

Leptospirosis

Bobby Setadi, Andi Setiawan, Daniel Effendi, Sri Rezeki S Hadinegoro

Leptospirosis adalah penyakit zoonosis yang disebabkan oleh infeksi dari spesies *Leptospira*, famili *Leptospiraceae* ordo *Spirochaetales* yang patogen, bermanifestasi sebagai demam akut. Infeksi pada manusia pada umumnya disebabkan oleh roden (misalnya tikus), kadang-kadang babi dan anjing. Organisme ini hidup di air sehingga air merupakan sarana penular pada manusia. Sebagian besar kasus leptospirosis akan sembuh sempurna, walaupun sekitar sepuluh persen diantaranya dapat bersifat fatal. Mortalitas meningkat apabila didapatkan gejala ikterus, gagal ginjal, dan perdarahan. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis, diagnosis pasti apabila ditemukan organisme dalam darah atau urin pada pemeriksaan dark-ground microscope, biakan darah dan urin, uji aglutinasi, serta imunoglobulin. Antibiotik golongan penisilin dapat diberikan untuk pengobatan leptospirosis. Perawatan diperlukan apabila terdapat komplikasi.

Kata kunci: demam akut, ikterus, penisilin

Leptospirosis merupakan penyakit zoonosis yang dapat ditemukan di seluruh dunia, disebabkan oleh genus *Leptospira* yang patogen. Namun, adanya gejala dan tanda leptospirosis yang tidak khas seperti demam, nyeri kepala, mual, dan muntah sering dianggap sebagai penyakit infeksi virus. Sembilan puluh persen kasus leptospirosis bermanifestasi sebagai penyakit demam akut dan mempunyai prognosis baik, sedangkan 10% kasus lainnya mempunyai gambaran klinis lebih berat sehingga menyebabkan kematian pada 10% kasus. Manifestasi leptospira yang berat dan seringkali fatal dikenal sebagai penyakit Weil atau leptospirosis ikterik, dengan gambaran klasik berupa demam, ikterus, gagal ginjal, dan perdarahan. Organ lain yang dapat pula terkena adalah jantung, paru, dan susunan syaraf pusat.

Epidemiologi

Genus *Leptospira* berasal dari famili *Leptospiraceae* ordo

Alamat korespondensi:

Dr. Bobby Setadi.

Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba No. 6. Jakarta 10430.

Telepon: 021- 314 8610. Fax. 021- 390 7743.

Spirochaetales. Genus *Leptospira* secara garis besar dibagi dalam dua spesies, *L. interrogans* bersifat patogen dan *L. biflexa* yang non-patogen. Kedua spesies tersebut dibagi menjadi beberapa serogrup dan serovars. *Leptospira* dapat menyebabkan infeksi pada berbagai jenis banyak mamalia, seperti tikus, anjing, kucing, domba, babi, tupai, rakun, dan lain-lain. Binatang pejamu untuk spesies dan serogrup tertentu berbeda pada tiap daerah, satu mamalia dapat menampung beberapa serovars. *Leptospira* ditularkan melalui urin yang terinfeksi, melalui invasi mukosa atau kulit yang tidak utuh. Infeksi dapat terjadi dengan kontak langsung atau melalui kontak dengan air atau tanah yang tercemar. Pada keadaan ideal, leptospira dapat bertahan selama 16 hari di air dan 24 hari di tanah. Petani, pegawai kebersihan (pembuang sampah), pemelihara binatang, orang yang berolah raga air, dan nelayan merupakan kelompok risiko tinggi terkena leptospirosis.

Patofisiologi

Setelah leptospira menginvasi epitel, selanjutnya akan berproliferasi dan menyebar ke organ sasaran. Setiap organ penting dapat terkena dan antigen leptospira dapat dideteksi pada jaringan yang terkena. Gejala fase awal

ditimbulkan karena kerusakan jaringan akibat leptospira, tetapi gejala fase kedua timbul akibat respons imun pejamu. Mediator yang dirangsang oleh leptospira ini diduga menyebabkan manifestasi klinis yang beragam, meskipun secara pasti masih belum jelas. Gejala patologis yang selalu ditemukan adalah vaskulitis pada pembuluh darah kapiler berupa edem pada endotel, nekrosis, disertai invasi limfosit. Keadaan ini dapat ditemukan pada semua organ yang terkena. Vaskulitis ini menimbulkan petekie, perdarahan intraparenkim, dan perdarahan pada lapisan mukosa dan serosa. Pada beberapa kasus dapat ditemukan trombositopenia namun tidak terjadi DIC (*disseminated intravascular coagulation*). masa protrombin kadang-kadang memanjang dan tidak dapat diperbaiki dengan pemberian vitamin K.

Kerusakan hati yang terjadi akan mengakibatkan timbulnya ikterus, meskipun ada beberapa ahli mengemukakan ikterus antara lain disebabkan oleh hemolisis dan obstruksi bilier. Edem intraalveolar dan intersisial dapat terlihat pada jaringan paru. Pada vaskulitis berat dapat terjadi perdarahan paru. Keterlibatan ginjal menyebabkan nekrosis tubuler dan nefritis intersisial, sehingga terjadi gagal ginjal akut yang memerlukan dialisis. Pada jantung dapat ditemukan petekie pada endokardium, edem intersisial miokard, dan arteritis koroner. Perdarahan, nekrosis fokal dan reaksi inflamasi dapat ditemukan pada kelenjar adrenal, sehingga dapat memperberat kolaps vaskuler yang berkaitan dengan kejadian leptospirosis yang fatal.

Epidemiologi

Leptospirosis dapat ditemukan diseluruh dunia, insidens di Amerika berkisar antara 0,02-0,04 kasus per 100.000 penduduk. Daerah risiko tinggi adalah kepulauan Karibia, Amerika Tengah dan Selatan, Asia Tenggara, dan kepulauan Pasifik. Leptospirosis kadangkala dapat menyebabkan wabah. Leptospirosis lebih sering terjadi pada laki-laki dewasa, mungkin disebabkan oleh paparan pekerjaan dan kegiatan sehari-hari. Angka mortalitas sekitar 10% pada *jaundice leptospirosis*.

Gejala Klinik

Fase akut atau disebut pula sebagai fase septik dimulai setelah masa inkubasi yang berkisar antara 2–20 hari.

Timbulnya lesi jaringan akibat invasi langsung leptospira dan toksin yang secara teoritis belum dapat dijelaskan, menandakan fase akut. Manifestasi klinik akan berkurang bersamaan dengan berhentinya proliferasi organisme di dalam darah. Fase kedua atau fase imun ditandai dengan meningkatnya titer antibodi dan inflamasi organ yang terinfeksi. Secara garis besar manifestasi klinis dapat dibagi menjadi leptospirosis an-ikterik dan ikterik.

1. Leptospirosis an-ikterik. Fase septik dengan gejala demam, nyeri kepala, mialgia, nyeri perut, mual. Dan muntah. Fase imun terdiri dari demam yang tidak begitu tinggi, nyeri kepala hebat, meningitis aseptik, konjungtiva hiperemis, uveitis, hepatosplenomegali, kelainan paru, dan ruam kulit.
2. Leptospirosis ikterik. Fase septik sama dengan fase an-ikterik. Manifestasi yang mencolok terjadi pada fase imun, ditandai dengan disfungsi hepatorenal disertai diastesis hemoragik.

Meningitis aseptik dan disfungsi ginjal merupakan tanda dari fase imun. Gejala dapat bertahan hingga 6 hari sampai lebih dari 4 minggu, dengan rata-rata 14 hari. Sekitar 10% kasus leptospirosis berkembang menjadi *Weil disease* yaitu leptospirosis berat yang disertai ikterus, gagal ginjal, dan perdarahan paru. Mortalitas tetap tinggi walaupun dengan perawatan ICU dan akan meningkat apabila perawatan kurang memadai. Kasus leptospirosis berat dapat terjadi tanpa disertai ikterus. Pada anak-anak dan dewasa, leptospirosis ditandai dengan demam, mialgia, dan nyeri kepala. Letargi, muntah, nyeri perut, fotofobia, artralgi, batuk, diare, atau konstipasi. Meskipun keluhan demam merupakan gejala utama, suatu penelitian di Hawaii menemukan bahwa demam timbul bervariasi. Dari kasus leptospirosis yang terdiagnosis secara serologi, didapatkan 5% pasien tidak disertai riwayat demam dan 55% kasus pada saat datang tidak terdapat demam. Mialgia dan nyeri kepala merupakan gejala yang paling banyak dikeluhkan dan merupakan keluhan utama dari 25% pasien.

Mata

Pada fase akut dapat ditemukan dilatasi pembuluh darah konjungtiva, perdarahan subkonjungtiva, dan *retinal vasculitis*. Sedangkan pada fase imun, sering ditemukan iridosiklitis.

Saluran cerna

Gejala klinik pada saluran cerna termasuk ikterus, hepatitis, kolesistitis, pankreatitis, dan perdarahan saluran cerna. Terdapat peningkatan ringan kadar enzim transaminase dan gamma-GT, namun pada anak yang menderita ikterus kadar enzim transaminase dapat normal; sedangkan bilirubin pada *Weil disease* dapat mencapai 30 mg/dl. Pada leptospirosis yang disertai keluhan nyeri perut, mual dan muntah perlu dipikirkan adanya pankreatitis.

Paru

Gejala klinik dapat berupa batuk, hemoptisis, dan pneumonia. Pada pemeriksaan foto toraks dapat ditemukan infiltrat unilateral atau bilateral, dan efusi pleura. Gangguan pernafasan dapat berkembang menjadi *adult respiratory distress syndrome* (ARDS) yang memerlukan tindakan intubasi dan ventilator.

Sistem saraf pusat

Meningitis pada leptospirosis mempunyai hubungan yang klasik dengan fase imun. Nyeri kepala merupakan gejala awal. *Leptospira* dapat ditemukan pada likuor serebrospinal pada fase leptospiremia. Limfosit predominan terjadi pada hari ke-4. Hitung jenis mencapai puncak antara hari ke-5 sampai hari ke-10. Meskipun lebih dari 80% ditemukan organisme pada biakan likuor serebrospinal pada kasus meningitis, hanya setengah dari kasus tersebut terdapat tanda rangsang meningeal.

Ginjal

Kelainan ginjal dapat bervariasi selama perjalanan penyakit. Pada urinalisis dapat ditemukan piuria, hematuria, dan proteinuria yang steril. Nekrosis tubulus akut dan nefritis interstisial merupakan 2 kelainan ginjal klasik pada leptospirosis. Nekrosis tubulus akut dapat disebabkan langsung oleh *leptospira*, sedangkan nefritis terjadi lebih lambat yang diduga berhubungan dengan kompleks antigen-antibodi pada fase imun. Fungsi ginjal yang semula normal dapat menjadi gagal ginjal yang memerlukan dialisis. Hipokalemia sekunder dapat terjadi akibat rusaknya tubulus. Hiperkalemia yang berhubungan dengan asidosis metabolik dan hiponatremia telah

dilaporkan pada kasus leptospirosis. Gagal ginjal akut yang ditandai oleh oliguria atau poliuria dapat timbul 4–10 hari setelah gejala timbul.

Kulit

Ruam pada kulit dapat timbul dalam bentuk makulopapular dengan eritema, urtikaria, petekie, atau lesi deskuamasi.

Otot

Miositis sering timbul pada minggu pertama dan berakhir hingga minggu ketiga atau keempat dari perjalanan penyakit. Perdarahan pada otot, sebagian pada dinding abdomen dan ekstremitas bawah menyebabkan nyeri yang hebat dan diyakini sebagai penyebab akut abdomen.

Perdarahan

Perdarahan dapat terjadi pada 39% pasien yang berupa epistaksis, perdarahan gusi, hematuria, hemoptisis, dan perdarahan paru.

Sistem kardio-vaskular

Vaskulitis akibat *leptospira* dapat menimbulkan syok hipovolemik dan pembuluh darah yang kolaps. Komplikasi pada jantung terjadi pada kasus berat. Dapat timbul miokarditis, arteritis koroner, dan pada beberapa pasien ditemukan *friction rubs*. Pada pemeriksaan EKG dapat dijumpai kelainan berupa blok AV derajat 1, inversi gelombang T, elevasi segmen ST, dan disritmia.

Kelenjar getah bening

Limfadenopati pada kelenjar getah bening leher, aksila, dan mediastium dapat timbul dan berkembang selama perjalanan penyakit.

Pemeriksaan penunjang

Pada kasus leptospirosis an-ikterik dijumpai jumlah leukosit normal dengan neutrofilia, peningkatan laju endap darah, dan protein dalam likuor serebrospinal. Kelainan pada paru dan jantung, peningkatan kadar bilirubin serum, fosfatase alkali, enzim amino-

transferase, kreatin fosfokinase, kreatinin dan ureum darah, serta trombositopenia oada umumnya terdapat pada leptospira ikterik. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan isolasi dari organisme dari berbagai spesimen atau serokonversi antibodi 4 kali lipat antara akut dan konvalesens. Namun reaksi silang dengan penyakit spirokheta lainnya sering dijumpai.

Bakteria dapat diisolasi dari darah atau likuor serebrospinal pada 10 hari pertama. Leptospira dapat diidentifikasi secara langsung dari jaringan yang terinfeksi dengan menggunakan mikroskop lapangan gelap atau dengan *direct fluorescent-antibody assay*. Biakan darah, lijuor serebrospinal, urin, dan jaringan yang terkena (seperti ginjal) dapat memberikan hasil positif. Pengambilan sampel harus dikoordinasikan dengan petugas mikrobiologi setempat karena sampel memerlukan teknik khusus pada pemrosesannya. Leptospira dapat dibiak pada media tertentu (seperti Fletcher, Stuart, Ellinghausen) yang dikombinasikan dengan neomisin atau 5-fluorouracil.

Selama 7-10 hari pertama setelah timbul gejala, sampel diambil dari darah dan likuor serebrospinal. Setelah itu dapat diambil dari urin dapat bertahan lebih lama sekitar beberapa minggu sampai bulan. Konsultasi dengan laboratorium mikrobiologi setempat sangat dibutuhkan

Pemeriksaan serologis leptospira lebih berguna secara klinis jika diperiksa pada awal penyakit, akan tetapi kebanyakan uji serologis hanya dapat dilakukan oleh laboratorium tertentu. *Microscopic agglutination test (MAT)* dan *indirect hemagglutination assay (IHA)* adalah dua uji yang biasanya tersedia. *Microscopic agglutination test* menggunakan antigen yang diperoleh dari serovar leptospira yang umum ditemukan. Hasil positif didefinisikan sebagai peningkatan titer 4 kali antara fase akut dan konvalesens. Titer tunggal yang melebihi 1:200 atau titer serial yang melampaui 1:100 menunjukkan dugaan kearah infeksi leptospira, tapi keduanya tidak diagnostik. Sensitivitas and spesifisitas MAT berturut-turut adalah 92% dan 95%, sedangkan nilai prediktif positif 95% dan nilai prediktif negatif 100%. Hasil negatif palsu MAT dapat terjadi pada sampel tunggal yang diambil sebelum fase imun penyakit. Akurasi uji juga ditentukan oleh pemilihan antigen, yang memerlukan diskusi dengan laboratorium setempat mengenai serovar yang sering ditemukan di daerah

tersebut. Hasil positif palsu MAT dapat terjadi pada kasus *Legionella*, penyakit Lyme, serta sifilis. Uji IHA lebih cepat dan mudah dilakukan dan berdasarkan atas antibodi spesifik genus, dengan sensitivitas 92-100% dan spesifisitas 94-95%. Uji tambahan yang sedang dalam penelitian adalah *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*, *polymerase chain reaction (PCR)*, dan *dipstick assays*.

Gambaran klinis penting pada leptospirosis

- Nyeri otot (mialgia) hebat
- Demam dengan hepatitis
- Gangguan ginjal
- Meningitis limfositik
- Konjungtivitis
- Ruam kulit, kadang-kadang hemoragis
- Terdapat darah, protein dan atau bilirubin dalam urin
- Jarang, pneumonitis nodular

Diagnosis Banding

Termasuk dalam diagnosis banding adalah infeksi virus dengue, baik demam dengue maupun demam berdarah dengue, *hemorrhagic fever* yang lain, dan penyakit lain yang ditularkan melalui *arthropod-borne* dan *rodent-borne* yang patogen.

Komplikasi

Meningitis aseptik merupakan komplikasi yang paling sering ditemukan. Gagal ginjal, kerusakan hati, perdarahan paru, vaskulitis, dan miokarditis jarang ditemukan walaupun pada umumnya sebagai menyebabkan kematian.

Pengobatan

Pengobatan Leptospirosis pada dasarnya dibagi menjadi leptospirosis an-ikterik dan leptospirosis ikterik (leptospira berat), seperti tertera pada tabel di bawah ini.

Pencegahan

Pemberian doksisisiklin dengan dosis 200 mg/minggu dapat memberikan pencegahan sekitar 95% pada orang dewasa yang berisiko tinggi, namun profilaksis pada

Antibiotik	An-ikterik	Ikterik
Pilihan pertama	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ampisilin 75-100 mg/kg/hari, oral, tiap 6 jam, selama 7 hari. 2. Amoksisilin 50 mg/kg/hari, oral, tiap 6-8 jam, selama 7 hari. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penisilin G, 100,000 U/kg/hari, intravena, diberikan setiap 6 jam selama 7 hari 2. Ampisilin 200 mg/kg/hari, intravena, tiap 6 jam, 3. Amoksisilin 200 mg/kg/hari, intravena, tiap 6 jam
Pilihan kedua	Doksisiklin 40 mg/kg/hari, oral, dua kali sehari selama 7 hari (tidak direkomendasikan untuk umur di bawah 8 tahun).	Eritromisin 50 mg/kg/hari, intravena (data penelitian in-vitro)
Alergi penisilin	Doksisiklin 40 mg/kg/hari, oral, dua kali sehari selama 7 hari (tidak direkomendasikan untuk umur di bawah 8 tahun).	Eritromisin 50 mg/kg/hari, intravena (data penelitian in-vitro)

anak belum ditemukan. Pengontrolan lingkungan rumah terutama daerah endemik dapat memberikan pencegahan pada penduduk berisiko tinggi walaupun hanya sedikit manfaatnya. Imunisasi hanya memberikan sedikit perlindungan pada masyarakat karena terdapat serotipe kuman yang berbeda.

Prognosis

Mortalitas pada leptospirosis berat sekitar 10%, kematian paling sering disebabkan karena gagal ginjal, perdarahan masif atau ARDS. Fungsi hati dan ginjal akan kembali normal, meskipun terjadi disfungsi berat, bahkan pada pasien yang menjalani dialisis. Sekitar sepertiga kasis yang menderita meningitis aseptik dapat mengalami nyeri kepala secara periodik. Beberapa pasien dengan riwayat uveitis leptospirosis mengalami kehilangan ketajaman penglihatan dan pandangan yang kabur.

Daftar Pustaka

1. American Academy of Pediatrics. Leptospirosis. Dalam: Pickering LK, penyunting. Redbook: Report of The Committee on Infectious Disease. 25th ed. Elk Grove Village, Il: American Academy of Pediatrics; 2000:h. 370-2.
2. Hickey PW, Denners D. Leptospirosis. Medicine J 2002; 2:h.1-17.
3. Speck WT, Toltziis P. Leptospirosis. Dalam: Behrman RE, Kliecman RM, Nelson WE, penyunting, Nelson Textbook of Pediatric; edisi ke-16. Philadelphia, Tokyo: WB.Saunders; 2000, h.908-9.
4. Chaparro S, Montoya J.G. Borrelia & leptospirosis species. Dalam: Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases, Wilson W.R, Sande M.A, penyunting. Edisi pertama. New York, Toronto: Lange Med Bool/McGraw-Hill; 2001.h.680-9.
5. Bannister BA, Begg NT, Gillespie S. Penyunting. Leptospirosis. Dalam: Infectious disease, Bannister BA, Begg NT, Gillespie S, penyunting. Edisi pertama. Cambridge: Blackwel Scinece 1996.h.195-8.