal akut. Azotemia, oliguria atau anuria umumnya terjadi pada minggu ke-2.^{1,5,7}

Pada leptospirosis ikterik sering dijumpai trombositopenia, sedang hipoprotrombinemia terjadi pada sebagian kecil pasien. Komplikasi pada paru berkisar antara 20-70%, umumnya berupa batuk, nyeri dada, hemoptisis, edema paru dan dapat terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang fatal. Komplikasi kardiovaskuler dapat berupa miokarditis, gagal jantung kongestif dan gangguan irama jantung.^{5,7, 18, 19}

II.5.3. Keterlibatan kardiovaskuler

Komplikasi pada kardiovaskuler pada leptospirosis dapat berupa gangguan sistem konduksi, miokarditis, perikarditis, endokarditis dan arteritis koroner.^{11,13,14} Manifestasi klinis miokarditis sangat bervariasi dari tanpa keluhan sampai bentuk yang berat berupa gagal jantung kongestif yang fatal. Keadaan ini diduga sehubungan dengan kerentanan secara genetik yang berbeda-beda pada setiap penderita.²⁰

Sebagian besar keluhan penderita tidak khas berupa rasa lemah, berdebar-debar, sesak nafas, dan rasa tidak enak di dada. Nyeri dada biasanya bila disertai perikarditis. Kadang-kadang didapat rasa nyeri menyerupai angina pektoris.²⁰

Gejala paling sering ditemukan adalah takikardi sesuai dengan kenaikan suhu. Kadang-kadang didapatkan hipotensi dengan nadi kecil atau pulsus alternans. Vena jugularis meningkat dan auskultasi didapatkan bunyi jantung pertama yang lemah. Kadang-kadang ditemukan aritmia dan irama derap ventrikuler atau atrial serta sistolik di apeks.²⁰

Manifestasi klinik miokarditis jarang didapatkan pada saat puncak infeksi karena akan tertutup oleh manifestasi penyakit infeksi sistemik dan baru jelas saat fase pemulihan. Sebagian akan berlanjut menjadi bentuk kardiomiopati kongestif / *dilated*. Juga akan menjadi penyebab aritmia, gangguan konduksi atau payah jantung yang secara struktural dianggap normal.²⁰

Pada ekokardiografi dapat dijumpai hipokinesis ke dua ventrikel, walaupun jarang kadang bersifat regional terutama di apeks. Dapat juga ditemukan penebalan dinding ventrikel, trombi ventrikel kiri, pengisian diastolik yang abnormal atau efusi perikardial.²⁰

Apabila mengenai perikardium, maka akan terjadi perikarditis akut dengan keluhan sakit dada substernal atau sternal, kadang-kadang menyebar ke bahu dan menjadi ringan bila penderita duduk. Pada pemeriksaan jasmani akan didapatkan *pericardial friction rub*, pembesaran jantung, tanda-tanda tamponade, peningkatan tekanan vena jugularis, hepatomegali, edema tungkai. Bunyi jantung lemah dan juga normal bila efusi perikardial berada di belakang. *Ewart' sign* (perkusi yang pekak dibawah angulus scapularis kiri bila efusi perikardialnya banyak).²¹

Pada leptospirosis 50% kasus menunjukkan adanya miokarditis dengan inflamasi sistem konduksi.¹² Sehingga memberikan gambaran abnormalitas dari EKG berupa gangguan konduksi berupa SVES, VES, RBBB, LBBB, LAHB, PHB, IVCD dan *AV block*.¹³

Miokarditis leptospirosis anikterik di Cina menunjukkan keterkaitan yang sangat erat dengan kelainan paru yang berat.¹ Angka kematian sebanyak 54 % dilaporkan pada kasus leptospirosis berat dengan miokarditis. Abnormalitas repolarisasi pada EKG menunjukkan indikator prognosis yang jelek dengan OR 5,9 pada kasus leptospirosis berat, sedangkan di Brasil terjadi aritmia dengan OR 2,83.^{1,12}

Arean (1957) melaporkan 61,5 % miokarditis dalam studinya. Miokarditis leptospirosis memberi gambaran reaksi sistem fagosit mononuklear yang luas, arteritis coroner akut terjadi 70% dan ada kesesuaian dengan miokarditis inflamasi dan merupakan bagian dari miokardiopati leptospirosis. Dragert (1934) pertama kali melaporkan bahwa secara mikroskopis mendapatkan fokus erosi pada endokardium dan katup jantung dengan timbunan fibrin.¹²

Leptospirosis mempunyai gambaran menyerupai penyakit vaskulitis sistemik infeksi berat pada organ spesifik atau jaringan yang umum.¹²

Selama fase septikemi, migrasi bakteri (setprijia et al 1980), toksin, produk enzim atau antigen karena lisisnya bakteri (Yasuda et al 1986), akan meningkatkan permeabilitas endotel dan memberikan manifestasi awal penyakit vaskuler, trombosis merupakan sekunder dari defek endotel. Dan ini merupakan mekanisme terjadinya edema dan inflamasi pada endokardium.¹²

Pada pemeriksaan histopatologi *post mortem* pada miokarditis leptospirosis didapati petekie pada selaput jantung dan infiltrat luas pada miokardium.^{12,15}

Perubahan kardiologi pada leptospirosis berupa miokarditis dilaporkan pertama kali tahun 1935 dan gambaran EKG tidak spesifik berupa fibrilasi atrial, fluter atrial, takikardi ventrikuler, *ventricular premature beat*, perubahan segmen ST / gelombang T, *Low Voltage*, *AV blok*, *intra ventricular conduction defect*, QT memanjang, RBBB yang komplet, *ventricular ectopic*, depresi ST, bradikardi, *T inversion*, abnormal positif T, *Right or left bundle branch block*, *left anterior hemiblock*, *atrio ventricular block*.^{8,9,10,12,14,15} Dan peningkatan enzim *Creatinin phosphokinase*²² dan *Laktat dehidrogenase*.²² Hipotensi sering dijumpai pada saat pasien masuk rumah sakit dan sering mengakibatkan gangguan fungsi ginjal. Komplikasi lain yang jarang adalah rhabdomyolisis, *thrombotic thrombocytopenic purpura*, kolesistitis akut tanpa batu, stenosis aorta, arthritis reaktif, eritema nodosum, epididimitis dan sindroma Guillain-Barre.^{5,7, 18, 19}

DeBrito T, et al (1987) dalam studinya 20 jantung dari penderita leptospirosis 50% kasus menunjukkan adanya miokarditis interstitial dengan inflamasi sistem konduksi. 70 % menunjukkan arteritis koroner dan 50% aarteritis.¹²

Trivedi SV, at al (2002) dalam penelitiannya di Gujarat Selatan dalam kurun waktu antara Juni 2002 sampai September 2002 , pada penderita leptospirosis berat dengan jumlah sampel 25 penderita yang dilakukan pemeriksaan EKG didapatkan abnormalitas sebesar 52% yang berupa AV blok derajat 1 11 (44%), sinus takikardi 10 (40 %), depresi segmen ST 4 (16%) Perpanjangan QTc 3 (12 %), gelombang T invertet 2 (8%) ventrikel prematur beat 2 (8%), atrial fibrilasi 1 (4%) dan CPK abnormal 44%.¹⁰

Komplikasi berat seperti miokarditis hemoragik, *multi-organ failure*, perdarahan masif dan ARDS merupakan penyebab utama kematian leptospirosis

ikterik. Sedangkan penyebab kematian leptospirosis ikterik di RS. Dr. Kariadi periode 1979-1982 adalah koma uremikum, syok septik, gagal kardiorespirasi dan syok hemoragik. Angka kematian leptospirosis ikterik di RS. Dr. Kariadi berkisar 30-50%, meskipun telah mendapatkan terapi. Faktor-faktor prognostik yang berkaitan dengan kematian pada leptospirosis adalah oliguria, hiperkalemi, hipotensi, dispnea, leukositosis $> 12.900/\text{mm}^3$, kelainan EKG dan adanya infiltrat paru pada foto radiologis dada.^{5, 7, 23, 24}

II.6. DIAGNOSIS KLINIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis keluhan dan gejala, serta pemeriksaan fisik dan ditunjang oleh pemeriksaan laboratorium. Menurut *The Center for Disease Control of Leptospirosis Report*, diagnosis leptospirosis dibagi dalam 3 klasifikasi, yaitu :^{5, 25}

- *Suspect*, bila ada gejala klinis, tanpa dukungan uji laboratorium.

Diagnosis berdasarkan gejala klinis dan data epidemiologi menurut *Faine score* (tabel 1) yang direkomendasikan WHO tahun 1982.

- *Probable*, bila gejala klinis sesuai leptospirosis dan hasil tes serologi penyaring yaitu *dipstick*, *lateral flow* atau *Dri-Dot* positif.
- Definitif, bila :
 1. Ditemukan leptospira atau antigen leptospira dari spesimen darah, jaringan/cairan tubuh, dengan pemeriksaan mikroskopik, kultur, inokulasi hewan atau reaksi polimerase berantai.
 2. Gejala klinis sesuai leptospirosis dan didukung dengan hasil uji MAT atau IgM ELISA yang positif.

Tabel 1. Kriteria diagnosis leptospirosis menurut Faine, WHO, 1982

Daftar pertanyaan	Jawaban	Nilai
A. Gejala dan laboratorium		
• Sakit kepala mendadak	ya/tidak	2/0
• <i>Conjunctival suffusion</i>	ya/tidak	4/0
• Demam	ya/tidak	2/0
• Demam lebih dari 38 ⁰ C	ya/tidak	2/0
• Meningismus	ya/tidak	4/0
• Meningismus, nyeri otot, <i>conjunctival suffusion</i>	ya/tidak	10/0
• Ikterik	ya/tidak	1/0
• Albuminuria atau azotemia	ya/tidak	2/0
B. Faktor-faktor epidemiologi		
• Riwayat kontak dengan 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 serologi		
• Serologi (+) dan daerah endemis Serum tunggal (+), titer rendah	ya/tidak	2/0
• Serologi (+) dan daerah endemis Serum tunggal (+), titer tinggi	ya/tidak	10/0
• Serologi (+) dan daerah endemis Serum sepasang, titer meningkat	ya/tidak	25/0
• Serologi (+) dan bukan daerah endemis		

Serum tunggal (+), titer rendah	ya/tidak	5/0
Serum tunggal (+), titer tinggi	ya/tidak	15/0
Serum sepasang, titer meningkat	ya/tidak	25/0

Dikutip dari pustaka 25

Berdasarkan kriteria di atas, leptospirosis dapat ditegakkan jika :

- *Suspect* leptospirosis, bila A+B antara 20 – 25
- *Probable* leptospirosis, bila A atau A+B > 26 atau A+B+C > 25

Kriteria diagnosis leptospirosis ini mempunyai beberapa kelemahan. Faktor epidemiologi dalam kriteria diagnosis tersebut mempunyai nilai tinggi jika positif, padahal faktor ini bersifat subyektif dan tidak spesifik. Hasil pemeriksaan serologis dalam kriteria diagnosis tersebut menjadi kendala bagi klinisi, karena pemeriksaan serologis jarang tersedia dan hasilnya baru dapat diperoleh setelah beberapa hari. Karena itu kriteria diagnosis leptospirosis ini harus diterapkan secara hati-hati.^{7,8}

Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan leptospirosis baik subyektif maupun obyektif, merupakan *high index of suspicion* diagnosis leptospirosis pada manusia. Identifikasi faktor-faktor risiko leptospirosis pada saat pasien masuk rumah sakit akan bermanfaat dalam menetapkan diagnosis kerja dan terapi awal. Faktor risiko leptospirosis sangat luas, mencakup beberapa faktor seperti riwayat pekerjaan tertentu, melakukan aktivitas tertentu, faktor lingkungan dan higiene perorangan.^{7,8}

II.7. DIAGNOSIS LABORATORIUM

Pemeriksaan bakteriologis langsung pada darah atau urin dengan mikroskop medan gelap mempunyai nilai positif palsu tinggi, karena filamen protein sering ditemukan pada sampel dan sangat mirip dengan leptospira. Karenanya pemeriksaan ini harus dikerjakan oleh seorang yang berpengalaman. Isolasi leptospira dapat

diperoleh secara langsung dari darah, urin, jaringan tubuh atau kultur. Hasil kultur dapat digunakan sebagai diagnosis pasti, namun pemeriksaan mikrobiologi ini tidak dianjurkan sebagai *gold standard* karena sensitivitasnya rendah (20%) dan hasilnya baru diketahui setelah beberapa minggu.^{5,7}

Diagnosis laboratorium leptospirosis terutama didasarkan atas pemeriksaan serologis. Pemeriksaan serologis yang sering digunakan adalah *Microscopic Agglutination Test* (MAT), *Enzyme Linked Immune Sorbent Assay* (ELISA) dan *immuno-fluorescent antibody test*. Pemeriksaan ini tidak mudah dikerjakan, memerlukan peralatan khusus, serta petugas terlatih. Tes diagnostik leptospirosis yang cepat telah dikembangkan oleh *The Royal Tropical Institute* (KIT) Amsterdam dengan menggunakan metode *dipstick assay*, *lateral-flow assay* dan *latex based agglutination test* (*LeptoTek Dri-Dot*). Saat ini pemeriksaan molekuler telah dikembangkan untuk diagnosis leptospirosis. DNA leptospira dapat dideteksi dengan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dari spesimen serum, urin, *humour aqueous*, cairan serebrospinal dan jaringan otopsi.^{5,7}

II.7.1. *Microscopic Agglutination Test* (MAT)

Pemeriksaan MAT merupakan tes referensi utama dan sering digunakan sebagai *gold standard* dalam mengevaluasi tes diagnostik leptospirosis yang baru, karena mempunyai sensitivitas tinggi. MAT mendeteksi antibodi pada tingkat serovar, sehingga dapat mengidentifikasi *strain* leptospira. Pemeriksaan ini memerlukan sejumlah *battery of strain* leptospira dan sepasang sera dari pasien pada periode akut dan 5-7 hari sesudahnya. Pemeriksaan MAT dikatakan positif bila terjadi serokonversi berupa kenaikan titer 4 kali atau titer $\geq 1 : 320$ dengan satu atau lebih antigen tanpa kenaikan titer. Di Indonesia, pemeriksaan MAT hanya

dapat dilakukan di laboratorium Badan Penelitian Veteriner Bogor dan laboratorium Mikrobiologi FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang.^{3,26}

II.7.2. Macroscopic Slide Agglutination Test (MSAT)

Prinsip uji MSAT sama dengan MAT, namun secara makroskopik di atas kaca obyektif. Hasil reaksi dinilai secara semi kuantitatif dengan mata telanjang. Interpretasi hasil sama dengan MAT. Uji MSAT kurang spesifik dibanding dengan MAT.^{5,27}

II.7.3. Dipstick assay

Dasar pemeriksaan ini adalah pendeteksian IgM *leptospira-specific* dalam serum manusia. Metode ini sederhana, praktis, relatif cepat, memerlukan waktu 2,5-3 jam. Metode ini hanya menggunakan tabung reaksi, reagen, pita celup *dipstick* dan *sentrifuge* untuk memproses serum pasien, serta tidak memerlukan tempat khusus seperti pada metode MAT. Metode ini menggunakan antigen *leptospira* yang telah difiksasi sebagai pita antigen yang dilekatkan pada *dipstick* sehingga relatif aman dan tidak ada risiko tertular.^{5,7}

Hasil evaluasi *multi-center Lepto dipstick-assay* (LDA) di 22 negara termasuk Indonesia menunjukkan bahwa, sensitivitas LDA masing-masing adalah 84,5% dan 92,1% pada serum yang diambil dalam periode 1-10 hari dan > 10 hari sakit. Sedangkan spesifisitas LDA masing-masing adalah 87,5% dan 94,4% pada serum yang diambil dalam periode 1-10 hari dan > 10 hari sakit.^{5,28}

II.7.4. Lateral flow assay

Metode ini dasar pemeriksaannya sama yaitu mendeteksi IgM *leptospira-specific*, namun menggunakan teknik *lateral flow* dan hasilnya dapat dibaca dalam waktu 10 menit. Teknik ini terdiri atas suatu pita pendeteksi yang terbuat dari

nitroselulose, salah satu sisinya dilapisi bantalan berisi reagen *dried colloidal gold-labelled anti-human IgM antibody* dan sisi yang lain terdapat bantalan penyerap.^{5,7}

Hasil evaluasi *LeptoTek Lateral Flow™* menunjukkan nilai diagnostik yang baik, yaitu mempunyai sensitivitas 85,8% dan spesifisitas 93,6%. Nilai ramal positifnya adalah 93,7% dan 98,1% pada serum pasien yang diambil dalam periode 10 hari dan > 10 hari perjalanan penyakit. Tes ini menunjukkan persesuaian yang baik dengan tes *Leptospira IgM-ELISA*, dengan *kappa index of agreement* 91,8%.⁷

29

II.7.5. Latex based agglutination test

Tes diagnostik dengan metode ini diberi nama *LeptoTek Dri-Dot™*. Tes ini lebih praktis dan lebih cepat karena hasilnya dapat diketahui dalam 30 detik. Dasar kerja tes ini sama dengan metode sebelumnya. Dalam tes ini, 10 µl serum pasien ditetaskan pada sebuah kartu aglutinasi, kemudian reagen pendeteksi dicampurkan dengan menggunakan spatula plastik sekali pakai. Hasil dibaca setelah 30 detik dan dinyatakan positif bila terjadi aglutinasi.^{5,7}

Hasil evaluasi *LeptoTek Dri-Dot™* menunjukkan sensitivitas 72,3% dan 88,2% pada serum pasien yang dikumpulkan dalam periode 10 hari dan > 10 hari perjalanan penyakit. Sedangkan spesifisitasnya 93,8% dan 89,8% pada serum pasien yang dikumpulkan dalam periode 10 hari dan > 10 hari perjalanan penyakit.

3,30

II.7.6. Creatinin phosphokinase

Creatinin kinase (CK) banyak ditemukan di otot lurik, otak dan jaringan jantung disamping ginjal dan diafragma, hepar dan eritrosit meskipun dalam jumlah yang lebih kecil.²²

CK terdiri dari : BB (CK-1) banyak terdapat di otak, prostat, usus, paru, kandung kemih, plasenta dan tiroid, MB (CK-2) 25%-46% ditemukan di otot jantung, <5% di otot skeletal. MM (CK-3) terutama di otot skeletal dan otot jantung. Ke 3 isoensim tersebut (CK1-3) ditemukan pada sitosol sel yang berkaitan dengan struktur miofibril.²²

Bentuk ke 4 dari CK yaitu CK-Mt dengan sifat imunologis dan elektroforesis yang berbeda. Ditemukan diantara membran terluar dan membran terdalam mitokondria dan di jantung mencapai 15% dari total CK. Juga ditemukan CK dalam bentuk mikromolekul yaitu makro CK tipe 1 dan 2. Tipe 1 : CK-1 yang berkaitan dengan Ig G atau CK-3 yang berkaitan dengan Ig A.²²

Tipe 1 ini berkaitan dengan penyakit gastrointestinal, adenoma / karsinoma, gangguan miokardium, penyakit vaskuler dan gangguan yang mengancam kehidupan, sering ditemukan pada wanita usia > 50 tahun, berkaitan dengan angka mortalitas yang tinggi.²²

Tipe 2 : CK-Mt oligometrik. Terutama pada orang dewasa yang sakit berat akibat keganasan / penyakit hepar atau anak-anak dengan gangguan miokardium.²²

CK lebih rendah pada wanita dan orang-orang yang tidak berotot. Selain itu dipengaruhi oleh ras.²²

CK akan meningkat pada distropi otot / tipe *dichewne*, bayi dan anak-anak (7-10 tahun), hipertermi maligna, setelah infark miokard, trauma jantung setelah operasi jantung, angina pektoris, syok kardiogenik, tersengat listrik, takikardi, miokarditis, gagal jantung kongestif, PTCA atau prosedur intra arterial yang lain, iskemia serebral, gangguan serebrovaskuler akut (perdarahan subaraknoid), tindakan bedah saraf, trauma kapitis, sindroma Reye, hipotiroid, adenokarsinoma,

infark gastrointestinal, tumor (paru, prostat, kandung kemih, testis, ginjal, mammae, ovarium).²²

CK diperiksa dengan elektroforesis, kromatografi atau secara imunologis (imunopresipitasi, imunoinhibisi, *immunoassay*).²²

II.7.7. Lactat dehydrogenase

LD ditemukan disemua sel tubuh maupun sitoplasma sel. Kadar dalam jaringan lebih tinggi dibanding di serum.²²

Otot jantung, ginjal dan eritrosit banyak ditemukan LD-1 dan LD-2, otot skelet dan hepar banyak ditemukan LD-4 dan LD-5. Kelenjar endokrin, lien, paru, limfonodi, platelet, otot uterus non gravida banyak mengandung isoensim intermediat.²²

LD meningkat pada infark miokard, miokarditis, gagal jantung yang disertai kongesti hepar, anoksia dan syok berat, hemolisis berat, anemia megaloblastik akibat defisiensi folat / B₁₂, kerusakan sel stem eritrosit dalam sumsum tulang, penyakit hepar, hepatitis toksik yang disertai ikterik, hepatitis viral, infeksi mononukleosis, sirosis, ikterik obstruktif, penyakit hepar primer atau anoksia hepar sekunder, keganasan terutama pada tumor sel germinal seperti teratoma, seminoma testis, disgerminoma testis, dan distrofi muskuler progresif.²²

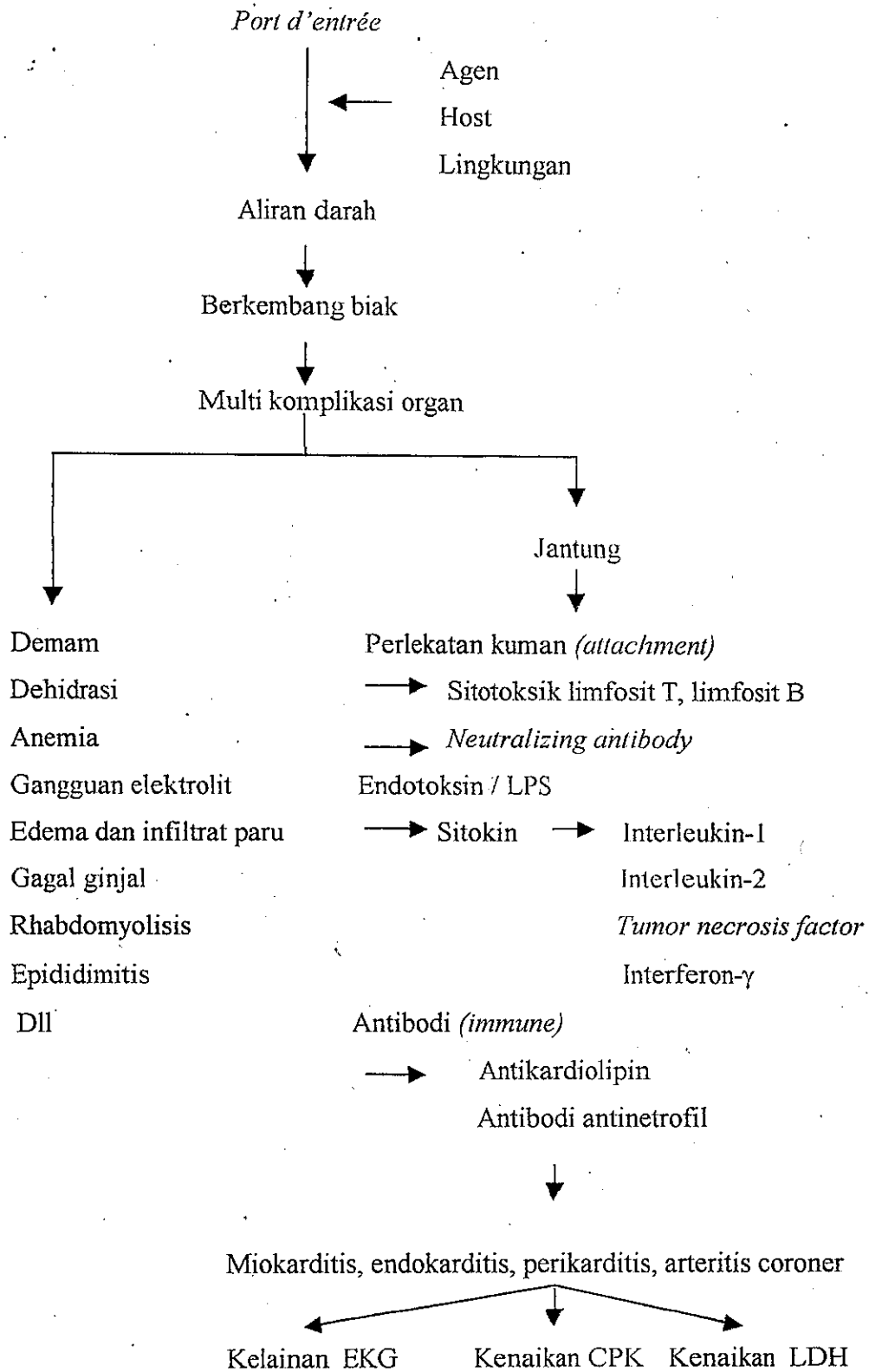
Sampel jangan memakai plasma yang mengandung antikoagulan oksalat atau serum yang telah dihemolisa, karena banyak mengandung LD-1 dan LD-2.²²

Pemeriksaan LD ini dilakukan secara elektroforesis dan imunopresipitat.²²

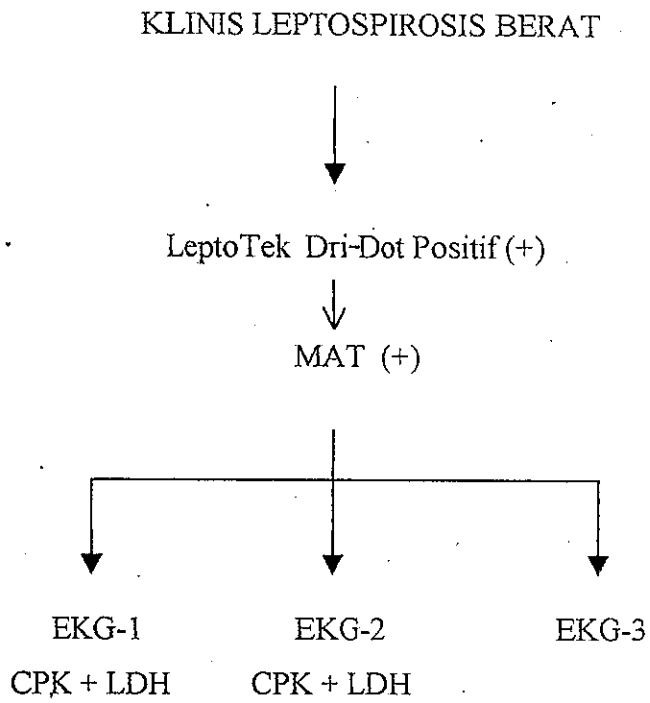
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN ALUR PENELITIAN

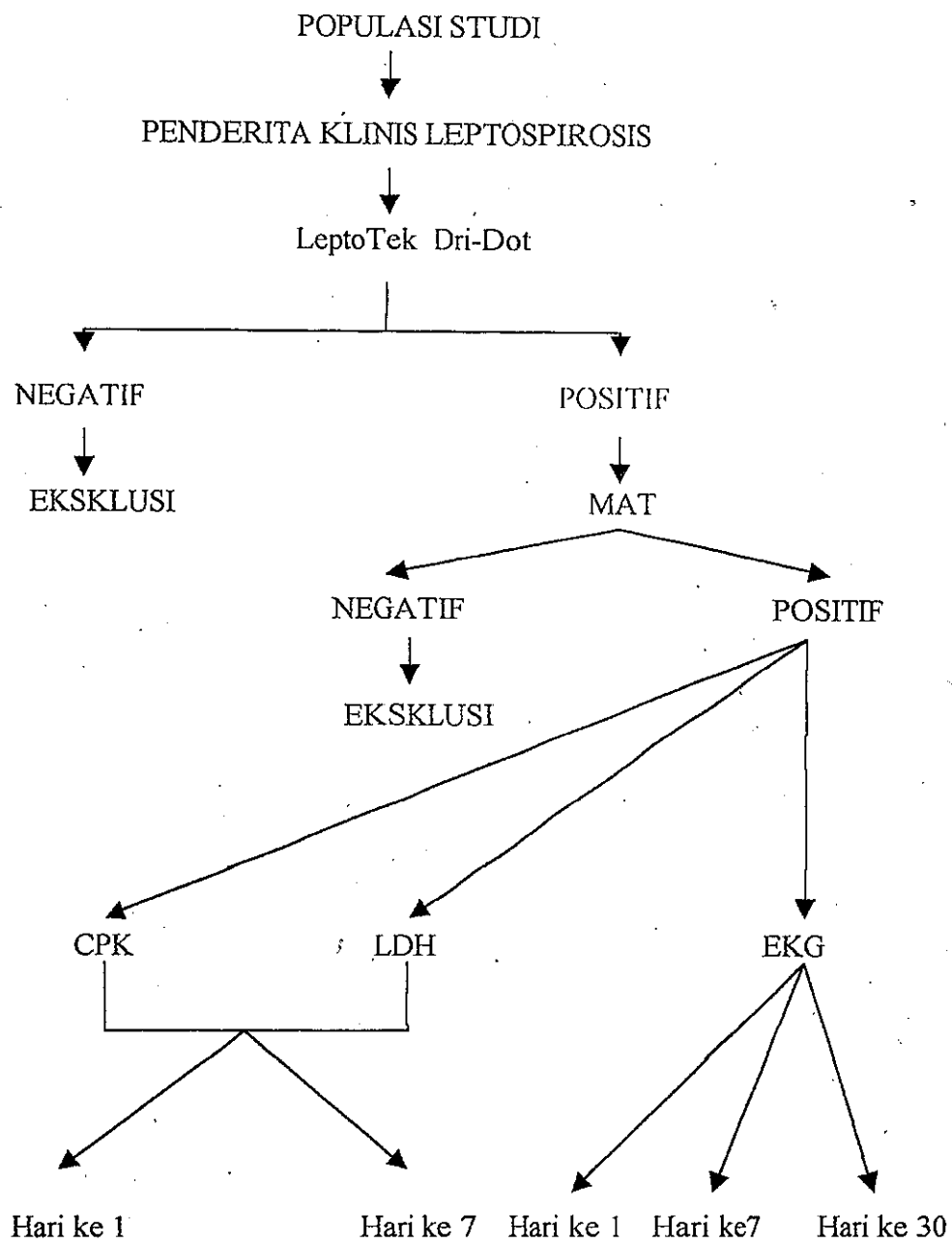
III.1. KERANGKA TEORI



III.2. KERANGKA KONSEP



III.3. ALUR PENELITIAN



BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RANCANGAN PENELITIAN

- Penelitian merupakan bagian dari penelitian induk yang mempunyai desain deskriptif dengan pendekatan *cross sectional*.
- Pada penelitian ini kami mengikuti pasien secara serial, dengan desain studi obsevasi kohort.

IV.2. TEMPAT DAN WAKTU

Tempat : Rumah sakit se-Kota Semarang, meliputi RS. Dr. Kariadi, RSUD Kota Semarang, RS. Telogorejo, RS. St. Elisabeth, RS. Roemani, RS. Panti Wilasa Citarum dan RS. Panti Wilasa Dr. Cipto.

Waktu : November 2002 – Maret 2004

IV.3. POPULASI PENELITIAN

1. Populasi Referen dari penelitian ini adalah semua penderita klinik yang dicurigai leptospira, dengan gejala klinis yang mendukung serta didapatkannya test *LeptoTek Dri-Dot* yang positif.
2. Populasi studi : Penderita secara klinik dicurigai menderita *Leptospira* yang disingkirkan dengan pemeriksaan awal *LeptoTek Dri-Dot* baik laki-laki, maupun perempuan, yang datang dan dirawat dibangsal penyakit dalam, periode waktu November 2002-Maret 2004
3. Responden penelitian : populasi studi yang memenuhi kriteria sampel

IV.4. KRITERIA SAMPEL

Kriteria Inklusi bagi penderita untuk dapat diikutsertakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

A. Jenis gejala dan Laboratorium

- Sakit kepala mendadak

- *Conjunctival suffusion* bilateral
- Demam > 38° C
- Meningismus
- Nyeri otot terutama otot betis
- Azotemia
- Ikterik
- Oliguria

B. Faktor epidemiologi seperti riwayat kontak dengan binatang ke hutan, rekreasi tempat kerja atau diduga diketahui kontak dengan air yang terkontaminasi.

C. Didapatkan hasil yang positif pada pemeriksaan MAT

D. Bersedia ikut dalam penelitian ini yang dikuatkan dengan *informed consent*.

Kriteria Ekslusi

- Penderita dengan hasil MAT negatif (-)
- Tidak bersedia diambil darah untuk pemeriksaan MAT, CPK, LDH dan EKG serial

IV.5. BESAR SAMPEL (RESPONDEN)

Responden adalah anggota populasi penelitian yang dipilih dan memenuhi kriteria sampel selama rentan waktu yang telah ditentukan.

III.6 . BAHAN DAN ALAT

- Catatan medik penderita

- Formulir observasi
- Alat pemeriksaan fisik (termometer, tensi, dll)
- Sduit *disposable*
- *Vacutainer*
- *Timer*
- *Sentrifuge*
- *LeptoTek Dri-Dot*
- Elektrokardiografi

IV.7. DEFINISI OPERASIONAL

1. Sakit kepala mendadak, sakit sedara tiba-tiba yang dirasakan diseluruh kepala berdenyut, seperti dipukul
2. *Conjunctival suffusion* : terjadi kemerahan pada konjungtiva bulbi disertai dengan pelebaran pembuluh darahnya.
3. Demam persisten yaitu peningkatan suhu badan yang dengan variasi harian tidak berbeda lebih dari 1⁰ C
4. Meningismus yaitu terdapatnya tanda-tanda rangsangan meningeal .
5. Nyeri otot terutama betis, yaitu bila dilakukan perabaan atau pemijatan pada musculus gastrocnemeus
6. Ikterus yaitu terdapatnya warna kekuningan pada sklera
7. Azotemia yaitu terdapatnya peningkatan ureum dan kreatinin darah .
8. Albuminuria terdapat protein albumin didalam air kencing penderita
9. Oliguria yaitu produksi urin dibawah 250 cc/24 jam
10. *LeptoTekDri-Dot*TM suatu alat untuk mendeteksi antibodi (IgM) spesifik *Leptospira*

11. Elektrokardiografi, suatu alat untuk merekam potensial listrik yang ditimbulkan sebagai aktivitas jantung.

IV.8. CARA PENGUMPULAN DATA

A. Cara kerja

- Penderita yang datang berobat dan menjalani rawat inap di Rumah Sakit Sekota Semarang, yang memenuhi kriteria sampel, dipilih sebagai calon untuk sampel penelitian.
- Sebelum penelitian dimulai dijelaskan kepada responden tentang tujuan penelitian, prosedur pemeriksaan dan manfaat yang akan diperoleh
- Responden yang setuju dilakukan penelitian diminta bukti persetujuannya secara tertulis dengan membubuhkan tanda tangan atau cap jempol
- Penderita kemudian dicatat nama, umur, jenis kelamin lama menderita sakit, alamat, dan anamnesis lain yang diperlukan untuk kepentingan penelitian
- Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari pertama penderita masuk rumah sakit dan hari ke tujuh, atas persetujuan tertulis dari yang bersangkutan ataupun orang yang bertanggung jawab terhadap penderita
- Selanjutnya darah penderita dibawa ke laboratorium untuk dilakukan *centrifuge*, dan setelah didapatkan serum diambil 10 μ dilakukan pemeriksaan *LeptoTekDri-DotTM*, dengan cara meneteskan serum tersebut disamping dari reagen yang sudah terfiksir pada kertas serta dilakukan pencampuran dengan stik sekali pakai dan dibaca dalam waktu 10 detik, bila terjadi aglutinasi maka test tersebut dinyatakan positif, bila tidak terjadi aglutinasi test dinyatakan negatif.

- Pada hari yang bersamaan juga dilakukan pengambilan sampel untuk pemeriksaan MAT yang dikirim ke laboratorium Bagian Mikrobiologi Rumah Sakit Dr. Kariadi, CPK dan LDH dikirim ke laboratorium Prodia Semarang.
- EKG diperiksa pada hari pertama masuk rumah sakit, hari ke tujuh perawatan dan hari ke tiga puluh setelah EKG pertama.
- Setelah batas waktu penelitian berakhir, dibuat laporan hasil penelitian.

IV. 9. ANALISIS DATA

- Data yang terkumpul dilakukan analisis pada variabel yang diteliti. Data disajikan secara deskriptif pada variabel-variabel yang diteliti meliputi EKG-1, EKG-2, EKG-3, CPK dan LDH
- Pada variabel EKG dilakukan penilaian hubungan pengaruh CPK dan LDH terhadap perubahan gambaran EKG. Penilaian hubungan dilakukan dengan uji X^2 (*chi square*) dengan tingkat kemaknaan 95%.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Selama penelitian didapatkan 42 sampel yang memenuhi kriteria. Dari semua sampel dilakukan pemeriksaan EKG pada saat masuk rumah sakit (EKG-1), tujuh hari perawatan dirumah sakit (EKG-2) dan 30 hari dari EKG ke 1 (EKG-3).

Populasi sampel dari 42 penderita terdiri 28 (66,7%) pria dan 14 (33,3%) wanita, usia termuda 18 tahun sedang usia tertua 75 tahun dengan rata-rata usia 46,1 tahun. Distribusi sampel berdasarkan golongan usia terbanyak 41 – 50 tahun, sebanyak 11 (26,2%) penderita.

Tabel 2. Distribusi usia dan jenis kelamin penderita dengan klinis leptospirosis berat

Usia	Laki-laki	Wanita	Total
< 20	2	-	2
21 – 30	7	-	7
31 – 40	1	6	7
41 – 50	7	4	11
51 – 60	8	-	8
> 60	3	4	7
Total	28	14	42

Semua subyek penelitian tersebut adalah penderita yang dirawat di beberapa rumah sakit di Kota Semarang, meliputi : RS. Dr. Kariadi 22 (51,16%), RSUD Kota Semarang 5 (11,9%), RS. Telogorejo 4 (9,5%), RS. St. Elisabeth 3 (7,1%), RS. Roemani 2 (4,8%), RS. Panti Wilasa Citarum 3 (7,1%) dan RS. Panti Wilasa Dr. Cipto 3 (7,1%).

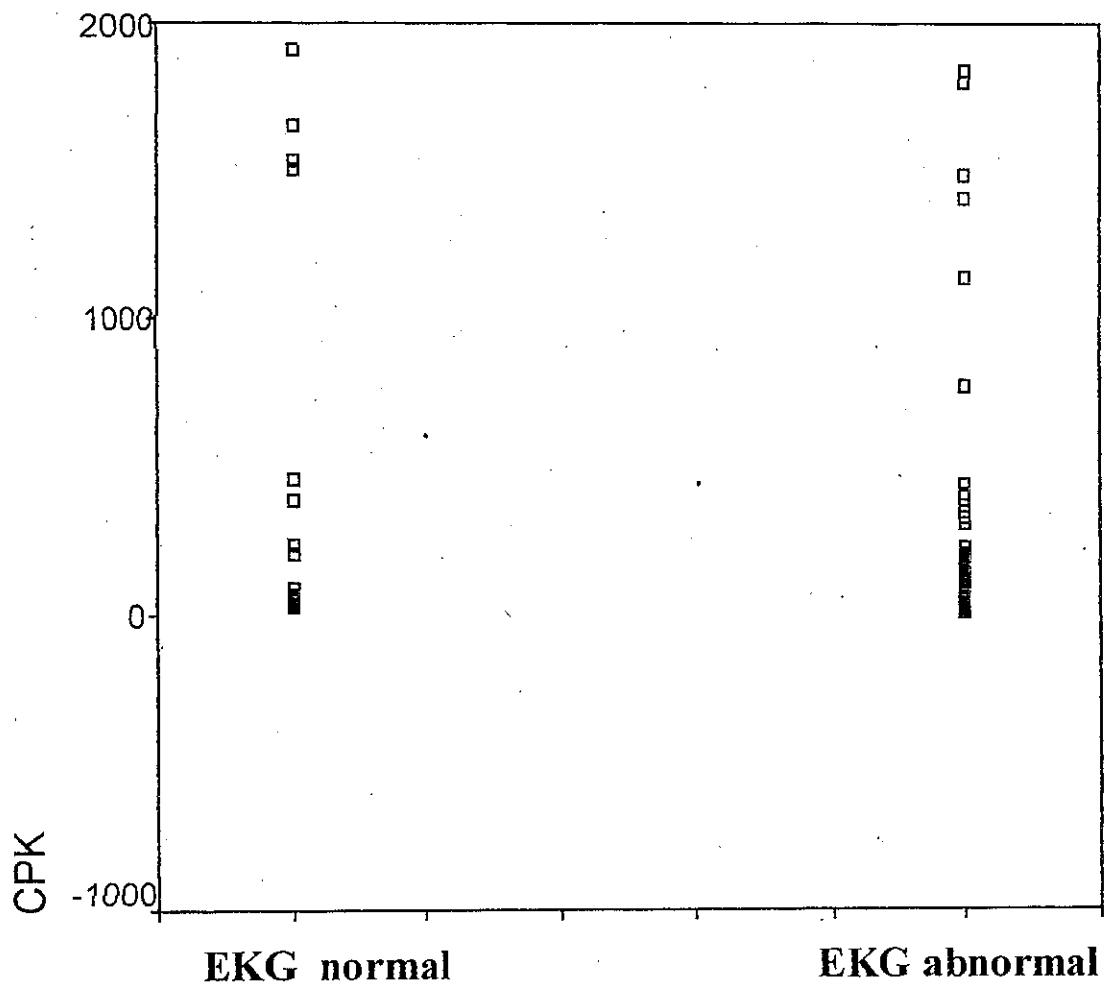
Tabel 3. Hasil pemeriksaan EKG yang memiliki kelainan

Gambaran EKG	EKG-1	EKG-2	EKG-3
Gangguan hantaran:	13(21,2%)	5 (11,2%)	1 (2,4%)
• <i>Left anterior hemiblock (LAHB)</i>	6 (10,6%)	3 (6,7%)	
• <i>AV block</i>	1 (1,8%)		
• <i>Right bundle branch block (RBBB)</i>	3 (5,3%)	2 (4,5%)	1 (2,4%)
• <i>Intra ventricular conduction defect (IVCD)</i>	2 (3,5%)		
Disritmia (gangguan pembentukan impuls):	23(40,5%)	10 (22,4%)	7 (16,8%)
• <i>Sinus tachycardia</i>	10 (17,6%)	6 (13,5%)	4 (9,6%)
• <i>Atrial fibrillation (AF)</i>	6 (10,6%)	3 (6,7%)	
• <i>Supra ventricular extra-systole (SVES)</i>	3 (5,3%)		
• <i>Ventricular extra-systole (VES)</i>	4 (7,0%)		
• <i>Sinus arhythmia</i>		1 (2,2%)	1 (2,4%)
• <i>Bradycardia</i>			2 (4,8%)
IHD :	6 (10,6%)	9 (20,2%)	3 (7,2%)
• <i>Ischemic patterns</i>	4 (7,0%)	7 (15,7%)	2 (4,8%)
• <i>OMI</i>	1(1,8%)	2 (4,5%)	1(2,4%)
• <i>ST elevation mimicking acut myocardial infraction</i>	1 (1,8%)		
<i>Non specific ST-T changes</i>	3 (5,3%)	5 (11,2%)	2 (4,8%)
<i>Early repolarisation</i>	2 (3,6%)	2 (4,5%)	3 (7,2%)
Lain-lain :			
• <i>Non progressing R</i>		2 (4,5%)	2 (4,8%)
Jumlah	81,0%	74,0%	43,2%

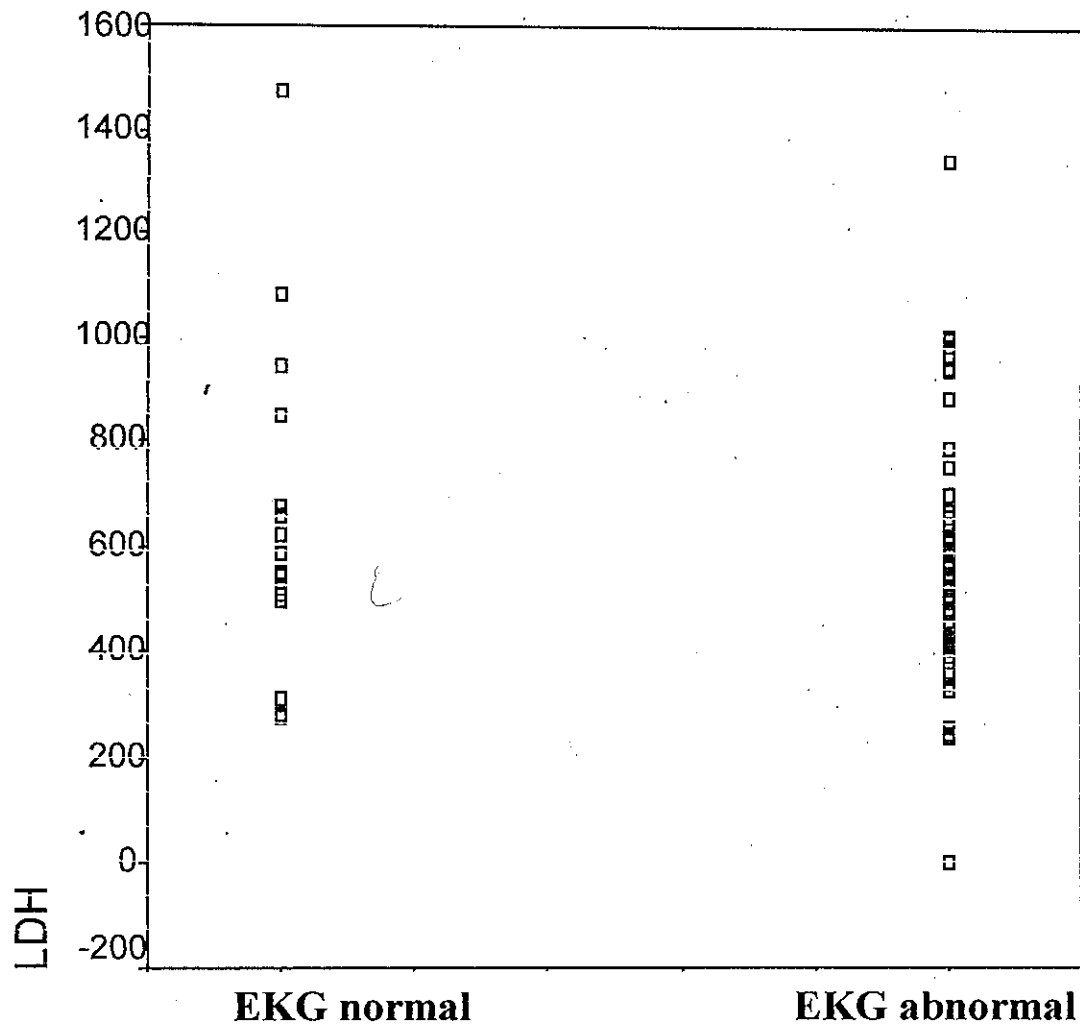
Tabel 4. Persentase kelainan EKG menurut Jenis kelamin

Jenis kelamin	EKG-1	EKG-2	EKG-3
Laki-laki	57,9%	65,0%	44,4%
Perempuan	85,7%	88,8%	50,0%

Tabel 5. Distribusi nilai CPK terhadap EKG



Tabel 6. Distribusi nilai LDH terhadap EKG



Pada penderita leptospirosis berat dengan kelainan EKG-1 dijumpai peningkatan CPK sebesar 43% dan peningkatan LDH sebesar 68%, sedang dengan kelainan EKG-2, peningkatan CPK sebesar 8% dan peningkatan LDH sebesar 52%.

Tabel 7. Hasil uji X^2 antara CPK dengan EKG

		EKG	
		Abnormal	Normal
CPK	Abnormal	17	17
	Normal	40	8

$X^2 : 1,1$

$p : 0,29$

Tabel 8. Hasil uji X^2 antara LDH dengan EKG

		EKG	
		Abnormal	Normal
LDH	Abnormal	40	13
	Normal	19	3

$X^2 : 2,26$

$P : 0,13$

Dari hasil perhitungan dengan X^2 antara CPK dengan gambaran EKG dan LDH dengan gambaran EKG tidak terbukti adanya hubungan yang bermakna. Diduga ketidakbermaknaannya hubungan ini karena perubahan gambaran EKG dipengaruhi oleh demam, dehidrasi, gangguan elektrolit, anemia, hipoksia dan gangguan pada jantungnya sendiri.

BAB V

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan 81% penderita leptospirosis berat mempunyai salah satu kelainan EKG-1 dan kelainan ini membaik pada EKG-2 (74,0%) dan EKG-3 (43,3%). Hal ini kemungkinan merupakan komplikasi pada sistem kardiovaskuler penderita leptospirosis berat yang dapat berupa gangguan sistem konduksi, miokarditis, perikarditis, endokarditis atau arteritis koronaria.

Dari hasil otopsi penderita leptospirosis yang meninggal dunia didapatkan adanya miokarditis interstisial dengan inflamasi pada sistem konduksi, arteritis koroner akut dan aortitis. DeBrito T, et al (1987) dalam studinya pada 20 sampel jantung dari penderita leptospirosis 50% kasus menunjukkan adanya miokarditis interstitial dengan inflamasi sistem konduksi. 70 % menunjukkan arteritis koroner dan 50% aortitis.

Pada penelitian ini didapatkan kelainan EKG terbanyak berupa disritmia karena gangguan pembentukan impuls sebanyak 23 (40,5%) yang terdiri dari sinus takikardi 10 (17,6%), atrial fibrilasi 6 (10,6%), supra ventrikel ekstra sistol 4 (7,0%) dan ventrikel ekstra sistol 3 (5,3%), disusul gangguan hantaran 13 (21,2%) berupa LAHB 6 (10,6%), RBBB 3 (5,3%), IVCD 2 (3,5%) dan AV blok 1 (1,8%) [Tabel 3].

Kelainan-kelainan tersebut diatas mungkin merupakan salah satu kelainan gambaran EKG pada miokarditis, karena gambaran EKG pada miokarditis pada umumnya tidak memiliki pola yang khas, dapat berupa fibrilasi atrial, flutter atrial, takikardi ventrikuler, *ventricular premature beat*, perubahan segmen ST / gelombang T, *Low Voltage*, *AV blok*, *intra ventricular conduction defect*, QT memanjang, RBBB yang komplet, *Ventricular ectopic*, depresi ST, bradikardi, *T inversion*, abnormal positif T, *Right or left bundle branch block*, *left anterior hemiblock*, *atrio ventricular block*.

Dari penelitian terdahulu Trivedi SV, et al (2002) dalam penelitiannya di Gujarat Selatan dalam kurun waktu antara Juni 2002 sampai September 2002, pada penderita leptospirosis berat dengan jumlah sampel 25 penderita yang dilakukan pemeriksaan EKG didapatkan abnormalitas sebesar 52% yang berupa AV blok derajat 1 11 (44%), sinus takikardi 10 (40%), depresi segmen ST 4 (16%), perpanjangan QTc 3 (12%), gelombang T *inverted* 2 (8%), *ventricular prematur beat* 2 (8%) dan atrial fibrilasi 1 (4%).

Dari penelitian ini dibandingkan dengan penelitian Trivedi SV, et al (2002) didapatkan kelainan EKG yang lebih besar. Hal ini kemungkinan disebabkan adanya perbedaan umur dari sampel dimana pada penelitian ini umur rata-rata sampel 46,1 tahun dengan bentang umur 18-75 tahun, sedang dalam penelitian Trivadi SV, et al (2002) bentang umur sampel 20-60 tahun. Disamping itu pada penelitian ini penderita dengan umur > 40 tahun sebanyak 28 (67%) dan > 60 tahun sebanyak 8 (19,1%) dari 42, yang sebelumnya tidak diketahui gambaran EKGnya. Tingginya angka kelainan EKG pada penelitian ini berkaitan dengan *pre existing heart disease* pada usia lanjut berupa penyakit jantung koroner, hipertensi, penyakit jantung pulmonik.

Rials dkk (1992), dikutip oleh Anityo M, dkk (1994) pada penelitiannya penderita usia lanjut tanpa dasar kelainan penyakit jantung menunjukkan aritmia sebesar 40% berupa sinus aritmia, SVES, VES dan SVT.³¹

Penelitian ini didapatkan perubahan gambaran EKG yang memiliki kelainan menjadi normal sebesar 17 (54,7%) dan 13 (43,3%) persisten pada EKG-3. Persistensi dari kelainan EKG ini apakah merupakan gangguan kardiologi (miokarditis kronis / *dilated cardiomyopathy cronic*) akibat komplikasi dari penyakit leptospirosis atau karena kelainan kardiologi sebelumnya ?. Untuk mengetahui hal tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara rinci dan khusus.

Pada penelitian ini didapatkan kelainan CPK sebesar 43 % dan kelainan LDH sebesar 68% pada penderita dengan EKG-1 abnormal. Jadi ada kesamaan dengan penelitian Trivedi SV, et al (2002) yang mendapatkan kelainan 44%.

Penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai CPK maupun LDH terhadap kelainan EKG. Mungkin hal ini disebabkan adanya faktor-faktor yang mempengaruhi nilai CPK, LDH, dan EKG. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap nilai CPK dan LDH diluar kelainan jantung antara lain hipertermi maligna, syok dan anoksia. Sedang faktor-faktor yang berpengaruh terhadap EKG yaitu dehidrasi, syok, anemia, hipoksia, demam dan gangguan elektrolit, yang mungkin terjadi pada penderita leptospirosis berat

KETERBATASAN PENELITIAN

- Penelitian ini dilakukan di rumah sakit dengan jumlah sampel yang terbatas, sehingga perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak
- Penelitian ini untuk evaluasi kardiologinya perlu juga pemeriksaan ekokardiografi dan bila memungkinkan dilakukan pemeriksaan histopatologi organ jantung pada penderita yang meninggal dunia.
- Penelitian ini perlu ditambahkan pemeriksaan enzim LDH-1, LDH-2 dan CK-MB yang spesifik untuk jantung.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1. KESIMPULAN

Berdasarkan data, analisa dan pembahasan di atas dapat disimpulkan :

1. Penderita laki-laki 38 (66,7%) lebih banyak dibandingkan penderita wanita 14 (33,3%).
2. Usia penderita termuda 18 tahun , tertua 75 tahun dan rata-rata 46,1 tahun dengan distribusi terbanyak antara 41-50 tahun.
3. Pada pemeriksaan EKG didapatkan kelainan 34 (80,1%) EKG-1 , 23 (71,9%) EKG-2 dan 13 (43,3%) EKG-3.
4. Kelainan EKG yang paling banyak dijumpai berupa disritmi karena gangguan pembentukan impuls 23 (40,5%) berupa sinus takikardi 10 (17,6%), atrium fibrilasi 6 (10,6%), supra ventrikel ekstra sistol 4 (7,0%) dan ventrikel ekstra sistol 3 (5,3%), sedang gangguan hantara 13 (21,2%) dan iskemia 6 (10,6%).
5. Kelainan EKG pada penelitian ini tidak spesifik dan perlu evaluasi kardiologi secara khusus untuk mengetahui penyebabnya berkaitan dengan komplikasi leptospirosis berat.
6. Kelainan EKG setelah sembuh dari penyakit yang tidak diketahui sebelumnya berhubungan dengan *pre existing heart disease* diantara penderita usia lanjut.
7. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai CPK maupun LDH terhadap kelainan EKG.

VII.2. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah yang lebih banyak, evaluasi kardiologi lebih luas dan waktu evaluasi diperpanjang untuk mengetahui kapan terjadi total *recovery* EKG .

2. Perlu dilakukan pemeriksaan enzim yang spesifik untuk jantung.
3. Pada penderita dengan kelainan EKG-3 yang persisten perlu dievaluasi lebih lanjut dengan pemeriksaan EKG serial, enzim dan imunologi jantung dengan studi kohort.

UPT-PUSTAK-UNDP

DAFTAR PUSTAKA

1. Levett PN. Leptospirosis. In : Clin. Microbiol. Rev., 2001; 14 (2) : 296 – 326.
2. Faine S. Leptospirosis. In : Hoeprich PD, Jordan C, Ronald AR. Infectious Diseases, 5th ed. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994 : 619 – 25.
3. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospira Species (Leptospirosis). In : Mandell GL, Bennett JE, Dalin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, A Harcourt Health Sciences Company, Philadelphia, 2000 : 2495 – 500.
4. International Leptospirosis Society. ILS World Wide Survey. Available from : http://www.leptonet.net/html/ils_worldwide_survey.asp
5. Soeroso S, Giriputro S, Pulungsih SP, dkk. Dalam : Soetanto T, Soeroso S, Ningsih S. Pedoman Tatalaksana Kasus dan Pemeriksaan Laboratorium Leptospirosis di Rumah Sakit. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehat Lingkungan, Departemen Kesehatan RI, 2003 : 1 – 45.
6. Widarso HS, Wilfried P. Kebijakan Departemen Kesehatan Dalam Penanggulangan Leptospirosis di Indonesia. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 1 – 14.
7. Gasem MH. Gambaran Klinik dan Diagnosis Leptospirosis pada Manusia. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 17 – 31.
8. Hadisaputro S. Faktor-Faktor Risiko Leptospirosis. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 32 – 44.
9. Soedin K. Leptospirosis. Dalam : Noer S, Waspadji S, Rachman AM, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I, Edisi ketiga. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 1996 : 477 – 89.
10. Trivedi SV, Bhattacharya A, Amichandwala K, Jakkamsetti V. Evaluation of cardiovascular status in severe leptospirosis. Japi. 2003. 51: 951-3
11. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. In : New Engl, November 9, 2000, 1388-98.

12. De Brito T, Morais CF, Yasuda PH, et al. Cardiovascular involvement in human and experimental leptospirosis : pathologic findings and immunohistochemical detection of leptospira antigen. *Ann Trop Med Parasitol* 1987 : 81 : 207-14
13. Savoi MC. Myocarditis and pericarditis. In : Mandell GL, Bennett JE, Dalin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, A Harcourt Health Sciences Company, Philadelphia, 2000 : 925-40.
14. Bayer AS, Sched WM. Endocarditis and intravascular infection. In : Mandell GL, Bennett JE, Dalin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, A Harcourt Health Sciences Company, Philadelphia, 2000 : 858-902
15. De Bease L, De Curtis G, Paparoni S, Sciarra D, Campa PP. Fatal leptospirosis. In : *G. Ital Cardiol* 1987, Nov; 17(11):992-4.
16. Artigou JY, Chauvet JP, Clergue F, Drobinski G, grosogogate Y. Acute myocarditis disclosing leptospirosis. In : *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1986 Jul-Sep; 35 (7) : 387-9.
17. Mel'nik GV, degtiar' CD, Andreev RE. Cardiovascular function in leptospirosis convalescents. Article in Russian. PubMed. *Ter arkh* 1999;71 (11), 32-4.
18. Wynne J, Brounswild E. The cardiomyopathies and myocarditides. In : Harrison's principles of internal medicine 15th edition CD-ROM Copy right © 2000 McGraw-Hill.
19. Marotto PCF, Nascimento CMR, Neto JE, Marotto MS, Andrade L, Szanjbok J, Seguro AC. Acute Lung Injury in Leptospirosis : Clinical and Laboratory Features, Outcome, and Factors Associated with Mortality. In : *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 29 : 1561 – 3.
20. Latif L. Miokarditis. : Noer S, Waspadji S, Rachman AM, dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi ketiga. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 1996 :1066 – 71
21. Ismaïl D, Panggabean MM. Perikarditis. Dalam : Noer S, Waspadji S, Rachman AM, dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi ketiga. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 1996 :1077 - 99
22. Burtis AC, Ashwood ER. Enzymes. In : Tietz fundamentals of clinical chemistry. WB Saunders Company. Philadelphia. 1996 :283-313.

23. Riyanto B. Manajemen Leptospirosis. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 54 – 9.
24. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Piere JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis : Prognostic Factors Associated with Mortality. In : Clin. Infect. Dis., 1997; 25 : 720 – 4.
25. Faine S. Guidelines for The Control of Leptospirosis. WHO Offset Publication No. 67, WHO, Geneva, 1982 : 43 – 54.
26. Cumberland P, Everard COR, Levett PN. Assessment of The Efficacy of An IgM-ELISA and Microscopic Agglutination Test (MAT) in The Diagnosis of Acute Leptospirosis. In : Am. J. Trop. Med. Hyg., 1999 ; 61 (5) : 731 – 4.
27. Brandao AP, Camargo ED, Da Silva ED, Silva MV, Abrao RV. Macroscopic Agglutination Test for Rapid Diagnosis of Human Leptospirosis. In : J. Clin. Microbiol., 1998; 36 (11) : 3138 – 42.
28. Smits HL, Rudy A, Hartskeerl, Terpstra WJ. International Multi-Centre Evaluation of Dipstick Assay for Human Leptospirosis. In : Tropical Medicine and International Health, 2000; 5 : 124 – 8.
29. Smits HL, Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Gasem MH, et al. Lateral-Flow Assay for Rapid Serodiagnosis of Human Leptospirosis. In : Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2001; 8 (1) : 166 – 9.
30. Smits HL, Chee HD, Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Gasem MH, et al. Latex Based, Rapid and Easy Assay for Human in a Single Test Format. In : Trop. Med. Int. Health, 2001; 6 : 114 – 8.
31. Boedhi-Darmojo R. Penyakit kardiovaskuler pada usia lanjut. Dalam : Boedhi-Darmojo R, Martono H, Geriatri (Ilmu kesehatan usia lanjut). Jakarta, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1999 :242-62.