



**MANIFESTASI KLINIS DAN LABORATORIS GANGGUAN
PERDARAHAN PADA PENDERITA LEPTOSPIROSIS BERAT**

ARTIKEL

Karya Tulis Ilmiah

Disusun untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan
dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Disusun oleh :

FRANSISKA B

NIM : G2A004068

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

2008

HALAMAN PERSETUJUAN

Telah disetujui oleh Dosen Pembimbing Artikel penelitian Karya Tulis Ilmiah atas nama mahasiswa:

Nama : Fransiska B

NIM : G2A004068

Fakultas : Kedokteran

Universitas : Diponegoro Semarang

Bagian : Ilmu Penyakit Dalam

Judul : Manifestasi Klinis dan Laboratoris Gangguan Perdarahan Pada Penderita Leptospirosis Berat

Pembimbing : dr. M Hussein Gasem, PhD, SpPD-KPTI

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Semarang, 15 Agustus 2008

Pembimbing

Dr. M Hussein Gasem, PhD, SpPD-KPTI
NIP. 140 092 656

HALAMAN PENGESAHAN**MANIFESTASI KLINIS DAN LABORATORIS GANGGUAN
PERDARAHAN PADA PENDERITA LEPTOSPIROSIS BERAT**

Yang disusun oleh:

FRANSISKA B

G2A004068

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tanggal 25 Agustus 2008
dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI ARTIKEL**Penguji****Pembimbing**

dr. K Heri Nugroho HS, SpPD
KPTI

NIP. 132 316 268

dr. M Hussein Gasem, PhD, SpPd-

NIP. 140 092 656

Ketua penguji

dr. Setya Rahardja K
NIP. 130 516 877

**CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF
HAEMORRHAGIC DISORDERS IN SEVERE LEPTOSPIROSIS PATIENT**

Fransiska B¹⁾, M. Hussein Gasem²⁾

ABSTRACT

Background: Haemorrhagic disorders are prominent clinical manifestation in severe leptospirosis but its pathophysiology is still not clear. Haemorrhagic complication could be detected from clinical appearances and laboratory findings that specific in thrombohaemorrhagic syndrome. The aim of this study was to know about clinical and laboratory manifestations of haemorrhagic disorders in severe leptospirosis patient.

Methods: This was an observational descriptive study with cross sectional design. The data were taken from SEALS (Semarang Amsterdam Leptospirosis Studies) case record forms by selected some variables as follows: petechiae, haematuria, haematoschezia, melaena, haematemesis, epistaxis, gum bleeding, haemoptysis, platelet count, prothrombin time, activated partial thromboplastin time.

Results: The most clinical appearance of haemorrhagic disorders in severe leptospirosis is petechiae which found in 17 of 112 patients (15,2%), the other clinical manifestations that found in this research are haematuria (0,9%), haematoschezia (0,9%), melaena (0,9%), and haematemesis (1,8%). The common laboratory findings in severe leptospirosis is thrombocytopenia which found in 86 patients (82,7%), prolonged PTT which found in 28 patients (53,8%), and normal aPTT which found in 27 patients (52,9%).

Conclusions: The most common haemorrhagic manifestation of patients with severe leptospirosis was petechiae. Thrombocytopenia, prolonged PTT and normal aPTT were frequently found in this study.

Keywords: clinical manifestations, haemorrhagic disorders, severe leptospirosis

¹⁾ Undergraduate Student of Faculty of Medicine Diponegoro University

²⁾ Staff Department of Internal Medicine Dr.Kariadi hospital, Faculty of Medicine Diponegoro University

MANIFESTASI KLINIS DAN LABORATORIS GANGGUAN PERDARAHAN PADA PENDERITA LEPTOSPIROSIS BERAT

Fransiska B¹⁾, M. Hussein Gasem²⁾

ABSTRAK

Latar belakang: Gangguan perdarahan merupakan gambaran klinis yang menonjol pada penderita leptospirosis berat namun sampai saat ini patofisiologinya belum diketahui dengan jelas. Komplikasi perdarahan dapat diketahui dari gambaran klinis dan laboratoris yang khas pada sindrom trombohemoragik berat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manifestasi klinis dan laboratoris gangguan perdarahan pada penderita leptospirosis berat.

Metode: Penelitian ini merupakan studi deskriptif observasional dengan rancangan *cross sectional*. Data yang digunakan berasal dari *case record form* SEALS (*Semarang Amsterdam Leptospirosis Studies*) dengan memilih beberapa variabel yaitu: peteki, hematuria, *haematoschezia*, melena, hematemesis, epistaksis, perdarahan gusi, hemoptisis, jumlah trombosit, waktu protrombin, dan aPTT (*activated partial thromboplastin time*).

Hasil: Dari penelitian ini didapatkan bahwa manifestasi klinis gangguan perdarahan yang paling banyak terjadi pada leptospirosis berat adalah petekie sebanyak 17 orang dari 112 pasien (15,2%), manifestasi klinik lain yang ditemukan pada penelitian ini adalah hematuria (0,9%), *haematoschezia* (0,9%), melena (0,9%), dan hematemesis (1,8%). Sedangkan manifestasi laboratoris yang paling banyak adalah trombositopenia sebanyak 86 orang (82,7%), PTT memanjang sebanyak 28 orang (53,8%), dan aPTT normal sebanyak 27 orang (52,9%).

Kesimpulan: Manifestasi perdarahan yang paling banyak didapatkan pada leptospirosis berat adalah petekie. Trombositopenia, perpanjangan PTT dan aPTT juga ditemukan pada studi ini.

Kata kunci: manifestasi klinis, gangguan perdarahan, leptospirosis berat

¹⁾ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²⁾ Staf Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

PENDAHULUAN

Leptospirosis adalah salah satu penyakit zoonosis yang tersebar luas di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Leptospira interrogans* dari golongan *spirochaeta*. Menurut WHO, insidensi leptospirosis pada kejadian luar biasa dan pada kelompok dengan resiko tinggi lebih dari 100/ 100.000 orang/ tahun. *International leptospirosis society* menyatakan Indonesia sebagai negara dengan insiden leptospirosis tinggi. Di kota Semarang insiden leptospirosis adalah 1,2/100.000 penduduk/ tahun dengan angka kematian 16,7% berdasarkan data tahun 1998-2000. Pada bulan Februari-April 2002, terjadi kejadian luar biasa leptospirosis pasca banjir berkepanjangan di propinsi DKI Jakarta dengan angka kematian cukup tinggi yaitu 21 penderita dari 103 yang dirawat di rumah sakit (20%). Penyakit leptospirosis sering ditemukan di negara tropis karena leptospira dapat bertahan hidup cukup lama pada kondisi yang hangat (Bharti *et al.* 2003). Leptospirosis merupakan penyakit musiman dengan angka insidensi tertinggi pada musim penghujan di daerah beriklim hangat (tropis/ subtropis).^{1,2,3,4,5,6}

Gambaran klinis leptospirosis bervariasi, mulai dari gejala subklinis sampai berat, yaitu demam biasa dengan onset yang tiba-tiba sampai gejala kegagalan multiorgan yang disertai komplikasi jaundice, gagal ginjal, dan perdarahan serius (*Weil's disease*) yang meningkatkan angka kematian. Gangguan perdarahan sangat potensial terjadi pada leptospirosis namun sampai saat ini patofisiologinya masih belum dapat dijelaskan. Kekhasan perdarahan pada leptospirosis adalah adanya perdarahan intraalveolar yang intens dengan gambaran infiltrasi sel radang dan ekstrasvasasi sel darah merah dari kapiler.

Secara teoritis, perdarahan bisa merupakan akibat defek pada hemostasis primer atau ketidakseimbangan pada hemostasis sekunder. Aktivasi siklus koagulasi sehubungan dengan proses infeksi dapat menimbulkan gambaran klinis yang beragam, mulai dari peningkatan marker laboratoris yang tidak signifikan hingga sindrom trombohemoragik berat seperti: *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *haemolytic uraemic syndrom* (HUS), *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP), dan vaskulitis.^{1,2,3,5,6,7,8}

Untuk membedakan antara sindrom ini digunakan marker hemostatik yaitu: *bleeding time* (BT), *prothrombin time* (PTT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), *fibrinogen*, dan *D-dimer*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui manifestasi klinis dan laboratoris gangguan perdarahan pada penderita leptospirosis berat sehingga komplikasi yang mengarah pada sindrom trombohemoragik berat dapat dicegah. Selain itu penelitian ini juga diharapkan berguna sebagai data dasar untuk penanganan pasien leptospirosis berat dengan gangguan perdarahan dan untuk penelitian selanjutnya.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah studi deskriptif observasional dengan rancangan *cross sectional*. Data diambil dari *case record form* SEALS (Semarang Amsterdam Leptospirosis Studies). Populasi penelitian adalah semua penderita yang secara klinik dicurigai menderita leptospirosis yang dirawat di RS Dr. Kariadi Semarang. Sampel penelitian ini adalah penderita leptospirosis yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah: adanya tanda

dan gejala berupa demam $> 38^{\circ}\text{C}$, nyeri otot terutama otot betis, dan ikterus, adanya faktor epidemiologi seperti riwayat kontak dengan binatang, ke hutan, tempat rekreasi, tempat kerja, atau diduga diketahui kontak dengan air yang terkontaminasi, selain itu juga didapatkan hasil yang positif pada pemeriksaan Dri-Dot dan telah dikonfirmasi dengan MAT yang positif. Data yang digunakan untuk penelitian ini diambil dari *case record forms* bulan Januari 2007 sampai dengan bulan April 2008. Data yang dianalisis meliputi manifestasi klinis gangguan perdarahan berupa: *petechiae*, *echymosis*, *epistaxis*, *gum bleeding*, *haematouria*, *haemoptysis*, *melaena*, *haematemesis*, *haematoschezia* dan manifestasi laboratoris berupa jumlah trombosit (*platelet count*), *prothrombin time* (PTT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), fibrinogen, D-dimer, dan waktu perdarahan (*bleeding time*). Pengolahan data yang dilakukan meliputi pengeditan, *koding*, *entry* dan *cleaning* data. Kemudian dilakukan analisis deskriptif dengan data berskala nominal sehingga penyajian data berupa distribusi frekuensi dalam bentuk tabel.

HASIL PENELITIAN

Gambaran umum data penelitian

Dari 112 *case record form* penderita leptospirosis yang diteliti, tercatat 56 penderita laki-laki (50%) dan 56 penderita perempuan (50%) seperti terlihat pada tabel 1. Dari pengamatan data laboratorium diketahui bahwa pemeriksaan hematologi yang rutin dilakukan adalah jumlah trombosit, PTT, dan aPTT. Sedangkan untuk pemeriksaan waktu perdarahan, fibrinogen dan D-dimer tidak

didapatkan data sama sekali. Hal ini disebabkan karena sebagian dari pemeriksaan marker koagulasi dan fibrinolisis tidak dilakukan di Indonesia namun di luar negeri dan hasilnya belum sampai ke Indonesia.

Tabel 1. Distribusi jenis kelamin penderita leptospirosis berat

Jenis kelamin	Frekuensi	Persentase (%)
Laki-laki	56	50
Perempuan	56	50

1. Manifestasi klinis

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa gangguan perdarahan yang muncul pada penderita leptospirosis berat yang dirawat di RS Kariadi Semarang adalah peteki, hematuria, *haematoschezia*, melena, hematemesis, dan hemoptisis. Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa persentase gangguan perdarahan terbanyak adalah peteki (15,2%). Pasien dengan hematuria didapatkan sebanyak 0,9 % dari 112 orang, sedangkan yang mengalami hematoskezia sebanyak 0,9 %, melena 0,9 %, dan hematemesis 1,8 %. Pada penderita leptospirosis tidak ada yang mengalami gangguan ekimosis, epistaxis, perdarahan gusi, dan hemoptisis.

Tabel 2. Gambaran klinis gangguan perdarahan

Manifestasi klinis	Frekuensi	Persentase (%)
Petechiae	17	15,2
Echymosis	0	0
Epistaxis	0	0
Gum bleeding	0	0
Haematuria	1	0,9
Haematoschezia	1	0,9
Melaena	1	0,9
Haematemesis	2	1,8

Haemoptysis	0	0
-------------	---	---

2. Manifestasi laboratoris

Jumlah trombosit

Dari hasil penelitian ditemukan gambaran laboratoris jumlah trombosit yang paling banyak adalah trombositopenia (82,7%). Persentase penderita leptospirosis berat dengan jumlah trombosit normal adalah 16,3% sedangkan pasien yang mengalami trombositosis sebanyak 1% seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 3. Gambaran pemeriksaan laboratorium jumlah trombosit

Platelet count	Frekuensi	Persentase (%)
Trombositopenia	86	82,7
Normal	17	16,3
Trombositosis	1	1

Prothrombin time

Dari hasil penelitian ditemukan bahwa persentase penderita leptospirosis berat yang waktu protrombinnya memendek adalah 1,9%. Penderita dengan waktu protrombin yang memanjang ditemukan sebanyak 53,8%. Ditemukan sebanyak 44,2% penderita dengan waktu protrombin yang normal.

Tabel 4. Gambaran pemeriksaan laboratorium *prothrombin time*

PTT	Frekuensi	Persentase (%)
Memendek	1	1,9
Normal	23	44,2
Memanjang	28	53,8

Activated partial thromboplastin time

Dari pengamatan hasil laboratorium aPTT penderita leptospirosis berat ditemukan bahwa aPTT yang memendek sebanyak 15,7% dari 112 pasien. 31,4% penderita mengalami aPTT memanjang, sedangkan penderita dengan aPTT yang normal sebanyak 52,9%.

Tabel 5. Gambaran pemeriksaan laboratorium *activated partial thromboplastine time*

aPTT	Frekuensi	Persentase (%)
Memendek	8	15,7
Normal	27	52,9
Memanjang	16	31,4

PEMBAHASAN

Manifestasi klinis gangguan perdarahan yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah peteki sebanyak 15,2% dari 112 pasien. sesuai dengan *Wagenaar et al* (2007) yang menyatakan bahwa peteki merupakan manifestasi yang sering timbul pada penderita leptospirosis berat dan bisa berkelanjutan. Gangguan lain yang sering terjadi adalah hematuria (0,9%), *haematoschezia* (0,9%), melena (0,9%) dan hematemesis (1,8%). Selain itu juga ada beberapa manifestasi lain yang sering terjadi akan tetapi tidak didapatkan datanya seperti perdarahan paru. Sampai saat ini patofisiologi perdarahan masih belum jelas, akan tetapi pada beberapa studi ditemukan bahwa sel endotel merupakan salah satu sel target leptospira dan menyebabkan vaskulitis sistemik. Padahal pembuluh darah merupakan salah satu komponen yang berperan dalam proses hemostasis. Sel endotel yang rusak akan luruh dan terjadilah kebocoran plasma dari pembuluh

darah ke jaringan interstisial. Hal ini terlihat dari gambaran petekie pada penderita leptospirosis berat.^{1,2,5,6,9,17}

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan bahwa sering terjadi trombositopenia pada penderita leptospirosis berat (82,7%). Hal ini sesuai dengan pernyataan *Levett* (2001) bahwa trombositopenia terjadi >50% kasus leptospirosis berat. Selain pembuluh darah, trombosit juga memegang peranan penting dalam proses hemostasis. Dari penelitian terdahulu diketahui bahwa salah satu penyebab trombositopenia adalah faktor imun yaitu adanya antibodi antitrombosit. Selain itu juga disebabkan oleh kerusakan endotel oleh leptospira yang menimbulkan penurunan sintesis prostasiklin, hal ini akan meningkatkan adhesi dan agregasi trombosit sehingga terjadi penurunan jumlah trombosit dalam sirkulasi.^{1,10,11,12,13,14,17}

Dari hasil laboratorium pasien leptospirosis berat didapatkan PTT memanjang dengan persentase 53,8%. Berdasarkan penelitian *Gancheva* (2005) didapatkan bahwa pada leptospirosis berat waktu protrombin memanjang pada 11,90% kasus yang diteliti. Pasien dengan PTT memendek sebanyak 1,9% sedangkan yang normal sebanyak 44,2%. PTT merupakan pemeriksaan penyaring untuk diagnosis kelainan koagulasi. Jika PTT memanjang berarti terdapat defisiensi atau hambatan salah satu atau lebih faktor koagulasi (faktor II, VII, X, fibrinogen). Dengan pemeriksaan PTT ini bisa diketahui kemungkinan komplikasi yang terjadi pada pasien leptospirosis berat akibat hambatan faktor koagulasi II, VII, X dan fibrinogen misalnya pada penyakit hepar. Batas nilai normal PTT adalah 10-14 detik.^{1,14,15,16,17}

Pada pemeriksaan laboratorium pasien leptospirosis berat didapatkan bahwa aPTT memanjang dengan persentase 31,4%, aPTT memendek sebanyak 15,7% sedangkan aPTT normal sebanyak 52,9%. APTT merupakan pemeriksaan penyaring sistem koagulasi untuk mengukur faktor V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombin dan fibrinogen. Nilai normal aPTT adalah 30-40 detik. Jika aPTT memanjang kemungkinan terjadi defisiensi atau hambatan pada salah satu faktor koagulasi di atas. Dengan memeriksa aPTT kita dapat mengetahui komplikasi yang mungkin timbul pada pasien leptospirosis berat bila terjadi perpanjangan misalnya pada penyakit hati. ^{1,2,10,11,12,13}

KESIMPULAN

Manifestasi klinis gangguan perdarahan yang paling banyak terjadi pada penderita leptospirosis berat adalah petekie (15,2%), kemudian didapatkan hematuria (0,9 %), *haematoschezia* (0,9 %), melena (0,9 %), dan hematemesis (1,8 %). Untuk gangguan ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi dan hemoptisis tidak didapatkan data. Manifestasi laboratoris yang sering terjadi pada penderita leptospirosis berat adalah trombositopenia (82,7%), PTT memanjang (53,8%), dan aPTT normal (52,9%).

KETERBATASAN PENELITIAN

Hasil penelitian ini belum menggambarkan manifestasi klinis dan laboratoris gangguan perdarahan yang sebenarnya pada penderita leptospirosis berat. Hal ini disebabkan karena keterbatasan sampel dan waktu penelitian yang singkat, selain itu data hasil pemeriksaan marker koagulasi dan fibrinolisis yang

didapatkan tidak lengkap karena sebagian pemeriksaan dilakukan di luar negeri dan hasilnya belum sampai ke Indonesia.

SARAN

Dari hasil penelitian ini penulis menyarankan :

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang gangguan perdarahan pada penderita leptospirosis berat dengan jumlah sampel yang lebih besar dan pemeriksaan marker koagulasi dan fibrinolisis yang lebih lengkap seperti: BT (*bleeding time*), TT (*thrombin time*), fibrinogen, D-dimer, faktor V, VII, X.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan penyertaannya sehingga artikel ini dapat tersusun. Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. K Heri Nugroho HS, SpPD, selaku reviewer proposal penelitian ini, atas saran yang diberikan.
2. Centrid atas sarana dan prasarana yang diberikan terutama data SEALS.
3. Keluarga dan teman-teman mahasiswa FK UNDIP khususnya angkatan 2004.
4. Dan semua pihak yang telah membantu penyusunan artikel karya tulis ilmiah ini.

Daftar Pustaka

1. Wageenar JFP, Goris MGA, Sakundarno MS, Gasem MH, Mairuhu ATA, de Kruif MD, et al. What role do coagulation disorder play in the pathogenesis of leptospirosis. *Tropical medicine and international health* 2007 Jan; 12: 111-22
2. International leptospirosis society. ILS worldwide survey. Available from: <http://www.leptonet/html/ilsworldwidesurvey.asp>
3. Soeroso S, Giriputro S, Pulungsih SP, dkk. Pedoman tatalaksana kasus dan pemeriksaan laboratorium leptospirosis di rumah sakit. Dalam: Soetanto T, Soeroso S, Ningsih S, editor. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehat Lingkungan. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2003: 1-45
4. Widarso HS, Wilfried P. Kebijakan departemen kesehatan dalam penanggulangan leptospirosis di Indonesia. Dalam: Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU, editor. Kumpulan makalah simposium leptospirosis. Semarang: Badan penerbit Universitas Diponegoro, 2002: 1-14
5. Levett PN. Leptospirosis. *Clinical microbiology review* 2001 Apr; 14: 296-326
6. Hadisaputro S. Faktor- faktor risiko leptospirosis. Dalam: Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU, editor. Kumpulan makalah simposium leptospirosis. Semarang: Badan penerbit Universitas Diponegoro, 2002:32-45

7. Casiple LC. Thrombocytopenia and bleeding in leptospirosis. *Phill J Microbiological infectious disease* 1998; 27(1): 18-22
8. Sharma J, Suryavanshi M. Thrombocytopenia in leptospirosis and role of platelet transfusion. *Asian J transfus Sci* 2007; 1: 52-5
9. Kelley PW. Leptospirosis. In: Sherwood LG, John GB, Neil RB, editors. *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1295-302
10. Zein U. Leptospirosis. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Marcellus S, Setiyati S, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006: 1845-8
11. Smits HL, Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Gasem MH, Yersin C et al. Lateral-flow assay for rapid serodiagnosis of human leptospirosis. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2001 Jan; 8: 166-9
12. Turgut M, Sunbul M, Bayirli D, Bilge A, Leblebicioglu H, Haznedaroglu I. Thrombocytopenia complicating the clinical course of leptospiral infection. *The journal of international medical research* 2002; 30: 535-40
13. Watt G. Leptospirosis. In: Strickland GT, editor. *Hunter's tropical medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 317-23
14. Speelman P. Leptospirosis. In: Dennis KL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. United states of America: Mc Graw Hill, 2005: 988-91

15. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick & Adelbeg's Medical microbiology , 22nd ed. United states of America: Mc Graw Hill, 2001
16. Siswandari W. Diagnosis leptospirosis. Mandala of health 2006 sept; 2(3): 33-45
17. Gancheva G, Ilieva P, Atanasova M, Tzvetanova C, Simova I. Haemorrhagic syndrome in leptospirosis. Trakia journal of sciences 2005; 3(4): 10-2