

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leptospirosis

2.1.1 Definisi

Leptospirosis adalah penyakit zoonosis yang tersebar secara luas di dunia yang disebabkan oleh infeksi bakteri patogen *Leptospira interrogans*. Spesies ini memiliki berbagai macam bentuk serologi. Penyebaran serovar beragam sesuai dengan area geografik.³

Spektrum penyakit pada manusia yang disebabkan oleh leptospira sangat luas, dari infeksi subklinis sampai sindroma infeksi multiorgan yang berat dengan tingkat kematian yang tinggi. Sindroma penyakit multisistem yang berat berupa ikterik dan kegagalan fungsi ginjal ini pertama kali dikemukakan oleh Adolf Weil di Heidelberg pada tahun 1886.^{1,6}

2.1.2 Etiologi

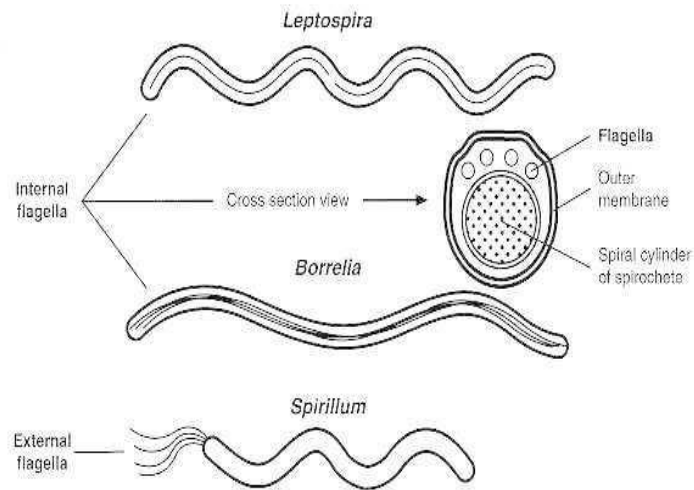
Sebelumnya, leptospira diklasifikasikan menjadi 2 spesies yaitu *L. interrogans* dan *L. biflexa*, terdiri dari strain patogen dan non patogen. Masing-masing spesies memiliki serovar yang dibedakan dengan aglutinasi antibodi. Spesifitas serovar dipengaruhi oleh antigen lipopolisakarida (LPS) O. Namun saat ini leptospira diklasifikasikan menjadi sejumlah spesies yang dibagi berdasarkan

tingkat keterkaitan genetik. Terdapat 14 nama spesies *Leptospira* diantaranya adalah pathogen (*L. interrogans*), nonpathogen saprofit (*L. biflexa*), dan spesies pathogen yang belum ditentukan (*L. inadai*).⁶

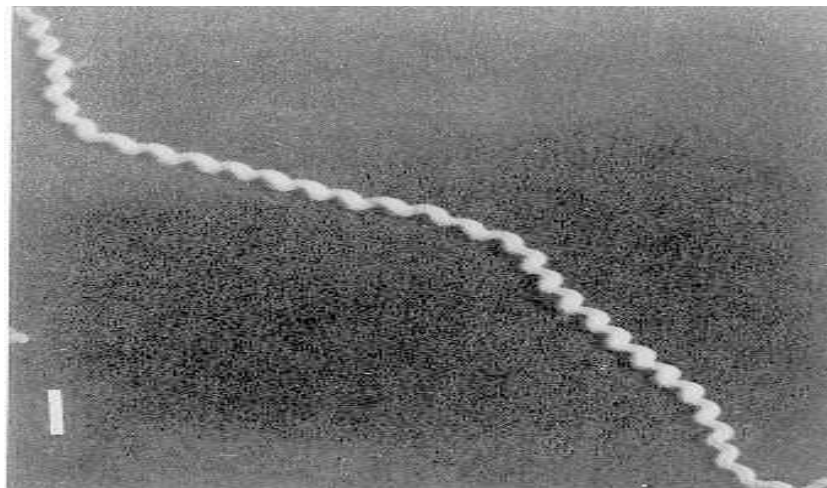
Pembagian *Leptospira species* yang saat ini digunakan di laboratorium sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang dibagi berdasarkan data hasil penelitian berupa kelompok besar dari antigen yang dimiliki leptospira yang disebut sebagai serogroup hingga bagian yang paling spesifik berupa strain. Dari data tersebut kemudian akan digunakan sebagai acuan dalam mengetahui jenis leptospira pada pasien leptospirosis yang didiagnosa menggunakan MAT (*microscopic agglutination test*). Saat ini di RSUP Dr. Kariadi Semarang telah memiliki 31 data strain leptospira.

Leptospira memiliki bentuk umum yang membedakan *spirochaeta* dari bakteri lain (Gambar 1). Sel bakteri ini terbungkus dengan 3 sampai 5 lapisan membran luar atau *envelope*. Di bawah dari membran luar terdapat lapisan peptidoglikan heliks yang fleksibel dan membran sitoplasma, semua itu mencakup isi sitoplasma dari sel. Struktur yang dikelilingi oleh membran luar secara keseluruhan disebut silinder protoplasma. Bagian tubuh yang membedakan leptospira dengan *spirochaeta* lainnya adalah letak flagelnya yang berada di antara membran luar dan lapisan peptidoglikan. Flagella periplasmik menempel pada subterminal silinder protoplasma pada ujungnya dan diteruskan sampai tengah sel. *Leptospira* memiliki 2 flagella periplasmik yang terletak pada masing-masing ujung sel. Ujung yang bebas dari flagella periplasmik memanjang hingga tengah sel namun tidak bertumpukkan seperti pada *spirochaeta* lainnya. Selain itu

perbedaan leptospira dengan *spirochaeta* lainnya yaitu adanya sedikit glikolipid dan asam diaminopimelik pada peptidoglikannya.¹⁵



Gambar 1. Perbandingan morfologi antara *Leptospira*, *Borrelia*, dan *Spirillum*¹⁵



Gambar 2. *Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae* dengan *electron micrograph*¹⁵

2.1.3 Epidemiologi

Leptospirosis tersebar secara luas di seluruh dunia khususnya di daerah tropis dan subtropik dengan curah hujan yang tinggi. Berdasarkan laporan terkini, angka kejadian leptospirosis sekitar 0,1 – 1 tiap 100.000 orang yang tinggal di iklim sedang, dengan peningkatan mencapai 10 atau lebih tiap 100.000 orang yang tinggal di iklim tropis. Pada kejadian luar biasa dan kelompok dengan resiko tinggi terkena paparan infeksi, kejadian penyakit leptospirosis dapat mencapai 100 tiap 100.000 orang. Penyakit ini masih jarang di laporkan karena berbagai macam penyebab, salah satunya adalah susahnya membedakan tanda klinis leptospirosis dengan penyakit endemik lainnya dan kurangnya pelayanan laboratorium untuk mendiagnosis penyakit ini secara tepat. Oleh karena itu, WHO telah membentuk *Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group (LERG)* untuk menangani hal tersebut.¹⁶

Di Indonesia, leptospirosis dilaporkan pertama kali pada tahun 1952, ketika itu masih dikenal sebagai *canicola fever*. Terdapat peningkatan jumlah kasus orang dengan infeksi leptospirosis antara tahun 2003 (85 kasus) sampai tahun 2007 (666 kasus). Kejadian luar biasa yang terjadi pada tahun 2007, sekitar 93% kasus telah terkonfirmasi laboratorium dengan CFR = 8%. Meskipun begitu, terdapat perbedaan angka kejadian di Kabupaten Bantul Jawa tengah memiliki CFR sebesar 27%.¹⁷ Di Semarang ditemukan 13 dari 137 pasien demam (10%) telah terkonfirmasi menderita leptospirosis, dengan 2 diantaranya ditemukan positif hanya dengan pemeriksaan PCR.¹⁸ Sedangkan berdasarkan data dari dinas

kesehatan pada tahun 2014 tercatat sampai dengan bulan Oktober ditemukan 66 penderita leptospirosis dengan 11 orang meninggal (CFR = 16,67%).⁵

2.1.4 Patogenesis

Leptospira menyebar melalui urin hewan yang terinfeksi, dimana bakteri tersebut dapat masuk ke dalam air atau tanah dan dapat bertahan selama beberapa minggu sampai bulan. Manusia dapat terinfeksi melalui kontak langsung dengan urin atau cairan tubuh (kecuali air liur) dari hewan yang terinfeksi atau kontak dengan air, tanah, atau makanan yang terkontaminasi oleh urin hewan tersebut. Bakteri dapat masuk ke dalam tubuh melalui kulit atau membran mukosa (mata, hidung, atau mulut), terutama pada kulit yang terluka akibat digaruk atau tersayat. Kejadian luar biasa leptospirosis biasanya terjadi akibat paparan dari air yang terkontaminasi seperti pada banjir. Penularan leptospirosis antar manusia jarang terjadi.¹⁹

Setelah bakteri berhasil melakukan penetrasi ke dalam tubuh manusia, organisme ini akan menyebar melalui pembuluh darah atau aliran limfe ke seluruh organ tubuh. *Leptospira sp* pertama kali akan ditemukan di paru, kemudian hati dan limpa. Masa inkubasi leptospirosis tergantung dari jumlah virulensi dari organisme, laju pertumbuhan organisme pada inang, toksisitas, dan laju perkembangan imunitas opsonik.^{20,21}

Mekanisme leptospirosis dalam menimbulkan suatu penyakit tidak diketahui secara pasti. Namun ada beberapa faktor virulensi yang diduga berperan sebagai penyebab timbulnya suatu penyakit. Faktor-faktor tersebut dapat mengakibatkan

efek toksik terhadap organ, penempelan bakteri pada sel epitel, hingga kerusakan pada sel darah.¹

Keterlibatan faktor toksik atau toksin dalam patogenesis leptospirosis mempengaruhi aktivasi imun pada tubuh manusia. Pada penelitian Vinh et al (1986) telah berhasil mengekstrak glikoprotein (GLP) pada dinding sel strain serovar *L. interrogans copenhageni* yang memiliki efek sitotoksik pada fibroblast tikus. GLP juga terbukti dapat meningkatkan produksi sitokin, TNF- α dan IL-10 pada monosit darah tepi manusia.²⁰

Faktor virulensi lain seperti hemolisin, hialuronidase, fosfolipase dan glikoprotein juga terlibat dalam patogenesis leptospirosis. Hialuronidase dan gerakan menggansir (*burrowing motility*) dapat membantu penempelan bakteri pada sel epitel tubulus ginjal dengan dinding lipoprotein seperti Lip 41, Lip 36 dan LPS.²⁰ Membran luar leptospira terdiri dari LPS dan beberapa lipoprotein (*outer membrane protein* [OMP]). LPS leptospira menstimulasi penempelan neutrofil pada sel endotel dan platelet yang dapat menyebabkan agregasi dan berperan dalam perkembangan trombositopeni.¹ Hemolisin pada leptospirosis berperan sebagai fosfolipase yang dapat memecah lapisan fosfolipid dari sel eritrosit dan membran sel lainnya yang kemudian berakibat terjadinya sitolisis.²²

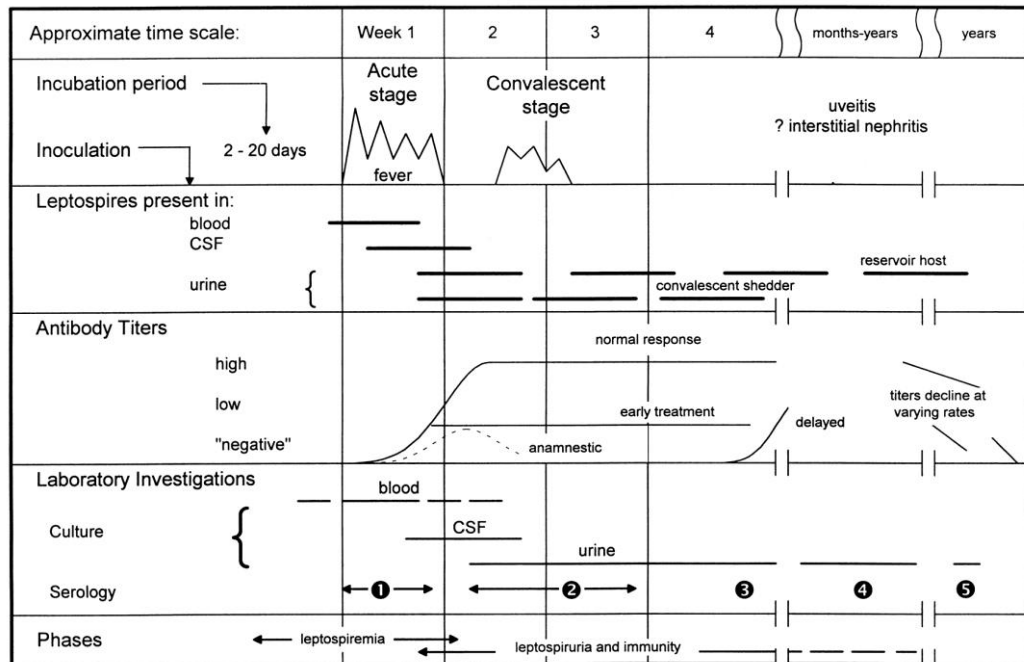
2.1.5 Manifestasi klinik

Manifestasi klinik dari leptospirosis memiliki pola bifasik, dengan fase akut atau leptospiremia berlangsung sekitar 1 minggu dan dilanjutkan dengan fase imun yang ditandai dengan produksi antibodi dan ekskresi leptospira dari urin.

Kebanyakan dari komplikasi leptospirosis berhubungan dengan keberadaan leptospira pada jaringan tertentu terjadi selama fase imun dan pada minggu kedua penyakit.¹

Fase leptospiremia ditandai dengan onset yang mendadak demam tinggi, kaku otot, nyeri kepala, mialgia berat, nyeri tekan otot, kadang-kadang konfusi, nyeri perut, mual, muntah, batuk, nyeri dada, ruam makulopapular, dan hemoptisis. Fase ini berlangsung selama 1 minggu, pada periode ini bakteri dapat ditemukan di darah dan cairan serebrospinal.^{1,3}

Fase imun dapat ditandai dengan rekurensi demam setelah periode afebril. Keterlibatan organ yang sering terjadi selama fase ini adalah hepar dan ginjal. Demam tidak responsif terhadap terapi antibiotik tetapi leptospira dapat di isolasi dari urin. Selain itu juga muncul gejala seperti konjungtiva berair, meningitis aseptik (demam canicola) dengan CSS limfositik, rasa sakit menyeluruh pada leher, perut dan otot – otot kaki terutama betis. Manifestasi yang muncul dapat juga disertai dengan ikterus berat, gangguan ginjal dan proteinuria (penyakit weil), dan ruam eritematosa yang meninggi di daerah pretibia (demam fort Bragg). *Conjunctiva injection* dan *conjunctival suffusion* dengan ikterus merupakan tanda patognomosis untuk leptospirosis.^{1,3,23}



Gambar 3. Pola bifasik leptospirosis

Untuk pendekatan manajemen praktis, para klinisi membagi leptospirosis menjadi 2 kelompok yaitu leptospirosis anikterik dan leptospirosis ikterik. Leptospirosis anikterik ditemukan pada 80-90% dari penderita leptospirosis. Tipe ini dikenal juga sebagai leptospirosis ringan. Sindroma anikterik biasanya terjadi selama sekitar 1 minggu bertepatan dengan munculnya antibodi. Gejala yang muncul pada penderita leptospirosis anikterik dapat berupa sakit kepala berat yang mirip seperti pada dengue, disertai nyeri retro orbita dan fotofobia. Demam bersifat bifasik dan akan kambuh setelah 3 – 4 hari remisi. Ringannya gejala yang muncul menyebabkan pasien dengan leptospirosis anikterik tidak melakukan pengobatan.¹

Leptospirosis ikterik merupakan bentuk berat dari leptospirosis yang memiliki tingkat keparahan yang tinggi dengan tanda klinis yang progresif. Terjadi pada sekitar 5 – 10% pasien leptospirosis. Ikterus yang terjadi pada

leptospirosis tidak berhubungan dengan kejadian nekrosis hepatoseluler. Pada leptospirosis ikterik dapat ditemukan peningkatan serum bilirubin, kadar enzim transaminase, serta sedikit peningkatan alkali fosfatase.¹ Leptospirosis ikterik biasa dikaitkan dengan kejadian disfungsi hati, gagal ginjal, perdarahan, dan kegagalan multi organ.²⁴

Berbeda dengan bentuk ringan, pada leptospirosis berat terdapat gejala monofasik dan fulminan yang disebut dengan *Weil's disease*. *Weil's disease* berpotensi merusak traktus gastrointestinal, retroperitoneum, perikardium, dan otak. Sindrom lain yang muncul termasuk diantaranya meningitis aseptik, uveitis, kolesistitis, akut abdomen, dan pankreatitis dengan hipoglikemi atau hiperglikemi.²¹

Tabel 2. Perbedaan leptospirosis anikterus dan leptospirosis ikterus

Leptospirosis	Gambaran Klinis	Spesimen Laboratorium
Leptospirosis anikterus		
Fase leptospiremia	Demam, mialgia, <i>conjunctival suffusion</i> , nyeri abdomen, muntah, nyeri kepala	Darah dan LCS
Fase imun	Meningitis, uveitis, demam	Urin
Leptospirosis ikterus		
Fase leptospiremia	Demam tinggi, ikterus, perdarahan, gagal ginjal	Darah dan LCS
Fase imun		Urin

Keterlibatan organ yang dapat terjadi pada pasien leptospirosis meliputi organ ginjal, hepar, paru, dan jantung. Selain itu juga dapat ditemukan keterlibatan hematologi.

1. Ginjal

Ginjal merupakan target organ utama dari leptospira. Gagal ginjal terjadi akibat tubular nekrosis akut, dimana hal tersebut juga dapat mengakibatkan terjadinya hipotensi. Gagal ginjal akut dapat muncul dalam beberapa hari penyakit dan dapat disertai dengan oliguria atau non oliguria. Angka kematian dan kesakitan lebih rendah pada gagal ginjal non oliguri dibandingkan dengan gagal ginjal oliguri. Pada gagal ginjal non oliguria sering ditemukan keadaan hipokalemi dan hipomagnesemia. Adanya peranan nefrotoksin, reaksi imunologis, iskemia ginjal, hemolisis, dan invasi langsung mikroorganisme juga berperan menimbulkan kerusakan ginjal.^{25,26} Pada keterlibatan organ ginjal akan didapatkan peningkatan kadar kreatinin dan ureum yang diikuti dengan peningkatan asam urat dan fosfat.²¹

Peran respon imun bawaan dalam patogenesis leptospirosis masih belum jelas. Salah satu reseptor patogen mikroba pada sel sistem imun bawaan yang terdapat diberbagai organ tubuh manusia disebut dengan *Toll – like receptors* (TLRs). TLR4 diketahui memiliki peran penting dalam pertahanan terhadap leptospira di ginjal yaitu menjaga kerusakan jaringan oleh leptospira pada infeksi leptospira nonlethal. Pada keadaan defisiensi TLR4, jumlah leptospira yang berada pada target organ meningkat secara signifikan.²⁵

Pada penelitian yang dilakukan Dr. Omar Abboud mengenai gagal ginjal akut akibat penyakit tropis, patogenesis terjadinya gagal ginjal akut dapat dijabarkan sebagai berikut:²⁷

1. Penurunan suplai darah ke glomerulus. Hal tersebut disebabkan karena adanya keterlibatan sejumlah sitokin berupa TNF, IL – 1, PAF dan Angiotensin II. Selain itu disebabkan juga oleh ketidakseimbangan antara efek vasokonstriksi dari endothelin dan efek vasodilatasi dari NO.
 2. Penurunan GFR. Disebabkan karena berkurangnya suplai darah, penurunan permeabilitas glomerulus akibat pembengkakan sel endotel, agregasi netrofil pada kapiler glomerulus dan tingginya tekanan luminal tubulus.
 3. Kerusakan tubulus. Hal ini terjadi karena kerusakan tubulus oleh kaskade kompleks dari jalur perlukaan interaktif yang mengarah kepada kematian sel.
 4. Obstruksi luminal. Disebabkan oleh sumbatan dari debris sel yang rusak dan *protein cast* intraluminal.
 5. *Backleak*. Tingginya tekanan luminal dan disfungsi dari sel tubuler yang rusak mengakibatkan terjadinya aliran balik debris dari intraluminal yang bersifat toksik ke intersisial.
2. Hepar

Ikterus muncul akibat kolestasis sepsis yang biasa muncul pada hari ke 5 sampai 9 penyakit. Fungsi hepar biasanya akan kembali normal tanpa komplikasi.²⁸ Pada pemeriksaan laboratorium akan didapatkan peningkatan transaminase dan sedikit peningkatan dari alkali fosfatase.¹ Selain itu juga akan didapatkan peningkatan kadar bilirubin total yang sangat tinggi.²¹ Fungsi hepar biasanya kembali normal tanpa komplikasi pada beberapa pasien.²⁸

3. Paru

Beberapa laporan menyatakan bahwa keterlibatan paru pada leptospirosis merupakan manifestasi utama leptospirosis pada beberapa kelompok kasus. Keparahan dari penyakit pernapasan tidak berhubungan dengan kejadian ikterus. Gejala yang dapat muncul pada pasien dapat berupa batuk, dispneu, dan hemoptisis pada *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).¹ Pada gambaran radiografi dapat ditemukan infiltrat alveolar yang berhubungan dengan hemoptisis tanpa sputum purulen. Selain itu juga ditemukan pola infiltrat difus intersisial yang merupakan gambaran dari penyakit membran hyalin dari ARDS, infiltrat nodul kecil, dan densitas dari dasar pleura yang menggambarkan adanya perdarahan.²⁹ Dispneu dan adanya infiltrat alveolar merupakan indikasi dari leptospirosis berat.¹

Kerusakan paru pada proses inflamasi berhubungan dengan stimulasi sel yang berlebihan pada paru, termasuk diantaranya makrofag alveolus, sel polimorfonuklear, produksi oksigen dan nitrogen atau mediator inflamasi lainnya. Etiologi terjadinya perdarahan pada organ respirasi tidak diketahui, namun pada penelitian Nally et al (2004) ditemukan dengan immunoflorosens keberadaan imunoglobulin IgM, IgG, IgA dan faktor komplemen C3 yang tersimpan di sepanjang membran pada dasar alveolus. Hal tersebutlah yang kemudian diduga berperan dalam proses autoimun yang berhubungan dengan immunopatogenesis perdarahan organ pernapasan.²⁰

4. Jantung

Keterlibatan organ jantung pada leptospirosis berat sering diabaikan meskipun pada umumnya biasa terjadi. Kebanyakan dari kasus berat leptospirosis memiliki paling tidak satu perubahan EKG yang disebabkan oleh miokarditis dan atau gangguan elektrolit. Jenis perubahan EKG yang paling sering muncul adalah *heart block*, sinus takikardi dan fibrilasi atrium. Adanya repolarisasi abnormal pada EKG merupakan indikator prognosis buruk dari kasus leptospirosis berat.^{1,6} Sebagian kecil glikoprotein dari dinding sel leptospira dicurigai sebagai patogenesis terjadinya gangguan irama jantung. Protein ini berperan dalam menghambat Na-K ATPase dan bertanggungjawab terhadap terjadinya aritmia.³ Bagian jantung yang dapat mengalami kelainan berupa epikardium, miokardium dan endokardium. Keterlibatan miokardium serta gelombang T yang abnormal ditemukan pada 10% dari 80 kasus ikterik berat di Louisiana. Kejadian miokarditis kuat kaitannya dengan kejadian penyakit paru yang berat pada pasien anikterik di Cina. Terdapat 40% pasien di China, India, Srilanka, dan Filipina dengan kelainan EKG.¹

5. Hematologi

Keterlibatan hematologi dapat dilihat dari hasil pemeriksaan darah seperti jumlah trombosit, *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), D-dimer, protein C, *thrombin-antithrombin complexes* (TAT) dan *plasmin antiplasmin complex* (PAP). Trombositopeni yang terjadi pada pasien leptospirosis secara signifikan merupakan prediktor terjadinya gagal ginjal akut. Meskipun begitu, trombositopeni ini bersifat sementara dan tidak

disebabkan oleh *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Penyebab terjadinya trombositopeni diduga akibat peran dari antigen LPS pada leptospira yang mengakibatkan penempelan netrofil pada sel endotel dan platelet yang dapat menyebabkan agregasi.¹ Selain itu vaskulitis juga berperan dalam penurunan produksi trombosit dan meningkatkan kerusakan periferal sehingga mengonsumsi penggunaan trombosit. Keterlibatan organ pada leptospirosis biasa dikaitkan dengan kejadian trombositopeni.³⁰ Pada keterlibatan hematologi juga akan ditemukan pemanjangan PT dan APTT, dan peningkatan D-dimer. Perdarahan yang berat sering dikaitkan dengan peningkatan TAT dan rasio TAT/PAP. Meningkatnya rasio TAT/PAP menunjukkan adanya ketidakseimbangan hemostatik yang bergeser pada tahap prokoagulan.³¹

2.1.6 Diagnosis

2.1.6.1 Diagnosis klinik

Mengetahui bahwa manifestasi klinik yang muncul pada penderita leptospirosis tidak spesifik, maka diperlukan metode diagnosis khusus untuk menegakkan diagnosis. Untuk mempermudah dalam mendiagnosa dan mendeteksi dini penyakit leptospirosis, pada pertemuan informal para ahli mengenai pengawasan, diagnosis dan penurunan resiko kejadian leptospirosis di Chennai telah menghasilkan kriteria WHO 2009 yang membagi kasus leptospirosis menjadi *suspect case*, *probable*, dan *confirmed* dengan kriteria sebagai berikut:²

Suspect case

Demam akut ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) dan atau nyeri kepala berat dengan

- Mialgia
- Lesu dan/atau
- *Conjunctival suffusion* dan
- Riwayat terpapar lingkungan yang terkontaminasi leptospira, seperti pada orang yang tinggal di daerah endemik leptospirosis.

Probable (pada pelayanan kesehatan primer)

Suspect case dengan 2 dari tanda berikut:

- Nyeri tekan pada betis
- Batuk dengan atau tanpa hemoptisis
- Ikterus
- Perdarahan
- Iritasi meningeal
- Anuria / oliguri dan/atau proteinuri
- Sesak napas
- Aritmia kordis
- Kemerahan pada kulit

Probable (pada pelayanan kesehatan sekunder dan tersier)

Berdasarkan hasil laboratorium, dikatakan *probable* apabila ditemukan *suspect case* dengan IgM positif pada *rapid test*

dan/atau dengan penemuan serologi yang mendukung, seperti titer MAT sejumlah 200 pada sampel tunggal

dan/atau ditemukan 3 dari tanda berikut:

- Pada urin ditemukan proteinuria, sel pus, darah
- Netrofilia relatif (>80%) dengan limfopeni
- Platelet < 100.000 / cu mm
- Peningkatan bilirubin > 2 mg% ; peningkatan enzim hepar (Alkalin fosfatase, S amilase, CPK)

Confirmed

Dikatakan confirmed apabila ditemukan suspect atau probable dengan 1 dari tanda berikut:

- Isolasi leptospira pada spesimen klinik
- Hasil PCR positif
- Sero – konversi dari negatif menjadi positif atau peningkatan titer 4 kali dengan MAT
- Titer MAT sejumlah 400 atau lebih besar pada sampel tunggal

Ketika fasilitas laboratorium tidak cukup memadai maka apabila ditemukan 2 pemeriksaan *rapid diagnostic test* positif sudah dapat dikatakan *confirmed*.

2.1.6.2 Diagnosis laboratorium

Jelas pada deskripsi klinis leptospirosis bahwa untuk dapat menegakkan diagnosis secara tepat maka diperlukan konfirmasi laboratorium. Pemeriksaan dilakukan dengan beberapa cara yaitu diagnosis bakteri, pendekatan molekuler dari diagnosis biologis leptospirosis, inokulasi pada hewan percobaan, dan diagnosis serologi.²¹

Diagnosis bakteri yang dilakukan berbeda antara kasus leptospirosis akut dengan leptospirosis kronik, yaitu pada letak dimana leptospira dapat ditemukan. Pada leptospirosis akut prinsip diagnosa adalah dilakukan pada onset awal gejala muncul, dimana pada fase tersebut leptospira atau DNA atau antigen dari leptospira masih dapat ditemukan di darah, LCS, urin dan jaringan yang disebut dengan fase leptospiremia. Pemeriksaan dapat dilakukan secara langsung menggunakan mikroskop atau dapat juga dengan melakukan kultur. Pada pemeriksaan dengan mikroskop, pemeriksaan dengan lapangan gelap kurang direkomendasikan karena sulitnya membedakan fibrin dan protein pada preparat basah dengan leptospira. Sedangkan pada leptospirosis kronik, leptospira akan ditemukan pada awal hari ke 8 – 10 pada otak, ruang anterior dari mata pada akasus uveitis, dan ginjal.²¹

Pendekatan molekuler pertama dilakukan dengan penyelidikan langsung terhadap ekstrak DNA atau spesimen biologi yang telah dimurnikan. Strategi yang dilakukan berbasis pada penggunaan PCR untuk mendeteksi DNA leptospira spesifik, yang selanjutnya akan digunakan untuk menentukan strain dari leptospira termasuk ke dalam jenis patogen atau patogen potensial. Secara keseluruhan penggunaan PCR ini telah meningkatkan kemampuan dalam mendiagnosa leptospirosis melalui kebermanfaatannya dari segi sensitifitas, spesifisitas, dan kecepatan. Namun kekurangan pada metode ini adalah masih terbatasnya ketersediaan alat – alat yang digunakan, harga reagen yang relatif mahal, dan tidak adanya standarisasi uji pada sampel dalam jumlah yang besar, khususnya di daerah endemik.²¹

Inokulasi dilakukan pada hewan percobaan seperti hamster dan marmut. Darah, LCS, urin atau suspensi jaringan manusia yang terinfeksi diinokulasikan secara intraperitoneal pada hewan coba. Setelah itu akan dapat dilihat gejala yang timbul pada hewan coba tersebut seperti demam, penurunan berat badan dan penyakit klinis. Hewan coba dapat menjadi karier dalam waktu 14 – 28 hari setelah inokulasi. Semua percobaan yang dilakukan harus sesuai dengan protokol internasional yang disetujui mengenai perawatan pada manusia dengan hewan coba.²¹

Metode lain yang dapat dilakukan untuk mendiagnosa leptospira dengan uji laboratorium adalah diagnosis serologi. Serologi digunakan untuk membuktikan kejadian leptospirosis baru. Metode utama yang digunakan adalah *microscopic agglutination test* (MAT), dan *enzyme-linked immunoassay* (EIA, ELISA) dengan bermacam – macam antigen. MAT bersifat spesifik pada serovar yang menginfeksi atau antigen serovar, yang kemudian dapat digunakan untuk mendeteksi antibodi anti leptospira.²¹ Pada definisi CDC, titer >1:200 dapat dikatakan sebagai kasus *probable* disertai penyakit klinis yang sesuai. Pada daerah yang endemik, titer tunggal >1:800 pada pasien dengan gejala dapat menunjukkan terjadinya leptospirosis.¹ Uji ELISA menggunakan antigen reaktif derivat dari leptospira yang dididihkan. Antibodi IgM dapat dideteksi dengan ELISA pada LCS pasien dengan leptospirosis ikterik. Sedangkan pada pasien dengan meningitis tanpa etiologi yang jelas, sebanyak 15% kasus IgM dideteksi pada LCS.^{1,21}

Terdapat 3 *rapid test* yang dapat digunakan untuk mendiagnosis leptospirosis, yaitu *Leptodipstick* untuk mendeteksi IgM spesifik *Leptospira species*, *LeptoTek Lateral-Flow* untuk mendeteksi antibodi spesifik *Leptospira species* pada serum manusia, dan *LeptoTek Dri-Dot* yang prinsip penggunaannya berdasarkan pemeriksaan aglutinasi lateks.³²

2.1.7 Penatalaksanaan

Mengingat pentingnya penanganan secara dini pada pasien leptospirosis untuk mengurangi CFR, maka pengobatan yang dapat diberikan berupa:²

- *Suspect case*
 - + Doksisisiklin kapsul 100 mg 2 kali sehari selama 7 hari atau
 - + Amoksisilin atau ampisilin 2 gram sehari selama 7 hari
- *Probable / kasus berat*
 - + Penisilin G injeksi 2 juta unit i.v tiap 6 jam selama 7 hari atau
 - + Seftrioksin 1 gram i.v selama 7 hari
- Pasien dirujuk ke pusat pelayanan kesehatan bila ditemukan disfungsi organ seperti ginjal, hepar, paru, persarafan dan ditemukan adanya perdarahan.

Pada pemberian penisilin dapat muncul reaksi *Jarisch-Herxheimer* (JH) 4 sampai 6 jam setelah pemberian intravena, yang menunjukkan adanya aktivitas anti leptospira dimana toksin dari leptospira yang mati menginduksi sitokin dalam tubuh. Reaksi yang dapat muncul dapat berupa demam 37,8 – 38,4⁰C disertai kekakuan dan hipotensi. Penanganan terhadap reaksi JH dapat dengan tindakan

suportif dan simptomatik saja. Antibiotik alternatif yang dapat diberikan apabila alergi terhadap penisilin adalah eritromisin (250 mg tiap 6 jam selama 5 hari). Adapula antibiotik lain seperti doksisisiklin 100 mg yang diberikan secara oral 2 kali sehari terbukti dapat mengurangi keparahan dan lama penyakit^{1,21}

Tabel 3. Pengobatan dan Kemoprofilaksis Leptospirosis⁶

Indikasi	Regimen	Dosis
Leptospirosis ringan	Doksisisiklin	2 x 100 mg
	Ampisilin	4 x 500 – 750 mg
	Amoksisilin	4 x 500 mg
Leptospirosis sedang/berat	Penisilin G	1,5 juta unit / 6 jam (i.v)
	Ampisilin	1 gram / 6 jam (i.v)
	Amoksisilin	1 gram / 6 jam (i.v)
Kemoprofilaksis	Doksisisiklin	200 mg / minggu

2.1.8 Pencegahan

Beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi angka kejadian leptospirosis:²

- Mengembangkan strategi regional untuk pengawasan, diagnosis, dan penurunan resiko leptospirosis
- Pelatihan modul seharusnya dikembangkan pada empat sector;
 - Epigrup: Pengawasan, estimasi pokok penyakit, respon terhadap *outbreak*, pengumpulan sampel di lapangan, transportasi, pencegahan dan kontrol
 - Labgrup: diagnosis laboratorium, kualitas kontrol, kualitas pemeriksaan
 - Menejemen kasus: diagnosis klinis pada rumah sakit, investigasi kasus induvidu, penatalaksanaan kasus ringan dan berat, kemoprofilaksis

- Menejemen program: advokasi, edukasi kesehatan, kerjasama intersektoral, pengembangan kebijakan dan proyek, media komunikasi, penggerakan komunitas
- Mengembangkan program pelatihan gabungan untuk kelompok epidemiologi dan laboratorium dengan keterlibatan kesehatan masyarakat dan ahli kesehatan hewan
- Mengatur standar pelatihan untuk pelatih pada tingkat regional
- Kontrol rodent:
 - Identifikasi spesies reservoir pada daerah yang terkena
 - Mendelineiasi daerah untuk kegiatan anti rodent
 - Membatasi operasi untuk bulan-bulan sebelum musim hujan
 - Mengadopsi teknologi yang tepat untuk operasi anti rodent
 - Membangun kesadaran masyarakat untuk melibatkan komunitas