

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

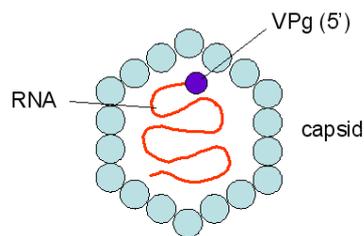
2.1 Hepatitis A Virus

2.1.1 Definisi Hepatitis A Virus

Hepatitis adalah proses peradangan difus pada sel hati. Hepatitis A adalah hepatitis yang disebabkan oleh infeksi Hepatitis A Virus.¹⁵ Infeksi virus hepatitis A dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi, diantaranya adalah hepatitis fulminant, autoimun hepatitis, kolestatik hepatitis, hepatitis relaps, dan sindroma pasca hepatitis (sindroma kelelahan kronik). Hepatitis A tidak pernah menyebabkan penyakit hati kronik.^{16, 17}

2.1.2 Etiologi Hepatitis A Virus

Hepatitis A disebabkan oleh hepatitis A virus. Virus ini termasuk virus RNA, serat tunggal, dengan berat molekul 2,25-2,28 x 10⁶ dalton, simetri ikosahedral, diameter 27-32 nm dan tidak mempunyai selubung. Mempunyai protein terminal VPg pada ujung 5'nya dan poli(A) pada ujung 3'nya. Panjang genom HAV: 7500-8000 pasang basa. Hepatitis A virus dapat diklasifikasikan dalam famili *picornavirus* dan genus *hepatovirus*.^{1, 18, 19}



Gambar 1. Gambar skematik virus hepatitis A . Dikutip dari kepustakaan ²⁰

2.1.3 Transmisi Hepatitis A Virus

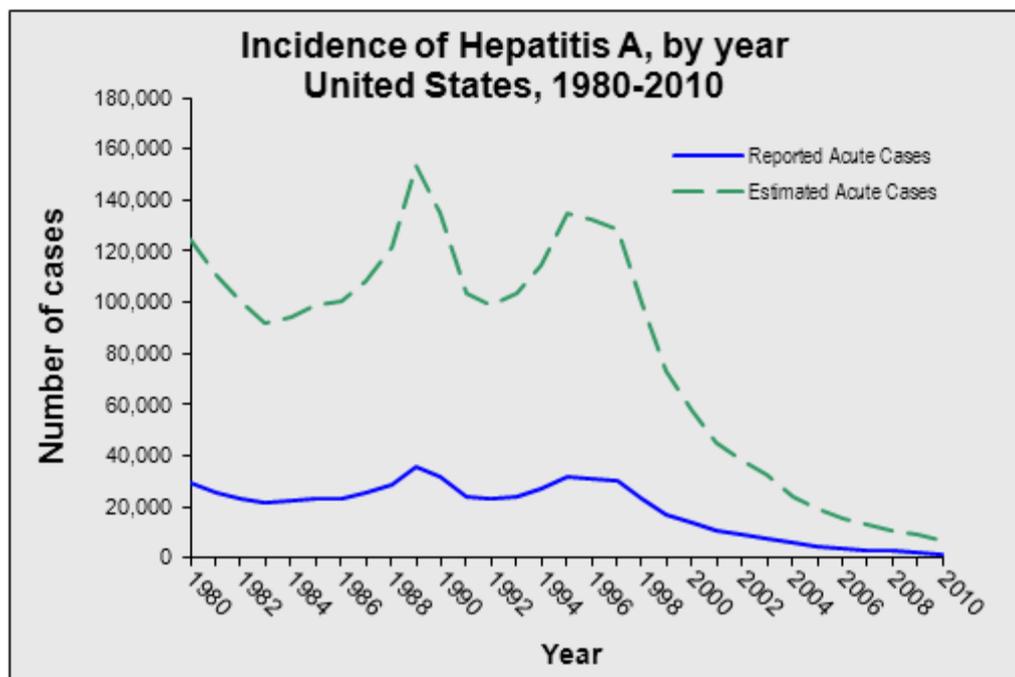
Penyakit ini ditularkan secara fekal-oral dari makanan dan minuman yang terinfeksi. Dapat juga ditularkan melalui hubungan seksual. Penyakit ini terutama menyerang golongan sosial ekonomi rendah yang sanitasi dan higienenya kurang baik.¹

Masa inkubasi penyakit ini adalah 14-50 hari, dengan rata-rata 28 hari. Penularan berlangsung cepat. Pada KLB di suatu SMA di Semarang, penularan melalui kantin sekolah diperburuk dengan sanitasi kantin dan WC yang kurang bersih.¹

2.1.4 Epidemiologi Hepatitis A Virus

Diperkirakan sekitar 1,5 juta kasus klinis dari hepatitis A terjadi di seluruh dunia setiap tahun, tetapi rasio dari infeksi hepatitis A yang tidak terdeteksi dapat mencapai sepuluh kali lipat dari jumlah kasus klinis tersebut. Seroprevalensi dari hepatitis A virus beragam dari beberapa negara di Asia. Pada negara dengan endemisitas sedang seperti Korea, Indonesia, Thailand, Srilanka dan Malaysia, data yang tersedia menunjukkan apabila rasio insidensi mungkin mengalami penurunan pada area perkotaan, dan usia pada saat infeksi meningkat dari awal masa kanak-kanak menuju ke akhir masa kanak-kanak, dimana meningkatkan

resiko terjadinya wabah hepatitis A.¹⁴ Di Amerika Serikat, angka kejadian hepatitis A telah turun sebanyak 95% sejak vaksin hepatitis A pertama kali tersedia pada tahun 1995. Pada tahun 2010, 1.670 kasus hepatitis A akut dilaporkan; *Incidence rate* sebanyak 0,6/100.000, rasio terendah yang pernah tercatat. Setelah menyesuaikan untuk infeksi asimtomatik dan kejadian yang tidak dilaporkan, perkiraan jumlah infeksi baru ialah sekitar 17.000 kasus.²¹



Gambar 2. Insidensi hepatitis A di Amerika Serikat, Dikutip dari kepustakaan²¹

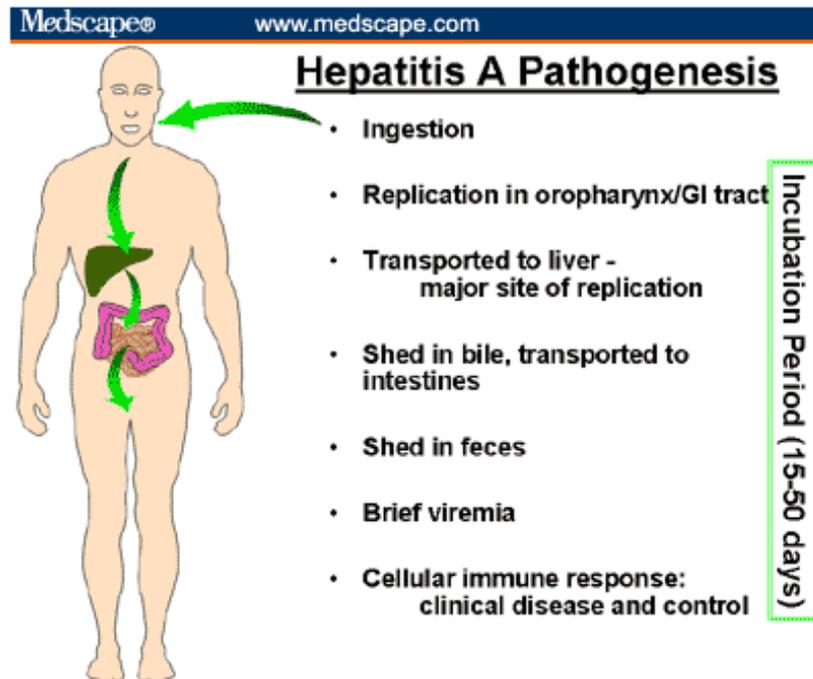
Hepatitis A masih merupakan suatu masalah kesehatan di negara berkembang seperti Indonesia. Berdasarkan data yang berasal dari rumah sakit, hepatitis A masih merupakan bagian terbesar dari kasus-kasus hepatitis akut yang dirawat yaitu berkisar dari 39,8-68,3%.² *Incidence rate* dari hepatitis per 10.000

populasi sering kali berfluktuasi selama beberapa tahun silam.⁴ Suatu studi di Jakarta melaporkan bahwa anti-HAV kadang kadang ditemukan pada bayi baru lahir, dan ditemukan pada 20% bayi. Angka prevalensi ini terus meningkat pada usia di atas 20 tahun.¹

Di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2010, KLB hepatitis A terjadi di 2 desa dengan jumlah penderita sebanyak 32 orang dengan *attack rate* sebesar 1,35%, kondisi ini mengalami peningkatan dimana pada tahun 2009 kasus hepatitis A menyerang pada satu desa. Sementara di Kota Semarang selama tahun 2011 tidak di temukan KLB hepatitis A. Pada tahun 2013, kasus hepatitis di Kota Semarang meningkat tajam. Menurut Dinas Kesehatan Kota (DKK) Semarang, ada 47 kasus hepatitis yang diketahui hingga bulan Agustus tahun 2013.⁵

2.1.5 Patogenesis Hepatitis A Virus

HAV didapat melalui transmisi *fecal-oral*; setelah itu orofaring dan traktus gastrointestinal merupakan situs virus ber-replikasi. Virus HAV kemudian di transport menuju hepar yang merupakan situs primer replikasi, dimana pelepasan virus menuju empedu terjadi yang disusul dengan transportasi virus menuju usus dan feses. *Viremia* singkat terjadi mendahului munculnya virus didalam feses dan hepar. Pada individu yang terinfeksi HAV, konsentrasi terbesar virus yang di ekskresi kedalam feses terjadi pada 2 minggu sebelum onset ikterus, dan akan menurun setelah ikterus jelas terlihat. Anak-anak dan bayi dapat terus mengeluarkan virus selama 4-5 bulan setelah onset dari gejala klinis. Berikut ini merupakan ilustrasi dari patogenesis hepatitis A.²²



Gambar 3. Patogenesis hepatitis A. Dikutip dari kepustakaan²²

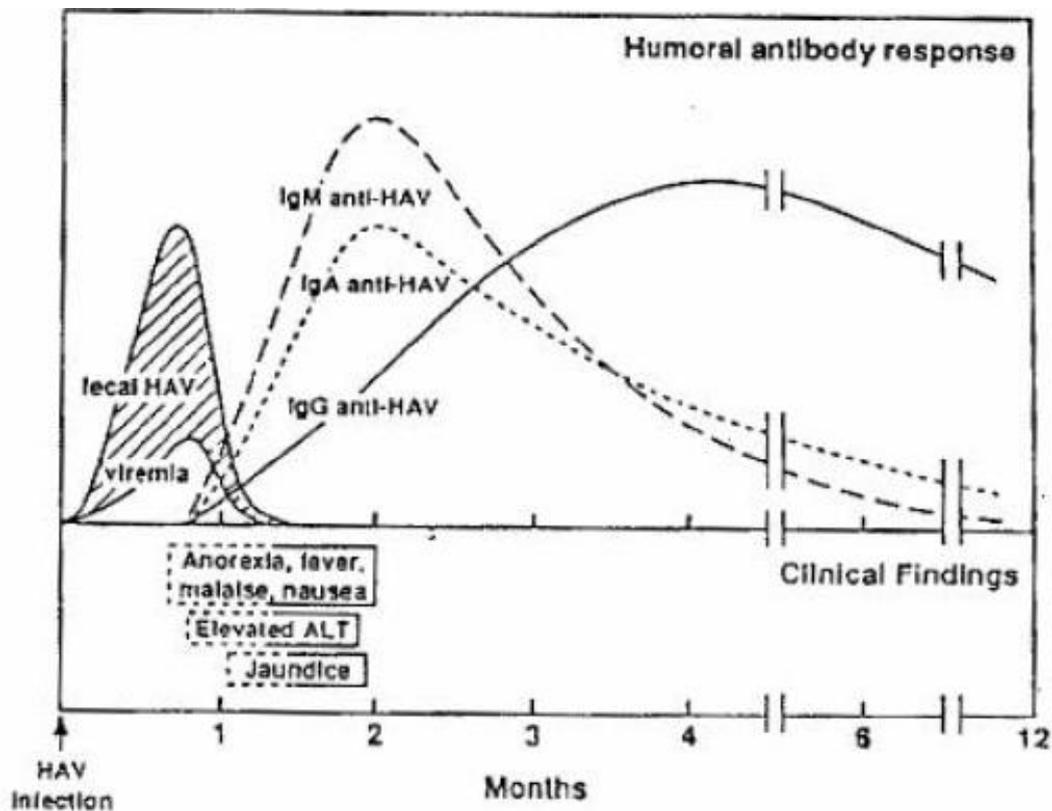
Kerusakan sel hepar bukan dikarenakan efek *direct cytolytic* dari HAV; Secara umum HAV tidak melisiskan sel pada berbagai sistem *in vitro*. Pada periode inkubasi, HAV melakukan replikasi didalam hepatosit, dan dengan ketiadaan respon imun, kerusakan sel hepar dan gejala klinis tidak terjadi.²²

Banyak bukti berbicara bahwa respon imun seluler merupakan hal yang paling berperan dalam patogenesis dari hepatitis A. Kerusakan yang terjadi pada sel hepar terutama disebabkan oleh mekanisme sistem imun dari Limfosit-T *antigen-specific*. Keterlibatan dari sel CD8+ *virus-specific*, dan juga sitokin, seperti *gamma-interferon*, *interleukin-1-alpha* (IL-1- α), *interleukin-6* (IL-6), dan *tumor necrosis factor* (TNF) juga berperan penting dalam eliminasi dan supresi replikasi virus. Meningkatnya kadar interferon didalam serum pasien yang

terinfeksi HAV, mungkin bertanggung jawab atas penurunan jumlah virus yang terlihat pada pasien mengikuti timbulnya onset gejala klinis. Pemulihan dari hepatitis A berhubungan dengan peningkatan relatif dari sel CD4+ *virus-specific* dibandingkan dengan sel CD8+.^{6, 22}

Immunopatogenesis dari hepatitis A konsisten mengikuti gejala klinis dari penyakit. Korelasi terbalik antara usia dan beratnya penyakit mungkin berhubungan dengan perkembangan sistem imun yang masih belum matur pada individu yang lebih muda, menyebabkan respon imun yang lebih ringan dan berlanjut kepada manifestasi penyakit yang lebih ringan.²²

Dengan dimulainya onset dari gejala klinis, antibodi IgM dan IgG anti-HAV dapat terdeteksi.³⁵ Pada hepatitis A akut, kehadiran IgM anti-HAV terdeteksi 3 minggu setelah paparan, titer IgM anti-HAV akan terus meningkat selama 4-6 minggu, lalu akan terus turun sampai level yang tidak terdeteksi dalam waktu 6 bulan infeksi. IgA dan IgG anti-HAV dapat dideteksi dalam beberapa hari setelah timbulnya gejala. Antibodi IgG akan bertahan selama bertahun-tahun setelah infeksi dan memberikan imunitas seumur hidup. Pada masa penyembuhan, regenerasi sel hepatosit terjadi. Jaringan hepatosit yang rusak biasanya pulih dalam 8-12 minggu.⁶



Gambar 4. Ringkasan temuan gejala klinis, serologi dan virologi pada hepatitis A akut tanpa komplikasi. Dikutip dari kepustakaan ⁶

2.1.6 Manifestasi Klinis Hepatitis A Virus

Gambaran klinis hepatitis virus sangat bervariasi mulai dari infeksi asimtomatik tanpa ikterus sampai yang sangat berat yaitu hepatitis fulminant yang dapat menimbulkan kematian hanya dalam beberapa hari. Gejala hepatitis akut terbagi dalam 4 tahap yaitu fase inkubasi, fase prodromal (pra ikterik), fase ikterus, dan fase konvalesen (penyembuhan).²

Fase Inkubasi. Merupakan waktu antara masuknya virus dan timbulnya gejala atau ikterus. Fase ini berbeda-beda lamanya untuk tiap virus hepatitis. Panjang fase ini tergantung pada dosis inokulum yang ditularkan dan jalur penularan, makin besar dosis inokulum, makin pendek fase inkubasi ini.² Pada hepatitis A fase inkubasi dapat berlangsung selama 14-50 hari, dengan rata-rata 28-30 hari.^{17, 23}

Fase Prodromal (pra ikterik). Fase diantara timbulnya keluhan-keluhan pertama dan timbulnya gejala ikterus. Awitannya dapat singkat atau *insidious* ditandai dengan *malaise* umum, nyeri otot, nyeri sendi, mudah lelah, gejala saluran napas atas dan *anorexia*. Mual muntah dan anoreksia berhubungan dengan perubahan penghidu dan rasa kecap. Demam derajat rendah umumnya terjadi pada hepatitis A akut. Nyeri abdomen biasanya ringan dan menetap di kuadran kanan atas atau epigastrium, kadang diperberat dengan aktivitas akan tetapi jarang menimbulkan kolesistitis.²

Fase Ikterus. Ikterus muncul setelah 5-10 hari, tetapi dapat juga muncul bersamaan dengan munculnya gejala. Pada banyak kasus fase ini tidak terdeteksi. Setelah timbul ikterus jarang terjadi perburukan gejala prodromal, tetapi justru akan terjadi perbaikan klinis yang nyata.²

Fase konvalesen (penyembuhan). Diawali dengan menghilangnya ikterus dan keluhan lain, tetapi hepatomegali dan abnormalitas fungsi hati tetap ada. Muncul perasaan sudah lebih sehat dan kembalinya nafsu makan. Keadaan akut biasanya akan membaik dalam 2-3 minggu. Pada hepatitis A perbaikan klinis

dan laboratorium lengkap terjadi dalam 9 minggu. Pada 5-10% kasus perjalanan klinisnya mungkin lebih sulit ditangani, hanya <1% yang menjadi fulminant.²

2.1.7 Diagnosis Hepatitis A Virus

Untuk menegakan diagnosis HAV diperlukan beberapa pemeriksaan. Pemeriksaan tersebut antara lain adalah:

A. Pemeriksaan Klinis

Diagnosis klinik ditegakan berdasarkan keluhan seperti demam, kelelahan, *malaise*, *anorexia*, mual dan rasa tidak nyaman pada perut. Beberapa individu dapat mengalami diare. Ikterus (kulit dan sclera menguning), urin berwarna gelap, dan feses berwarna dempul dapat ditemukan beberapa hari kemudian. Tingkat beratnya penyakit beraragam, mulai dari asimtomatik (biasa terjadi pada anak-anak), sakit ringan, hingga sakit yang menyebabkan hendaya yang bertahan selama seminggu sampai sebulan.²⁴

B. Pemeriksaan Serologik

Adanya IgM anti-HAV dalam serum pasien dianggap sebagai *gold standard* untuk diagnosis dari infeksi akut hepatitis A.⁷ Virus dan antibody dapat dideteksi dengan metode komersial RIA, EIA, atau ELISA. Pemeriksaan diatas digunakan untuk mendeteksi IgM anti-HAV dan total anti-HAV (IgM dan IgG). IgM anti-HAV dapat dideteksi selama fase akut dan 3-6 bulan setelahnya. Dikarenakan IgG anti-HAV bertahan seumur hidup setelah infeksi akut, maka apabila seseorang terdeteksi IgG anti-HAV positif tanpa disertai IgM anti-HAV, mengindikasikan adanya

infeksi di masa yang lalu. Pemeriksaan imunitas dari HAV tidak dipengaruhi oleh pemberian passive dari Immunoglobulin/Vaksinasi, karena dosis profilaksis terletak dibawah level dosis deteksi.^{2,6}

B.1 Rapid Test

Deteksi dari antibodi dapat dilakukan melalui rapid test menggunakan metode *immunochromatographic assay*, dengan alat diagnosis komersial yang tersedia.²² Alat diagnosis ini memiliki 3 garis yang telah dilapisi oleh antibodi, yaitu “G” (*HAV IgG Test Line*), “M” (*HAV IgM Test Line*), dan “C” (*Control Line*) yang terletak pada permukaan membran. Garis “G” dan “M” berwarna ungu akan timbul pada jendela hasil apabila kadar IgG dan/atau IgM anti-HAV cukup pada sampel. Dengan menggunakan rapid test dengan metode *immunochromatographic assay* didapatkan spesifisitas dalam mendeteksi IgM anti-HAV hingga tingkat keakuratan 98,0% dengan tingkat sensitivitas hingga 97,6%.²⁵

C. Pemeriksaan Penunjang Lain

Diagnosis dari hepatitis dapat dibuat berdasarkan pemeriksaan biokimia dari fungsi liver (pemeriksaan laboratorium dari: bilirubin urin dan urobilinogen, total dan direct bilirubin serum, *alanine transaminase* (ALT) dan *aspartate transaminase* (AST), *alkaline phosphatase* (ALP), *prothrombin time* (PT), total protein, serum albumin, IgG, IgA, IgM, dan hitung sel darah lengkap). Apabila tes lab tidak memungkinkan, *epidemiologic evidence* dapat membantu untuk menegakan diagnosis.⁶

2.1.8 Definisi Kasus Hepatitis A Virus

Deskripsi Klinis: Onset yang mendadak dari demam, kelelahan, *malaise*, *anorexia*, mual dan rasa tidak nyaman pada perut; beberapa individu dapat mengalami diare. Ikterus (kulit dan sclera menguning), urin berwarna gelap, dan feses berwarna dempul dapat ditemukan beberapa hari kemudian. Tingkat beratnya penyakit beraragam, mulai dari asimtomatik (biasa terjadi pada anak-anak), sakit ringan, hingga sakit yang menyebabkan hendaya yang bertahan selama seminggu sampai sebulan.²⁴

Secara umum, tingkat beratnya gejala meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Anak berusia kurang dari 3 tahun jarang terlihat gejala, namun 80-90% orang dewasa timbul gejala apabila terinfeksi. Hepatitis yang berulang dan berkepanjangan (relaps) sampai dengan 1 tahun terjadi pada 15% kasus. Hepatitis A fulminan jarang terjadi, orang tua dengan penyakit hati kronis berada pada resiko yang lebih besar terkena hepatitis A fulminan.^{24, 26}

Secara klinis hepatitis A tidak dapat dibedakan dengan jenis hepatitis lainnya, maka dari itu diperlukan definis kasus hepatitis A, berikut ini merupakan definisi kasus hepatitis A:^{24, 26}

❖ Kasus *suspect*

- Individu dengan gejala penyakit hepatitis A ATAU peningkatan enzim hepar dengan etiologi yang tidak diketahui DAN tanpa hubungan epidemiologis yang berhubungan dengan kasus *Confirmed* hepatitis A akut.

- Individu dengan titer antibodi IgM anti-HAV positif tanpa gejala penyakit hepatitis A ATAU tanpa peningkatan kadar ALT dan AST dalam serum.

❖ ***Probable***

- Individu tanpa gejala klinis penyakit hepatitis A, disertai dengan titer antibodi IgM anti-HAV positif DAN pasien secara epidemiologis memiliki hubungan dengan kasus *Confirmed* hepatitis A akut. (hubungan epidemiologis dapat didefinisikan sebagai tinggal dalam satu rumah atau kontak seksual, atau mendapat paparan yang sama dengan yang diduga menjadi sumber infeksi hepatitis A)

❖ ***Confirmed***

- Individu dengan gejala klinis hepatitis A, disertai dengan ikterus ATAU peningkatan kadar AST dan ALT dalam serum DAN antibodi IgM anti-HAV positif.
- Individu dengan gejala klinis hepatitis A, disertai dengan ikterus ATAU peningkatan AST dan ALT dalam serum DAN memiliki hubungan epidemiologis dengan kasus *Confirmed* hepatitis A akut. (hubungan epidemiologis dapat didefinisikan sebagai satu rumah tangga atau kontak seksual, atau mendapat paparan yang sama dengan yang diduga menjadi sumber infeksi hepatitis A)

2.1.9 Pencegahan Hepatitis A Virus

Suplai air bersih yang adekuat dengan pembuangan kotoran yang baik dan benar didalam komunitas, dikombinasikan dengan praktik higiene personal yang baik, seperti teratur mencuci tangan, dapat mengurangi penyebaran dari HAV.¹⁴

Imunisasi pasif dengan immunoglobulin normal atau *immune serum globulin prophylaxis* dapat efektif dan memberi perlindungan selama 3 bulan. Akan tetapi, dengan penemuan vaksin yang sangat efektif, immunoglobulin tersebut menjadi jarang digunakan. Imunisasi pasif ini diindikasikan untuk turis yang berkunjung ke daerah endemik dalam waktu singkat, wanita hamil, orang yang lahir di daerah endemis HAV, orang dengan *immunocompromised* yang memiliki resiko penyakit berat setelah kontak erat, dan pekerja kesehatan setelah terpajan akibat pekerjaan.^{15, 16} Ketika sumber infeksi HAV teridentifikasi, contohnya makanan atau air yang terkontaminasi HAV, *immune serum globulin prophylaxis* harus diberikan kepada siapa saja yang telah terpapar dari kontaminan tersebut. Hal ini terutama berlaku untuk wabah dari HAV yang terjadi di sekolah, rumah sakit, penjara, dan institusi lainnya.¹⁵

Imunisasi aktif dengan vaksin mati memberikan imunitas yang sangat baik. Imunisasi ini diindikasikan untuk turis yang berkunjung ke daerah endemik, untuk memusnahkan wabah, dan untuk melindungi pekerja kesehatan setelah pajanan atau sebelum pajanan bila terdapat risiko akibat pekerjaan.⁴ Vaksinasi HAV memberikan kemanjuran proteksi terhadap HAV sebesar 94-100% setelah 2-3 dosis suntikan yang diberikan 6-12 bulan secara terpisah, dengan efek samping yang minimal.^{16, 17}

2.1.10 Penatalaksanaan Hepatitis A Virus

Penatalaksanaan hepatitis A virus sebagian besar adalah terapi suportif, yang terdiri dari *bed rest* sampai dengan ikterus mereda, diet tinggi kalori, penghentian dari pengobatan yang beresiko *hepatotoxic*, dan pembatasan dari konsumsi alkohol.¹⁷

Sebagian besar dari kasus hepatitis A virus tidak memerlukan rawat inap. Rawat inap direkomendasikan untuk pasien dengan usia lanjut, malnutrisi, kehamilan, terapi immunosupresif, pengobatan yang mengandung obat *hepatotoxic*, pasien muntah berlebih tanpa diimbangi dengan asupan cairan yang adekuat, penyakit hati kronis/didasari oleh kondisi medis yang serius, dan apabila pada pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang didapatkan gejala-gejala dari hepatitis fulminan. Pasien dengan gagal hati fulminant, didefinisikan dengan onset dari *encephalopathy* dalam waktu 8 minggu sejak timbulnya gejala. Pasien dengan gagal hati fulminant harus dirujuk untuk pertimbangan melakukan transplantasi hati.¹⁷

2.2 Leptospirosis

2.2.1 Definisi Leptospirosis

Leptospirosis adalah suatu penyakit zoonosis yang disebabkan oleh mikroorganisme *Leptospira interrogans* tanpa memandang bentuk spesifik serotipenya. Penyakit ini pertama kali ditemukan oleh Weil pada tahun 1886 yang membedakan penyakit yang disertai dengan ikterus ini dengan dengan penyakit lain yang juga menyebabkan ikterus. Bentuk berat dari penyakit ini dikenal

sebagai *Weil's disease*. Penyakit ini dikenal dengan berbagai nama seperti *mud fever*, *slime fever*, *swamp fever*, *autumnal fever*, *infectious jaundice*, *field fever*, *cane cutter fever*, dan lain-lain.²⁷

Leptospirosis acapkali luput didiagnosa karena gejala klinis tidak spesifik, dan sulit dilakukan konfirmasi diagnosa tanpa uji laboratorium. Kejadian luar biasa leptospirosis dalam dekade terakhir di beberapa negara telah menjadikan leptospirosis sebagai salah satu penyakit yang termasuk *the re-emerging infectious diseases*.^{27, 28}

2.2.2 Etiologi Leptospirosis

Leptospirosis disebabkan oleh genus *leptospira*, famili *leptospiraceae*, suatu mikroorganisme spirochaeta. Ciri khas dari organisme ini yakni berbelit, tipis, fleksibel, panjangnya 5-15 um, dengan spiral yang sangat halus, lebarnya 0,1-0,2 um. Salah satu ujung organisme sering membengkak, membentuk suatu kait. Terdapat gerak rotasi aktif, tetapi tidak ditemukan flagella.²⁷

Genus *Leptospira* dibagi kedalam dua spesies: *Leptospira interrogans* yang meliputi seluruh strain patogen, dan *Leptospira bifleksa* yang meliputi seluruh strain saprofit(non-patogen) yang dapat diisolasi dari lingkungan.²⁹ Dalam setiap kelompok, organisme leptospira menunjukkan variasi *antigen* yang umumnya dikelompokkan dalam serogroup (varietas).³⁰ Saat ini telah ditemukan lebih dari 250 serovar yang tergabung dalam 23 serogroup. Menurut peneliti, yang tersering menginfeksi manusia ialah *L. Icterohaemorrhagica* dengan reservoir

tikus, *L. Canicola* dengan reservoir anjing, dan *L.pomona* dengan reservoir sapi dan babi.²⁷

2.2.3 Transmisi Leptospirosis

Sumber infeksi bakteri leptospira pada manusia biasanya didapat melalui kontak baik langsung maupun tidak langsung dari urin hewan yang terinfeksi. Pintu masuk pada manusia ialah melalui luka lecet maupun luka potong di yang terdapat di kulit, atau melalui konjungtiva, yang biasanya di ikuti kontak dengan air. Sejumlah besar binatang berperan sebagai karier, yang paling berperan ialah mamalia berukuran kecil seperti tikus, namun binatang domestik lainnya seperti sapi perah, kuda, babi dan anjing juga berperan dalam transmisi leptospirosis. Bakteri leptospira tetap dapat hidup di alam melalui infeksi kronis tubulus ginjal dari host yang terinfeksi.³¹

2.2.4 Epidemiologi Leptospirosis

Leptospirosis diperkirakan merupakan zoonosis yang paling luas tersebar di dunia. Kasus-kasus dilaporkan secara teratur dari seluruh benua kecuali Antartika dan terutama paling banyak di daerah tropis.³⁰ *Incidence rate* dari leptospirosis diduga diremehkan, dikarenakan ketidaksadaran, misdiagnosis, dan kurangnya fasilitas laboratorium diagnostik yang berkualifikasi untuk mendiagnosa leptospirosis. The World Health Organization (WHO) mengakui leptospirosis sebagai masalah kesehatan masyarakat dunia yang terus berkembang dan baru-baru ini mendirikan "*The Leptospirosis Burden Epidemiology Reference*

Group” untuk mendapatkan wawasan yang lebih luas kedalam permasalahan yang sesungguhnya dari penyakit tersebut. Saat ini, diperkirakan bahwa, menurut data yang didapat dari statistik, 0,1-1 per 100.000 orang yang hidup pada daerah beriklim sedang terpengaruh oleh penyakit ini setiap tahun, dengan jumlah angka yang bertambah sampai dengan 10 atau lebih per 100.000 orang yang hidup pada daerah beriklim tropis. Selama epidemi, WHO memperkirakan bahwa *Incidence rate* dapat melambung hingga 100 atau lebih per 100.000 orang. Kelompok resiko umum termasuk petani, pekerja saluran air, dan pekerja di tempat pemotongan hewan. Di negara berkembang, leptospirosis merupakan beban kesehatan yang nyata bagi populasi pedesaan yang miskin. Ketika masyarakat pedesaan melakukan migrasi ke kota, leptospirosis dapat menjelma menjadi masalah kesehatan di perkotaan. Hal ini terutama berlaku untuk daerah kumuh perkotaan, dimana terdapat kurangnya sanitasi dasar yang pada akhirnya memproduksi kondisi ekologi untuk transmisi penyakit *rodent-born*.³¹

Di Negara Indonesia, Leptospirosis menimbulkan permasalahan kesehatan yang terus berlanjut, berat, namun sangat diremehkan. Pada tahun 2001, 135 sample serum manusia di tes dimana 18,7% positive, dengan dugaan didominasi oleh infeksi dari serovar *bataviae*. Pada Januari di tahun 2002 di masa banjir besar melanda di Indonesia, terjadi *outbreaks* dari Leptospirosis, terutama di Jakarta. Pada survey serologis yang dilakukan pada binatang saat banjir besar di Indonesia pada 2002, menunjukkan tingginya angka *seropositivity rates* diantara hewan domestik yang berpotensi untuk menyebarkan infeksi seperti kucing, anjing, dan hewan ternak. Terdapat juga peningkatan angka laporan dari Leptospirosis pada

kasus manusia sejak tahun 2006. Dilaporkan 667 kasus manusia pada tahun 2007, 93% diantaranya telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan lab, dengan angka kematian mencapai 8%.¹³

2.2.5 Patogenesis Leptospirosis

Infeksi pada manusia biasanya terjadi akibat air minum atau makanan yang terkontaminasi dengan leptospira. Selaput mukosa dan kulit yang terluka merupakan tempat masuk yang paling mungkin bagi leptospira patogenik. Setelah masuknya bakteri ini terjadi infeksi tersebar di seluruh tubuh termasuk cairan serebrospinal dan mata, tetapi tidak timbul lesi pada tempat masuk. Hialuronidase dan gerak yang menggansir (*burrowing motility*) telah diajukan sebagai mekanisme masuknya leptospira ke tempat infeksi tersebut, yang secara normal terlindung.³²

Bakteri leptospira yang memasuki aliran darah berkembang, lalu menyebar luas ke seluruh jaringan tubuh. Kemudian terjadi respon imunologi baik secara seluler maupun humoral sehingga infeksi ini dapat ditekan dan terbentuk antibodi spesifik. Walaupun demikian beberapa organisme ini masih bertahan pada daerah yang terisolasi secara imunologi seperti di dalam ginjal dimana sebagian mikroorganisme akan mencapai *convoluted tubules*, bertahan disana dan dilepaskan melalui urin (fase leptospirurik).²⁷ Urin pada fase leptospirurik merupakan salah satu media penularan penyakit ini.³² Leptospira dapat dijumpai dalam air kemih sekitar 8 hari sampai beberapa minggu setelah infeksi dan sampai berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun kemudian. Leptospira dapat dihilangkan

dengan fagositosis dan mekanisme humoral. Kuman ini dengan cepat lenyap dari darah setelah terbentuknya *agglutinin*. Setelah fase leptospiremia 4-7 hari, mikroorganisme hanya dapat ditemukan dalam jaringan ginjal dan okuler. Leptospiruri berlangsung selama 1-4 minggu. Tiga mekanisme yang terlibat pada patogenesis leptospirosis ialah: invasi bakteri langsung, faktor inflamasi non spesifik, dan reaksi imunologi.²⁷

2.2.6 Manifestasi Klinis Leptospirosis

Secara umum, manifestasi klinis leptospirosis dapat dibagi menjadi dua sindroma klinis yang berbeda. 90% pasien datang dengan penyakit demam ringan yang anikterik, sedangkan 10% pasien datang dengan sakit parah disertai ikterus dan manifestasi klinis lainnya (*Weil's disease*). Baik leptospirosis anikterik maupun leptospirosis ikterik, melalui perjalanan penyakit bifasik, atau mempunyai 2 fase penyakit yang khas yaitu fase leptospiraemia dan fase imun (fase leptospirurik). Masa inkubasi leptospirosis berlangsung selama 2-26 hari, dengan rata-rata 10 hari.^{27, 29}

Leptospirosis anikterik. Ialah bentuk yang lebih umum dan bentuk yang lebih ringan dari penyakit leptospirosis, dan sering kali bifasik. Pada fase awal atau fase leptospiraemia, biasanya pasien datang dengan demam, menggigil, sakit kepala, nyeri otot, kemerahan pada kulit, mual, muntah, *conjunctival suffusion* dan kelelahan. Patogen leptospira dapat diisolasi melalui darah, cairan serebrospinal, dan jaringan. Demam mungkin tinggi dan terus naik secara *remittent* hingga mencapai puncaknya pada 40°C sebelum suhu tubuh turun

mencapai suhu tubuh normal. *Conjunctival suffusion* sangat khas dan biasanya muncul pada hari ke 3 atau ke 4. Nyeri otot pada umumnya melibatkan otot di betis, abdomen, regio paraspinal dan rasa nyeri dapat bertambah berat. Apabila terjadi pada otot leher, mialgia dapat menyebabkan *nuchal rigidity* (kaku kuduk) yang mengingatkan pada gejala meningitis. Pada daerah abdomen, mialgia dapat meniru gejala dari *acute abdomen*, yang menyebabkan kebingungan apabila hendak melakukan operasi emergensi intra-abdomen. Manifestasi klinis yang terjadi di kulit pada leptospirosis ringan diantaranya adalah urtikaria, makula atau makulopapula, kemerahan dan *purpuric rash*. Fase pertama berlangsung selama 3-9 hari diikuti dengan penurunan suhu tubuh hingga mencapai normal selama 2-3 hari, setelah itu fase kedua atau fase imun terjadi.²⁹

Fase imun ditandai dengan *leptospiruria* dan berhubungan dengan penampakan antibodi IgM dalam serum. Pada fase ini patogen leptospira menetap didalam glomerulus dan dieliminasi dari seluruh jaringan tubuh kecuali mata dan mungkin otak, dimana patogen leptospira dapat bertahan selama beberapa minggu atau bulan. Demam dan gejala awal kembali terjadi pada beberapa pasien, dan tanda dari meningitis, seperti sakit kepala, fotofobia, dan kaku kuduk dapat terjadi. Keterlibatan sistem saraf pusat pada leptospirosis paling sering terjadi sebagai *aseptic meningitis*. Komplikasi seperti, *optic neuritis*, *uveitis*, *iridocyclitis*, *chorioretinitis*, dan neuropati perifer terjadi lebih sering pada fase imun. Sebuah manifestasi yang jarang namun parah ialah *hemorrhagic pneumonia*. Penyakit pada leptospirosis anikterik mungkin *self-limited*, berlangsung selama 4-30 hari, dan umumnya terjadi pemulihan sempurna.²⁹

Leptospirosis ikterik. Pada leptospirosis ikterik atau *Weil's disease*, demam tinggi persisten dan ikterus dapat mengaburkan dua fase leptospirosis. Hal ini biasanya disertai dengan disungsi hepar, insufisiensi ginjal, perdarahan, dan *multi-organ failure* (MOF). Perdarahan dapat terjadi berupa *ptechiae*, *purpura*, perdarahan konjungtiva, dan perdarahan saluran cerna. MOF berkaitan dengan tingginya angka kematian. *Myocarditis* dan *hemorrhagic pulmonary infiltration* adalah komplikasi lain yang dapat berakibat fatal. Leptospirosis ikterik pada umumnya disebabkan oleh serovar *L.icterohaemorrhagiae*.²⁹

Table 1 : Leptospirosis: Anicteric and Icteric

LEPTOSPIROSIS:	ANICTERIC		ICTERIC	
	First stage 3-7 days (Septicemic)	Second stage 0-30 days (Immune)	First stage 3-7 days (Septicemic)	Second stage 0-30 days (Immune)
Clinical Findings	Fever, myalgia, headache, conjunctival suffusion, abdominal pain, vomiting	Meningitis, uveitis, rash, fever	High fever Jaundice Hemorrhages Renal failure	
Leptospire Present	Blood CSF	Urine	Blood CSF	Urine

Tabel 2. Perbedaan antara leptospirosis anikterik dan ikterik. Dikutip dari keputakaan²⁹

2.2.7 Diagnosis Leptospirosis

Semua bentuk dari leptospirosis bermula dari cara yang sama, dan pada permulaan infeksi hasil akhir tidak dapat diprediksi. Hal ini membuat diagnosis dini, atau diagnosis sebelum onset dari fase imun menjadi hal yang sangat penting. Tanda dan gejala dari leptospirosis sebagian besar ialah non spesifik, dan

diagnosis akurat yang hanya menggunakan dasar klinis sulit untuk dilakukan. Diagnosa definitif diperoleh apabila agen penyebab, leptospira patogen dapat dikultur dari sampel darah maupun urin. Metode kultur lambat dan hanya menunjukkan sensitivitas kurang dari 20%, oleh karena itu kultur hanya memiliki nilai yang rendah untuk deteksi dini.¹²

Manusia bereaksi kepada infeksi dari patogen leptospira dengan cara memproduksi anti-*Leptospira* antibodi. Tes diagnostik yang berdasarkan kepada deteksi *antigen* dan antibodi menjadi landasan untuk diagnosis leptospirosis. *Microscopic agglutination test* (MAT) yang merupakan *gold standard* untuk pemeriksaan penunjang leptospirosis, dan ELISA untuk mendeteksi antibodi spesifik IgM, dapat sangat membantu untuk memastikan diagnosis leptospirosis. Namun disayangkan, tes tersebut hanya tersedia di beberapa laboratorium khusus. Di Indonesia, MAT hanya dapat dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang (31 strains) dan Balai Penelitian Veteriner Bogor dengan jumlah strain yang terbatas.¹²

Pada MAT, sepasang serum diperlukan untuk mengkonfirmasi diagnosis secara pasti. Interval diantara sample pertama dan sample kedua sangat tergantung terhadap penundaan di antara onset dari gejala dan presentasi dari pasien. Jika gejala dari leptospirosis jelas terjadi, interval 3-5 hari mungkin cukup untuk mendeteksi titer yang naik. Namun, jika pasien datang lebih dini dalam perjalanan penyakit atau apabila tanggal dari onset tidak diketahui secara pasti, interval 10-14 hari diantara sample pertama dan sample kedua akan memberikan hasil yang lebih tepat. Signifikansi titer pada spesimen serum tunggal masih dalam

perdebatan, dan pada area yang berbeda, titer yang berbeda (*cut-off points*) mungkin diterapkan. Beberapa mempertimbangkan jumlah titer 1:100 positif, sementara yang lain menyetujui 1:200, 1:400 atau 1:800 sebagai diagnosis terkini leptospirosis.¹²

Leptospirosis dapat pula didiagnosis secara cepat melalui metode *Rapid assays* yang dikembangkan oleh Royal Tropical Institute, Amsterdam. Tiga macam tes diagnostik cepat kini sudah tersedia, diantaranya adalah:¹²

1. Leptodipstick, yang mendeteksi *Leptospira-specific* IgM, tes ini memerlukan waktu 3 jam untuk menetapkan diagnosis.
2. LeptoTek Lateral-Flow, dengan cara kerja mendeteksi *Leptospira-specific antibodies* di dalam serum manusia, tes ini memberikan hasil yang lebih cepat (10 menit).
3. LeptoTek Dri-Dot, memberikan hasil yang lebih cepat daripada LeptoTek Lateral-Flow (30 detik), tes ini berbasis kepada *Latex agglutination assay*.

Kegunaan dari *rapid test* dalam membantu menyaring pasien dalam strategi diagnosis leptospirosis dapat digunakan dengan cara sebagai berikut: apabila *rapid test* menunjukkan hasil positif, pastikan diagnosis dengan MAT dan/atau ELISA, dan apabila perjalanan penyakit masih kurang dari 10 hari, ambil darah untuk dikultur. Ambil serum kedua untuk sample MAT dan/atau ELISA setelah 1-2 minggu. Apabila *rapid test* negatif, ulangi tes setiap 1-3 hari sampai hasil positif. Pastikan diagnosis dengan menggunakan MAT dan/atau ELISA dan

ulangi setelah 1-2 minggu, apabila masih terdapat kecurigaan. Apabila perjalanan penyakit berlangsung lebih dari 10 hari, ambil sampel darah untuk dikultur.¹²

2.2.8 Definisi Kasus Leptospirosis

Mempertimbangkan manifestasi klinis dari leptospirosis yang berubah-ubah, keterbatasan metode uji diagnostik yang tersedia, dan kebutuhan untuk deteksi kasus dini serta terapi dini, maka diperlukan definisi kasus leptospirosis. Berikut ini merupakan definisi kasus leptospirosis menurut WHO SEARO 2009:³³

❖ *Kasus suspect*

- Nyeri otot
- Kelelahan DAN/ATAU
- *Conjunctival suffusion*, DAN
- Riwayat terpapar lingkungan yang terkontaminasi patogen leptospira

❖ *Probable* (pada pelayanan kesehatan primer)

Pasien suspect dengan 2 gejala dari

- Nyeri betis
- Batuk, disertai dengan darah (*hemoptysis*) maupun tidak
- Ikterus
- Manifestasi perdarahan
- Iritasi selaput otak (meninges)
- Anuria/ oliguria dan/atau proteinuria
- Sesak napas

- Aritmia jantung
- Ruam kulit

❖ **Probable** (pada pelayanan kesehatan sekunder dan tersier)

- Berdasarkan dari ketersediaan dari pemeriksaan laboratorium, kasus probable dari leptospirosis merupakan kasus suspect apabila disertai dengan rapid test IgM positif, DAN/ATAU
- Temuan serologis mendukung (contoh: titer MAT 1:200 pada sampel tunggal), DAN/ATAU
- Setiap 3 temuan lab berikut:
 - ✓ Pemeriksaan urin ditemukan: proteinuria, darah, sel pus
 - ✓ Neutrofilia relatif (>80%) dengan limfopenia
 - ✓ Jumlah trombosit <100.000 /mm³
 - ✓ Peningkatan bilirubin serum > 2 mg% ; enzim hepar mengalami peningkatan sedang (*Serum Alkaline Phospatase, S amylase, Creatine Phosphokinase*)

❖ **Confirmed**

Sebuah kasus dapat dikonfirmasi sebagai leptospirosis apabila, ditemukan kasus suspek maupun probable dengan salah satu dari temuan berikut:

- Isolasi patogen leptospira dari spesimen klinik
- Hasil *Polymerase chain reaction* (PCR) positif

- *Sero-conversion* dari negatif ke positif atau kenaikan titer 4 kali lipat pada MAT
- Titer MAT mencapai 1:400 atau lebih pada sampel tunggal

Pada keadaan dimana kapasitas laboratorium tidak mumpuni untuk melakukan pemeriksaan:

- Hasil positif dari dua test diagnostik cepat yang berbeda dapat dianggap sebagai *Laboratory confirmed case*

2.2.9 Pencegahan Leptospirosis

Infeksi leptospirosis mungkin dapat dicegah dengan cara menghindari atau meminimalisir faktor resiko yang potensial. Tindakan pencegahan yang mungkin berguna untuk mencegah infeksi leptospira diantaranya adalah: Drainase air yang tercemar, meningkatkan kualitas dari lingkungan hidup, manajemen air (untuk daerah rawan banjir, peternakan, dll), immunisasi ternak, menggunakan pakaian pelindung untuk pekerja, antibiotik profilaksis untuk aktivitas yang beresiko tinggi terkena infeksi leptospira, segera beri perawatan antiseptik pada luka, dan yang paling penting ialah mengendalikan populasi binatang pengerat.¹²

2.2.10 Penatalaksanaan Leptospirosis

Pengobatan suportif dengan observasi ketat untuk mendeteksi dan mengatasi keadaan dehidrasi, hipotensi, perdarahan dan gagal ginjal sangat penting pada leptospirosis. Gangguan fungsi ginjal pada umumnya dengan

spontan akan membaik dengan membaiknya kondisi pasien. Namun pada beberapa pasien membutuhkan tindakan hemodialisa temporer.²⁷

Pemberian antibiotik harus dimulai secepat mungkin, biasanya pemberian dalam 4 hari setelah onset cukup efektif. Bila diberikan lebih lambat, mungkin telah mulai timbul kerusakan imunologik, yang membuat pengobatan antibiotika menjadi kurang efektif.³² Antibiotika bermanfaat jika leptospira masih berada dalam darah (fase leptospiraemia).²⁷

Mengingat pentingnya pengobatan secara dini pada pasien leptospirosis dapat mengurangi *case fatality rate*, berikut merupakan rangkaian pengobatan dan obat kemoprofilaksis yang dapat diberikan kepada pasien leptospirosis:³³

- Leptospirosis ringan (kasus suspect)

- Doxycycline kapsul 100 mg dua kali sehari selama 7 hari ATAU
- Amoxycillin atau Ampicillin 2 gram setiap hari selama 7 hari

- Leptospirosis ringan (kasus probable)/Leptospirosis berat

- Injeksi Penicillin G 2 juta unit IV/6 jam selama 7 hari ATAU
- Injeksi Ceftriaxone 1 gram IV setiap hari selama 7 hari

- Kemoprofilaksis

- Doxycycline kapsul 200 mg per minggu²⁷

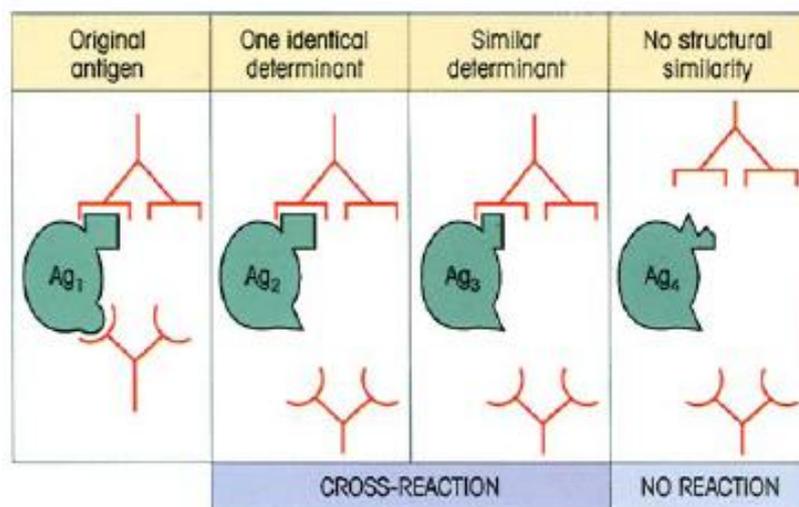
2.3 *Serologic Cross-Reaction*

Meskipun reaksi antigen-antibodi memiliki spesifisitas yang tinggi, namun pada beberapa kasus antibodi yang ditimbulkan oleh satu *antigen* dapat mengalami reaksi silang dengan *antigen* yang tidak berhubungan. *Cross-reactivity*

terjadi apabila dua *antigen* yang berbeda memberikan *epitope* yang sangat mirip atau indentik.³⁴

Antiserum yang dikembangkan untuk *antigen* yang spesifik dapat mengalami *cross-reaction* dengan *antigen* yang memiliki sedikit keterkaitan, dimana *antigen* tersebut memiliki satu atau determinan yang identik atau mirip.³⁵

Pada gambar 5 dapat terlihat apabila *antiserum* yang mengalami reaksi dengan *antigen*₁ (Ag₁), akan mengalami reaksi yang kurang kuat dengan Ag₂, yang hanya memiliki satu determinan identik, karena hanya sebagian dari antibodi dalam serum yang dapat mengikat. Ag₃, yang memiliki determinan yang mirip namun tidak identik, tidak cocok dengan cetakan antibodi dan ikatan antigen-antibodi akan menjadi lebih lemah. Ag₄, dimana tidak ditemukan kesamaan struktural secara keseluruhan, tidak akan mengalami reaksi dengan antibodi.³⁵



Specificity and cross-reaction. The avidity of the serum antibodies ( and ) for Ag₁ > Ag₂ > Ag₃ >> Ag₄.

Gambar 5. Spesifisitas dan *cross-reaction*. Dikutip dari kepustakaan³⁵

Cross-reaction dapat pula terjadi pada diagnosis penyakit infeksi tropis. Pada diagnosis penyakit hepatitis A, dengan cara mendeteksi IgM anti-HAV, *cross-reaction* dapat menyebabkan positif palsu. Orang tua berumur lebih dari 70 tahun diketahui lebih sering mendapat hasil positif palsu dalam serangkaian tes serologi secara umum, dan tes IgM anti-HAV dapat positif tanpa infeksi dari hepatitis A virus. Pada proses degeneratif, sistem imun membentuk respon ke banyak antigen non-spesifik yang dapat mengalami *cross-reaction* dalam tes serologis. Pasien dengan usia lanjut memiliki kemungkinan mengembangkan *protein monoclonal* yang mungkin dapat mengganggu tes serologis. Juga, orang yang memiliki riwayat transfusi atau kehamilan mungkin telah mengembangkan antibodi kepada *human leukocyte antigen* (HLA) yang dapat mengganggu beberapa tes serologis.³⁶

Pasien dengan leptospirosis dapat memproduksi antibodi yang bereaksi dengan beberapa *serovar* leptospira. Fenomena *cross-reaction* ini sering diobservasi pada tahap awal perjalanan penyakit. Pada beberapa minggu pertama penyakit, *cross-reaction* heterolog dengan *serovar* lain dapat lebih kuat dibandingkan reaksi homolog dengan serovar yang menginfeksi. Setelah gejala akut dari penyakit, antibodi *cross-reactive* menghilang secara perlahan seiring dengan matangnya respon imun, yang pada umumnya berlangsung selama beberapa minggu atau bulan, sementara antibodi spesifik *serogroup*- dan *serovar*-seringkali bertahan selama beberapa tahun. Beberapa penyakit yang memproduksi antibodi dapat menyebabkan *cross-reaction* lemah, diantaranya ialah

legionellosis, hepatitis dan penyakit autoimun, yang dapat mengakibatkan meningkatnya titer pada saat dilakukan diagnosis serologis leptospirosis.³⁷

Sebuah penelitian mengenai *cross-reactivity* yang pernah dilakukan oleh *Panbio* mengungkapkan, panel yang berisi 60 spesimen dari pasien yang telah dikonfirmasi memiliki penyakit selain leptospirosis di tes untuk menetapkan spesifisitas produk diagnosis serologi dari *Panbio*. Spesimen didapat dari pasien dengan penyakit yang memiliki potensi untuk terjadi *cross-reaction*. Setiap spesimen yang termasuk dalam studi ini telah dipastikan diagnosis penyakitnya sebelum dilakukan diagnosis serologi. Hasil dari penelitian dapat dilihat melalui tabel berikut:³⁸

Disease Type	Total Specimens	Panbio ELISA Positive Result
Epstein-Barr virus	10	0/10
Ross River virus	10	0/10
Brucella	10	0/10
Influenza A	7	0/7
Influenza B	7	1/7
Q fever	6	1/6
Scrub typhus	10	2/10
Total	60	4/60

Tabel 3. Angka kejadian *cross-reactivity* penyakit lain dengan tes diagnostik serologi leptospira. Dikutip dari kepustakaan³⁸