

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Leptospirosis

1. Definisi

Leptospirosis adalah suatu penyakit *zoonosis* yang disebabkan oleh mikroorganisme berbentuk spiral dan bergerak aktif yang dinamakan *Leptospira sp* yang ditandai dengan demam akut (Ningsih, 2009). Menurut sumber lain, leptospirosis adalah penyakit infeksi akut yang disebabkan *Leptospira interrogans*, bersifat patogen, menyerang hewan serta manusia (*zoonosis*) dan mempunyai manifestasi klinik yang luas, bervariasi dari infeksi yang ringan sampai berat dan bahkan sampai fatal (Widoyono, 2011).

Leptospirosis merupakan istilah untuk penyakit yang disebabkan oleh semua bakteri *Leptospira* tanpa memandang serotipe tertentu. Hubungan gejala klinis dengan infeksi oleh serotipe yang berbeda membawa pada kesimpulan bahwa satu serotipe *leptospira* mungkin bertanggung jawab terhadap berbagai macam gambaran klinis sebaliknya, satu gejala seperti meningitis aseptik, dapat disebabkan oleh berbagai serotipe. Karena itu istilah umum leptospirosis lebih sering digunakan dibandingkan dengan nama serupa seperti *Weil's disease* dan

demam Kanikola (Tunissea, 2008). Contoh *Weil's disease* digunakan sebagai nama lain penyakit yang disebabkan oleh serogroup *Leptospira icterohaemorrhagica* atau untuk sindrome klinik ikterus berat dengan atau tanpa gangguan fungsi ginjal. *Swineherd's disease* digunakan sebagai nama lain penyakit yang disebabkan oleh serogroup *Leptospira pomona*. Istilah lain untuk leptospirosis adalah *mud fever*, *slime fever* (*Shlamm fever*) *swam fever*, *autumn fever*, *infectious fever*, *field fever*, *cane cutter* dan lain-lain (Wiharyadi, 2004).

Di Indonesia, gambaran klinis leptospirosis dilaporkan pertama kali oleh Van der Scheer di Jakarta pada tahun 1891, sedangkan isolasinya dilakukan oleh Vervoot pada tahun 1922. Beberapa serovar sudah berhasil diisolasi di berbagai daerah, antara lain: *Leptospira bataviae*, *L.javanica*, *L. australis*, *L. semaranga*, *L. icterohaemorrhagiae*, dan *L.canicola* dari Jakarta, Ambarawa, Riau, Bangka dan Bogor (Widoyono, 2011).

2. Epidemiologi

Leptospirosis diperkirakan merupakan penyakit zoonosis yang paling luas tersebar di dunia. Infeksi leptospira interrogans tersebar luas di daerah tropis maupun subtropis dengan distribusi di seluruh dunia (Wiharyadi, 2004).

Berdasarkan pendekatan deskripsi epidemiologi yaitu :

a. Waktu

Kejadian Luar Biasa (KLB) leptospirosis dilaporkan sering terjadi

setelah banjir dan angin topan(WHO, 2003). Pada kejadian banjir besar di Jakarta pada tahun 2002, dilaporkan lebih dari 100 kasus leptospirosis dengan 20 kematian (Zein, 2009).

b. Tempat

Leptospirosis merupakan penyakit *zoonosis* yang paling luas penyebarannya, di temukan di Eropa, Afrika, Australia, Amerika dan Asia. Terdapat di seluruh kepulauan Indonesia. Di temukan di pantai sampai ketinggian 2000 m. Leptospirosis dapat ditemukan pada daerah pedesaan maupun perkotaan, pada iklim sedang maupun tropis. Menurut WHO paparan dengan bakteri *Leptospira* lebih tergantung kepada adanya kontak antara manusia dan hewan terinfeksi atau lingkungan yang terkontaminasi bakteri *Leptospira* (Departemen Kesehatan, 2005)

Leptospirosis muncul di musim hujan maupun musim kering, daerah industri atau pertanian. Dapat muncul sporadik individual ataupun massal, dapat pula muncul pada kelompok pekerja tertentu seperti pekerja tambang, perkebunan, dan lain-lain sehingga disebut pula penyakit yang berhubungan dengan pekerjaan (*occupational related illness*) Selain itu, karena leptospirosis ditularkan melalui perantaraan air maka dikelompokkan juga dalam *water borne disease*, serta karena pada umumnya rodent mempunyai peranan besar dalam penularan leptospirosis maka dikelompokkan *rodent borne disease*. Resiko untuk terpapar tergantung pula pada kondisi lingkungan hidup termasuk perumahan dan hygiene perorangan pada wilayah atau kota yang berbeda (Ningsih, 2009).

Angka kematian akibat penyakit leptospirosis di Indonesia termasuk tinggi, dengan *Case Fatality Rate (CFR)* bisa mencapai 2,5%-16,45% (rata-rata 7,1%). Pada usia lebih 50 tahun kematian bisa sampai 56%. Di beberapa publikasi angka kematian dilaporkan antara 3%-54% di beberapa publikasi angka kematian dilaporkan antara 3%-54% tergantung sistem organ yang terinfeksi (Suratman, 2006).

International Leptospirosis Society menyatakan Indonesia sebagai negara dengan insidens leptospirosis tinggi dan peringkat ketiga di dunia untuk mortalitas. Penyakit ini tersebar di Pulau Jawa, Sumatera Selatan, Riau, Sumatera Barat, Sumatera Utara, Bali, Nusa Tenggara Barat, Sulawesi Selatan, Sulawesi Utara, Kalimantan Timur dan Kalimantan Barat (Zein, 2009).

Sejak 2007, penyakit leptospirosis sudah mulai sering ditemukan di Kabupaten Sleman, Yogyakarta, yang ditransmisikan pada beberapa daerah, diantaranya adalah daerah Moyudan, Sayegan, Minggur, Godean, Prambanan, Kalasan, Ngaglik, dan Tempel. Pada tahun 2008, di Moyudan ada 12 kasus dengan 2 kematian dan pada tahun 2009 kasus itu menjadi 22 kasus dengan 3 kematian. Pada tahun 2010, jumlah kasus leptospirosis pada daerah tersebut adalah 63 dengan jumlah mortalitas adalah 2, yang ditransmisikan di 3 desa antara lain: Sumberagung, Sumbersari dan Sumberarum. Leptospirosis ditemukan di desa Sumbersari Yogyakarta sejak tahun 2008. Jumlah kasus tahun 2008 dan 2009 adalah 1 orang untuk masing-masing dan di 2010 meningkat menjadi 40

orang dengan l kematian (Agustini, 2011 *cit*Dinas Kesehatan Kabupaten Sleman, 2010)

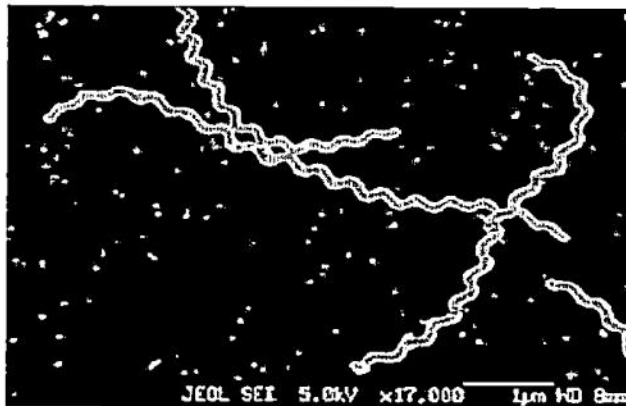
c. Orang

Leptospirosis merupakan risiko pada pekerja untuk orang yang bekerja di luar ruangan atau berhubungan dengan binatang. Seperti petani, pekerja di perkebunan tebu, pekerja yang kontak dengan pembuangan air, peternak, pekerja pabrik susu dan personel militer (Ningsih, 2009). Selain itu dari penelitian Ristiyanto, dkk pekerja pembantu rumah tangga juga merupakan pekerjaan 40 yang berisiko tertular leptospirosis dengan *Risk Prevalence* (RP) 2,72 (Ristiyanto, 2007). Leptospirosis pada manusia dapat terjadi pada semua kelompok umur dan pada kedua jenis kelamin (laki-laki/perempuan). Namun demikian, leptospirosis ini merupakan penyakit yang terutama menyerang anak-anak belasan tahun dan dewasa muda (sekitar 50% kasus umumnya berumur antara 10-39 tahun), dan terutama terjadi pada laki-laki (80%) (Soedin, 2007).

3. Etiologi

Nama leptospirosis berasal dari bakteri penyebabnya yaitu *Leptospira*. *Leptospira* yaitu suatu mikroorganismespirochaeta yang termasuk golongan *treponemataceae*(Zein, 2009). *Leptospira* termasuk dalam *genus**Leptospira*, *family* *Leptospiraceae*, *ordo* *Spirochaetales*. *Leptospira* tersusun dari dua kata yaitu *lepto* yang berarti tipis, sempit dan *spiril* yang berarti terpuntir, seperti sekrup. *Leptospira* mempunyai panjang

6-20 μ m dengan lebar 1 μ m, sumber lain menyebutkan panjang 5-15 μ m dengan lebar 0,1 μ m dapat bergerak aktif karena memiliki flagela dan hidup dalam kondisi oksigen bebas (aerobik). *Leptospira* mempunyai periplasmik flagela yang memungkinkannya untuk menembus jaringan (Ningsih, 2009 cit Jawetz *et al.*, 2001).



Gambar 1. Bakteri *L. Interrogans* (MedicaFarma, 2008)

Genus *Leptospira* terdiri dari dua spesies yang dibedakan berdasarkan sequences DNA yaitu *L. interrogans* yang parasitik patogen dan *L. biflexa* yang hidup bebas (non patogen, saprofit). Saat ini meskipun telah dikenal sejumlah 16 genom species *Leptospira* patogen berdasarkan keterkaitan DNANYa namun secara klinis dan epidemiologis klasifikasi *Leptospira* lebih didasarkan pada perbedaan serologi antar species. Dalam setiap kelompok, organisme menunjukkan variasi antigen yang stabil dan memungkinkan mereka dikelompokkan dalam serotipe (serovar). Serotipe dengan antigen yang umum dikelompokkan dalam serogroup (varietas) (Ningsih, 2009 cit Jawetz, *et al.*, 2001).

Leptospira patogen dibagi kedalam serovar berdasarkan komposisi antigennya. Sejauh ini telah ditemukan lebih dari 200 serovar yang tergabung ke dalam 25 serogroups (Djunaedi, 2007). Sumber lain menyebutkan terdapat 218 serovar, Leptospira interrogans yang dikelompokkan ke dalam 23 serogroup dan lebih dari 60 serovar Leptospira biflexa (non patogen) yang dikelompokkan kedalam 28 serogroup (Ningsih, 2009cit Jawetz, *et al.*, 2001)

Tabel 1. Serogroup dan beberapa serovar *L. Interrogans*(Tunissea, 2008cit Levett, 2001)

<i>SEROGRUP</i>	<i>SEROVAR(S)</i>
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	<i>icterohaemorrhagiae, copenhageni, lai, zimbabwe</i>
<i>Hebdomadis</i>	<i>hebdomadis, jules, kremastos</i>
<i>Autumnalis</i>	<i>autumnalis, fortbragg, bim, weerasinghe</i>
<i>Pyrogenes</i>	<i>Pyrogenes</i>
<i>Bataviae</i>	<i>Bataviae</i>
<i>Grippotyphosa</i>	<i>grippotyphosa, canalzonae, ratnapura</i>
<i>Canicola</i>	<i>Canicola</i>
<i>Australis</i>	<i>australis, bratislava, lora</i>
<i>Pomona</i>	<i>Pomona</i>
<i>Javanica</i>	<i>Javanica</i>
<i>Sejroe</i>	<i>Sejroe, saxkoebing, hardjo</i>
<i>Panama</i>	<i>panama, mangus</i>
<i>Cynopteri</i>	<i>Cynopteri</i>

<i>Djasiman</i>	<i>Djasiman</i>
<i>Sarmin</i>	<i>Sarmin</i>
<i>Mini</i>	<i>mini, georgia</i>
<i>Tarassovi</i>	<i>Tarassovi</i>
<i>Ballum</i>	<i>ballum, aeroborea</i>
<i>Celledoni</i>	<i>Celledoni</i>
<i>Louisiana</i>	<i>louisiana, lanka</i>
<i>Ranarum</i>	<i>Ranarum</i>
<i>Manhao</i>	<i>Manhao</i>
<i>Shermani</i>	<i>Shermani</i>
<i>Hurtsbridge</i>	<i>Hurtsbridge</i>

Karena ukurannya yang sangat kecil, leptospira hanya dapat dilihat dengan mikroskop medan gelap atau mikroskop elektron. Leptospira berbentuk spiral dengan ujung-ujung seperti pengait. Bentuk tersebut menyebabkan leptospira dapat bergerak sangat aktif untuk maju, mundur, atau berbelok. Bakteri ini peka terhadap asam. Meskipun dapat bertahan hidup hingga satu bulan di dalam air tawar, leptospira akan cepat mati dalam air yang pekat, seperti air selokan, air urin, atau air laut (Widoyono, 2011).

Reservoir Leptospira adalah hewan peliharaan dan binatang liar. Serovarian berbeda-beda pada setiap hewan yang terinfeksi. Khususnya tikus besar (*icherohemorrhagiae*), babi (*pomana*), lembu (*hardjo*), anjing

(*canicola*) dan rakun(*autumnalis*) di Amerika Serikat, babi terbukti menjadi tempat hidup *bratislava*, sedangkan di Eropa *badger* sejenis *mamalia carnivora* juga dilaporkan sebagai reservoir. Ada banyak hewan lain yang dapat menjadi hospes alternatif, biasanya berperan sebagai carier dalam waktu singkat. Hewan-hewan tersebut adalah binatang pengerat liar, rusa, tupai, rubah, raccoon, mamalia laut (singa laut). Serovarian yang menginfeksi *reptile* dan *amfibi* belum terbukti dapat menginfeksi *mamalia*, namun di Barbados dan Trinidad dicurigai telah menginfeksi manusia. Pada binatang carier terjadi infeksi asimtomatik, *Leptospira* ada di dalam tubulus renalis binatang tersebut sehingga terjadi *leptuspiruria* seumur hidup binatang tersebut. Laporan penelitian menunjukkan bahwa yang paling sering menginfeksi manusia adalah *L. icterohemorrhagica* dengan tikus sebagai reservoirnya, *L. canicola* dengan reservoir anjing dan *L. pomona* dengan reservoir sapi dan babi (Djunaedi, 2007). Urin seekor sapi yang terinfeksi dapat mengandung 100 juta leptospira/mm³ (Widoyono, 2011).

Leptospira umumnya ditemukan di daerah tropis, hal ini karena faktor iklimalagi bila kondisi lingkungan juga buruk merupakan lahan yang baik bagikelangsungan hidup patogen. Untuk dapat berkembang dengan baik *Leptospira* membutuhkan lingkungan yang optimal yaitu temperatur hangat, lembab dengan pH air/tanah yang netral (Departemen Kesehatan RI, 2005)

Pada kultur di laboratorium *Leptospira* tumbuh dengan baik di bawah kondisi aerob pada suhu 28-30°C pada serum yang mengandung media semi solid. Setelah 1-2 minggu *Leptospira* menghasilkan zona pertumbuhan pada satu tingkat dari tabung, analog dengan tingkat yang optimal dari kadar oksigen pada organisme. Media kultur dapat menyeleksi *Leptospira* dengan menambahkan *neomycin* atau *5-fluorouracil*. Kondisi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan *Leptospira* adalah energi dari oksidasi asam lemak rantai panjang dan tidak dapat menggunakan asam amino atau karbohidrat sebagai sumber energi utamanya. Garam amonium adalah sumber utama nitrogen. *Leptospira* dapat bertahan hidup selama berminggu-minggu di dalam air khususnya pada pH alkalis (Ningsih, 2009).

4. Patogenesis

Masuknya kuman *Leptospira* pada hospes secara kualitatif berkembang bersamaan dengan proses infeksi pada semua serevoar *Leptospira*, namun masuknya kuman secara kuantitatif berbeda bergantung pada agen, *host*, dan lingkungan. Kuman *Leptospira* akan masuk dalam peredaran darah (Ketaren, 2009).

Masa penularan 4-19 hari, rata-raya 10 hari. *Leptospira* berada dalam air seni penderita 1 bulan, tetapi menurut pengamatan pada hewan

dan manusia yang terinfeksi leptospira, air seninya masih mengandung *Leptospira* sampai 11 bulan dari waktu sakit (Ketaren, 2009)

Menurut Widoyono (2011), cara penularan dari infeksi bakteri leptospira pada manusia dapat terjadi melalui beberapa cara berikut ini :

- a. Kontak dengan air, tanah, dan lumpur yang tercemar bakteri.
- b. Kontak dengan organ, darah, dan urin hewan yang terinfeksi.
- c. Mengonsumsi makanan yang terkontaminasi.

Berdasarkan berbagai data, infeksi yang tersering adalah melalui cara yang pertama. Bakteri masuk ke tubuh manusia melalui kulit yang lecet atau luka dan mukosa, bahkan dalam literatur disebutkan bahwa penularan penyakit ini dapat melalui kontak dengan kulit intak (sehat) terutama bila kontak lama dengan air. Hewan penular utama pada manusia adalah tikus. Di Amerika Serikat, penularan terbesar adalah anjing. Di Indonesia, infeksi ini banyak terjadi di daerah banjir. Detergen, bahkan dengan konsentrasi rendah sekalipun, terbukti dapat menghambat perkembangan hidup leptospirosis.

Leptospira masuk ke dalam tubuh melalui kulit atau selaput lendir, memasuki aliran darah dan berkembang, lalu menyebar secara luas ke jaringan tubuh. Kemudian terjadi respon imunologik baik secara selular maupun humoral sehingga infeksi ini dapat ditekan dan berebentuk antibodi spesifik, walaupun demikian beberapa organisme ini masih bertahan pada daerah yang terisolasi secara imunologi seperti di dalam ginjal di mana sebagian mikro organisme akan mencapai convoluted

tubules, bertahan disana dan dilepaskan melalui urin. *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. Leptospiruria berlangsung 1 – 4 minggu (Zein, 2009).

Secara umum diketahui bahwa antibodi serovar yang spesifik dapat melindungi dan membuat penderita leptospirosis mendapat kekebalan apabila terinfeksi kembali oleh serovar yang sama, selama konsentrasi (titer) antibodi yang spesifik tersebut masih cukup tinggi (Ningsih, 2009).

Dalam perjalanan pada fase leptospiremia, *leptospira* melepaskan toksinyang bertanggung jawab atas terjadinya keadaan patologi dan beberapa organ. Lesi yang muncul terjadi karena adanya kerusakan pada lapisan endotel kapiler. Pada leptospirosis terdapat perbedaan antara derajat gangguan fungsi organ dengan kerusakan secara histologik. Pada leptospirosis lesi histologis yang ringan ditemukan pada ginjal dan hati pasien dengan kelainan fungsional yang nyata dari organ tersebut. Perbedaan ini menunjukkan bahwa kerusakan bukan pada struktur organ. Lesi inflamasi menunjukkan edema dan infiltrasi monosit, limfosit, dan sel plasma. Pada kasus yang berat terjadi kerusakan kapiler dengan

perdarahan yang luas dan disfungsi hepatoselular dengan retensi bilier. Selain di ginjal, leptospira juga masuk ke dalam cairan cerebrospinalis pada fase leptospiremia. Hal ini akan menyebabkan meningitis yang merupakan gangguan neurologi terbanyak yang terjadi sebagai komplikasi leptospirosis. Organ-organ yang sering dikenai leptospira adalah ginjal, hati, otot dan pembuluh darah. Adapun kelainan spesifik pada organ (Zein, 2009) :

a. Ginjal

Interstitial nefritis dengan infiltrasi sel mononuklear merupakan bentuk lesi pada leptospirosis yang dapat terjadi tanpa gangguan fungsi ginjal. Gagal ginjal terjadi akibat tubular nekrosis akut. Adanya peranan nefrotoksin, reaksi imunologis, iskemia ginjal, hemolisis dan invasi langsung mikroorganisme juga berperan menimbulkan kerusakan ginjal (Zein, 2009).

b. Hati

Hati menunjukkan nekrosis sentilobuler fokal dengan infiltrasi sel limfosit fokal dengan infiltrasi sel limfosit fokal dan proliferasi sel Kupfer dengan kolestasis. Pada kasus-kasus diotopsi, sebagian ditemukan dalam hepar. Biasanya organisme ini terdapat diantara sel-sel parenkim (Zein, 2009).

c. Mata

Dapat menyebabkan uveitis, karena leptospira dapat masuk ke ruang anterior dari mata selama fase leptospiremia dan bertahan beberapa bulan walaupun antibodi yang terbentuk cukup tinggi (Zein, 2009).

d. Pembuluh Darah

Terjadi perubahan pada pembuluh darah akibat terjadinya vaskulitis yang akan menimbulkan perdarahan. Sering ditemukan perdarahan / pteki pada mukosa, permukaan serosa dan alat-alat viscera dan perdarahan pada kulit (Zein, 2009).

e. Susunan Saraf Pusat

Meningitis terjadi saat pembentukan respon antibodi, tidak pada saat memasuki CSS. Mekanisme meningitis terjadi melalui proses imunologis. Meningitis yang terjadi adalah meningitis aseptis, paling sering disebabkan oleh *L. canicola* (Zein, 2009).

f. Weil's Disease

Leptospira berat yang ditandai dengan ikterik, biasanya disertai perdarahan, anemia, azotemia, gangguan kesadaran dan demam tipe kontinu. Gambaran klinis bervariasi berupa gangguan renal, hepatic dan disfungsi vaskuler (Zein, 2009)..

5. Gambaran klinis

Leptospirosis dapat terjadi dengan berbagai manifestasi klinik dari mulai flu ringan sampai penyakit yang serius. Manifestasi klinis berkisar dari keluhan atau gejala yang ringan saja seperti demam yang tidak begitu tinggi, keluhan mirip influenza sampai pada munculnya gejala berat

bahkan berakibat fatal, sebagaimana yang dikenal sebagai *Weil disease*, meskipun hal ini jarang terjadi. Perlu diingat bahwa kebanyakan leptospirosis tidaklah semuanya muncul sebagai penyakit yang berat, dan pendapat kuno yang mengatakan bahwa leptospirosis itu identik dengan *Weil disease* sesungguhnya keliru (Ningsih, 2009).

Masa inkubasi penyakit ini pada manusia berkisar 2-26 hari, biasanya 7-13 hari dan rata-rata 10 hari. Setelah masuk ke dalam tubuh manusia, bakteri akan menuju peredaran darah dan beredar ke seluruh tubuh manusia sehingga dapat menyebabkan kerusakan dimana saja termasuk jantung, otak, dan, ginjal. Sebagian besar penyakit ini bersifat subklinis, 90% penyakit tidak akan menyebabkan ikterik dan hanya tipe yang berat (10%) yang menyebabkan ikterik (*Weil disease*) (Widoyono, 2011)

Tabel 2. Perbedaan Gambaran Klinik Leptospirosis anikterik dan ikterik(Zein, 2009).

Sindroma, Fase	Gambaran Klinik	Spesimen laboratorium
Leptospirosis anikterik#	Demam tinggi, nyeri kepala, mialgia, nyeri perut, mual, muntah, conjunctival suffusion	Darah, LCS (Liquor Cerebro Spinalis)
Fase leptospiremi (3-7 hari)		
Fase imun (3-30 hari)	Demam ringan, nyeri kepala, muntah, meningitis aseptic	Urine

Leptospirosis ikterik	Demam, nyeri kepala,	Darah, LCS (minggu
Fase leptospiremi dan	mialgia, ikterik, gagal	I)
fase imun (sering	ginjal, hipotensi,	Urine (minggu II)
menjadi satu atau	manifestasi	
overlapping	perdarahan,	
	pnemonitis	
	hemorragik,	
	lekositosis	

antara fase leptospiremi dengan fase imun terdapat periode asimptomatik (1-3 hari)

Manifestasi klinis leptospirosis terbagi menjadi tiga fase :

a. Fase pertama (leptospiremia)

Fase ini ditandai dengan adanya leptospira di dalam darah dan cairan serebrospinal, berlangsung secara tiba – tiba dengan gejala awal sakit kepala biasanya di frontal, rasa sakit pada otot yang hebat terutama pada paha, betis, dan pinggang disertai nyeri tekan. Mialgia dapat diikuti dengan hipertensi kulit, demam tinggi yang disertai menggigil, juga didapati mual dengan atau tanpa muntah disertai mencret, bahkan pada sekitar 25% kasus disertai penurunan kesadaran. Kadang – kadang dijumpai splenomegali, hepatomegali, serta limfadenopati. Fase ini berlangsung 4 – 7 hari. Jika cepat ditangani pasien akan membaik, suhu akan kembali normal, penyembuhan organ – organ yang terlibat dan fungsinya kembali normal 3- 6 minggu setelah onset (Zein, 2009).

b. Fase kedua (imun)

Fase ini ditandai dengan peningkatan titer antibodi, dapat timbul demam yang mencapai suhu 40°C disertai menggigil dan kelemahan umum. Terdapat rasa sakit yang menyeluruh pada leher, perut dan otot – otot kaki terutama otot betis. Terdapat perdarahan berupa epistaksis, gejala kerusakan pada ginjal dan hati, uremia, ikterik. Perdarahan paling jelas terlihat pada fase ikterik, purpura, petechiae, epistaksis, perdarahan gusi merupakan manifestasi perdarahan yang paling sering.

Terjadinya meningitis merupakan tanda pada fase ini, walaupun hanya 50% gejala dan tanda meningitis tetapi pleositosis pada CSS dijumpai pada 50% - 90% pasien. Tanda – tanda meningeal dapat menetap dalam beberapa minggu, tetapi biasanya menghilang setelah 1 – 2 hari. Titer antibodi IgM mulai terbentuk dan meningkat dengan cepat (Zein, 2009). Pada fase ini dapat terjadi leptospirosis (leptospira dalam urin) selama satu minggu sampai satu bulan. Fase ini berlangsung selama 4-30 hari (Widoyono, 2011).

c. Fase ketiga (konvalesen)

Pada fase berikutnya, yaitu fase penyembuhan terjadi perbaikan klinik yang ditandai pulihnya kesadaran, hilangnya ikterus, tekanan darah meningkat dan produksi urine membaik. Fase ini berlangsung selama 2-4 minggu (Widoyono, 2011).

6. Diagnosis

Diagnosis pada *Leptospira* dapat dilakukan secara klinis dan secara laboratoris dengan *dark field microscope*, serologi dengan rapid test menggunakandip-stick maupun MAT(*Microscopic Agglutination Test*), PCR (*Polimerase ChainReaction*) test, *Biological test* melalui inokulasi pada hewan coba. Spesimen yang dapat dilakukan diagnosis laboratoris adalah darah yang dikumpulkan dalam tabung heparin, serum darah untuk pengujian MAT, cairan serebrospinal atau jaringan yang disiapkan untuk pengujian mikroskopik dan kultur, urin. Dari semua diagnosis yang ada, MAT merupakan *gold standart* dari serodiagnostik oleh karena kemampuannya yang tak tertandingi dalam spesivitas terhadap serovar/serogrup jika dibandingkandengan cara pengujian lain yang saat ini (WHO, 2003).

7. Komplikasi

Pada leptospirosis berat, dapat menimbulkan komplikasi yang melibatkan berbagai macam organ bahkan dapat menimbulkan kematian. Komplikasi yang terjadi pada leptospirosis ini, merefleksikan bahwa leptospirosis adalah suatu penyakit multisistem. Keterlibatan multiorgan (*multiple organ involvements*) pada leptospirosis antara lain pada ginjal, paru, hepar dan pankreas (Putra, 2008).

8. Prognosis

Jika tidak ada ikterus, penyakit jarang fatal. Pada kasus dengan ikterus, angka kematian 5% pada umur dibawah 30 tahun, dan pada usia lanjut mencapai 30-40 % (Zein, 2009). Sumber lain mengatakan, angka kematian akibat leptospirosis relatif rendah, tetapi meningkat dengan bertambahnya usia. Mortalitas bisa mencapai lebih dari 20 % jika disertai ikterus dan kerusakan ginjal. Mortalitas pada penderita yang berusia lebih dari 51 tahun mencapai 56 % (Widoyono, 2011). Angka kematian pada pasien leptospirosis menjadi tinggi terutama pada usia lanjut, pasien dengan ikterus yang parah, gagal ginjal akut, gagal pernafasan akut (Maha, 2006).

9. Penatalaksanaan

Pengobatan suportif dengan observasi ketat untuk mendeteksi dan mengatasi keadaan dehidrasi, hipotensi, perdarahan dan gagal ginjal sangat penting pada leptospirosis. Gangguan fungsi ginjal umumnya dengan spontan akan membaik dengan membaiknya kondisi pasien. Namun paada beberapa pasien membutuhkan tindakan hemodialisa temporer.

Pemberian antibiotik harus dimulai secepat mungkin, biasanya pemberian dalam 4 hari setelah onset cukup efektif. Untuk kasus leptospirosis berat, pemberian intravena penisilin G, amoksisilin, ampisilin atau eritromisin dapat diberikan. Sedangkan untuk kasus – kasus ringan

dapat diberikan antibiotika oral tetrasiklin, doksisiklin, ampisilin atau amoksisilin maupun sefalosporin (Zein, 2009).

B. Ureum

Ureum adalah satu molekul kecil yang mudah mendifusi ke dalam cairan ekstrasel, tetapi pada akhirnya ia dipekatkan dalam urin dan diekskresi. Jika keseimbangan nitrogen dalam keadaan mantap, ekskresi ureum kira-kira 25 gr setiap hari.

Kadar ureum dalam serum mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Metode penetapan adalah dengan mengukur nitrogen; di Amerika Serikat hasil penetapan disebut sebagai nitrogen ureum dalam darah (*Blood Urea Nitrogen, BUN*). Dalam serum normal konsentrasi BUN adalah 8-25 mg/dl. Nitrogen menyusun 28/60 bagian dari berat ureum, karena itu konsentrasi ureum dapat dihitung dari BUN dengan menggunakan faktor perkalian 2,14 (Kaliahpan, 2010).

Penetapan ureum tidak banyak diganggu oleh artefak. Pada pria mempunyai kadar rata-rata ureum yang sedikit lebih tinggi dari wanita karena tubuh pria memiliki lean body mass yang lebih besar. Nilai BUN mungkin agak meningkat kalau seseorang secara berkepanjangan makan pangan yang mengandung banyak protein, tetapi pangan yang baru saja disantap tidak berpengaruh kepada nilai ureum pada saat manapun. Jarang sekali ada kondisi yang menyebabkan kadar BUN dibawah normal. Membesarnya volume plasma yang paling sering menjadi sebab.

Kerusakan hati harus berat sekali sebelum terjadi peningkatan BUN karena sintesis melemah. Konsentrasi BUN juga dapat digunakan sebagai petunjuk laju filtrasi glomerular (LFG). Bila seseorang menderita penyakit ginjal kronik maka LFG menurun, kadar BUN dan kreatinin meningkat. Keadaan ini dikenal sebagai azotemia (zat nitrogen dalam darah). Kadar kreatinin merupakan indeks LFG yang lebih cermat dibandingkan BUN. Hal ini terutama karena BUN dipengaruhi oleh jumlah protein dalam diet dan katabolisme protein tubuh (Kaliahpan, 2010).

C. Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir dari metabolisme kreatin. Kreatinin disintesis oleh hati, terdapat hampir semuanya dalam otot rangka; disana ia terikat secara reversibel kepada fosfat dalam bentuk fosfokreatin, yakni senyawa penyimpan energi. Reaksi kreatin + fosfat \leftrightarrow fosfokreatin bersifat reversibel pada waktu energi dilepas atau diikat. Akan tetapi sebagian kecil dari kreatin itu secara irreversibel berubah menjadi kreatinin yang tidak mempunyai fungsi sebagai zat berguna dan adanya dalam darah beredar hanyalah untuk diangkut ke ginjal. Nilai normal untuk pria adalah 0,5 – 1,2 mg/dl dan untuk wanita 0,5 – 1 mg/dl serum. Nilai kreatinin pada pria lebih tinggi karena jumlah massa otot pria lebih besar dibandingkan jumlah massa otot wanita (Kaliahpan, 2010).

Banyaknya kreatinin yang disusun selama sehari hampir tidak berubah kecuali kalau banyak jaringan otot sekaligus rusak oleh trauma

atau oleh suatu penyakit. Ginjal dapat mengekskresi kreatinin tanpa kesulitan. Berkurang alirandarah dan urin tidak banyak mengubah ekskresi kreatinin, karena perubahan singkatdalam pengaliran darah dan fungsi glomerulus dapat diimbangi oleh meningkatnyaekskresi kreatinin oleh tubuli. Kadar kreatinin dalam darah dan ekskresi kreatininmelalui urin per 24 jam menunjukkan variasi amat kecil; pengukuran ekskresikreatinin dalam urin 24 jam tidak jarang digunakan untuk menentukan apakah pengumpulan urin 24 jam dilakukan dengan cara benar.

Kreatinin dalam darah meningkat apabila fungsi ginjal berkurang. Jikapengurangan fungsi ginjal terjadi secara lambat dan disamping itu massa otot jugamenyusun secara perlahan, maka ada kemungkinan kadar kreatinin dalam serumtetap sama, meskipun ekskresi per 24 jam kurang dari normal. Ini bisa didapat padapasien berusia lanjut kadar BUN yang meningkat berdampingan dengan kadarkreatinin yang normal biasanya menjadi petunjuk ke arah sebab ureumnya tidaknormal. Ureum dalam darah cepat meninggi daripada kreatinin bila fungsi ginjalmenurun; pada dialisis kadar ureum lebih dulu turun dari kreatinin. Jika rusakanginjal berat dan permanen, kadar ureum terus-menerus meningkat, sedangkan kadarkreatinin cenderung mendatar. Kalau kreatinin dalam darah sangat meningkat, terjadi ekskresi melalui saluran cerna (Kaliahpan, 2010).

D. Gagal ginjal dan Leptospirosis

Keterlibatan organ ginjal paling sering ditemukan pada kasus leptospirosis (43,67%) (Putra, 2008). Keterlibatan ginjal pada leptospirosis sangat bervariasi, dari insufisiensi ginjal ringansampai gagal ginjal akut (GGA) yang fatal. Pada umumnya, leptospirosis menyebabkan gagal ginjal akut, dimana terjadi pada 16 - 40% kasus (Putra, 2008*cit* Levett, 2001). Gagal ginjal akut pada leptospirosis disebut juga Sindroma Pseudohepatorenal. Di dalam ginjal, akan meyebabkan nefritis intersisialis dan nekrosis tubuler. Intersisial nefritis dengan infiltrasi sel mononuklear merupakan bentuk lesi pada leptospirosis yang dapat terjadi tanpa gangguan fungsi ginjal. Gagal ginjal terjadi akibat tubular nekrosis akut (Zein, 2009).

Manifestasi klinik gagal ginjal akut pada leptospirosis ada 2 tipe yaitu gagal ginjal akut oliguri dan gagal ginjal akut non oliguri dengan tipe katabolik, dimana produksi ureum lebih tinggi 60 mg%/24 jam. Disebut gagal ginjal oliguri bila produksi urin <500 ml/24 jam, dan disebut anuri bila produksi urin <100 ml/24 jam. Prognosis gagal ginjal akut non oliguri lebih baik dibanding gagal ginjal oliguri (Nurmilawati, 2005).

Bentuk gagal ginjal akut pada leptospirosis:

a. Gagal ginjal akut oliguria

Termasuk disini adalah produksi urin <600 ml/24 jam dan penderita sudah dalam keadaan hidrasi yang baik, kadar kreatinin darah >2gr%. Terjadi kira-kira pada 54% penderita leptospirosis, dan

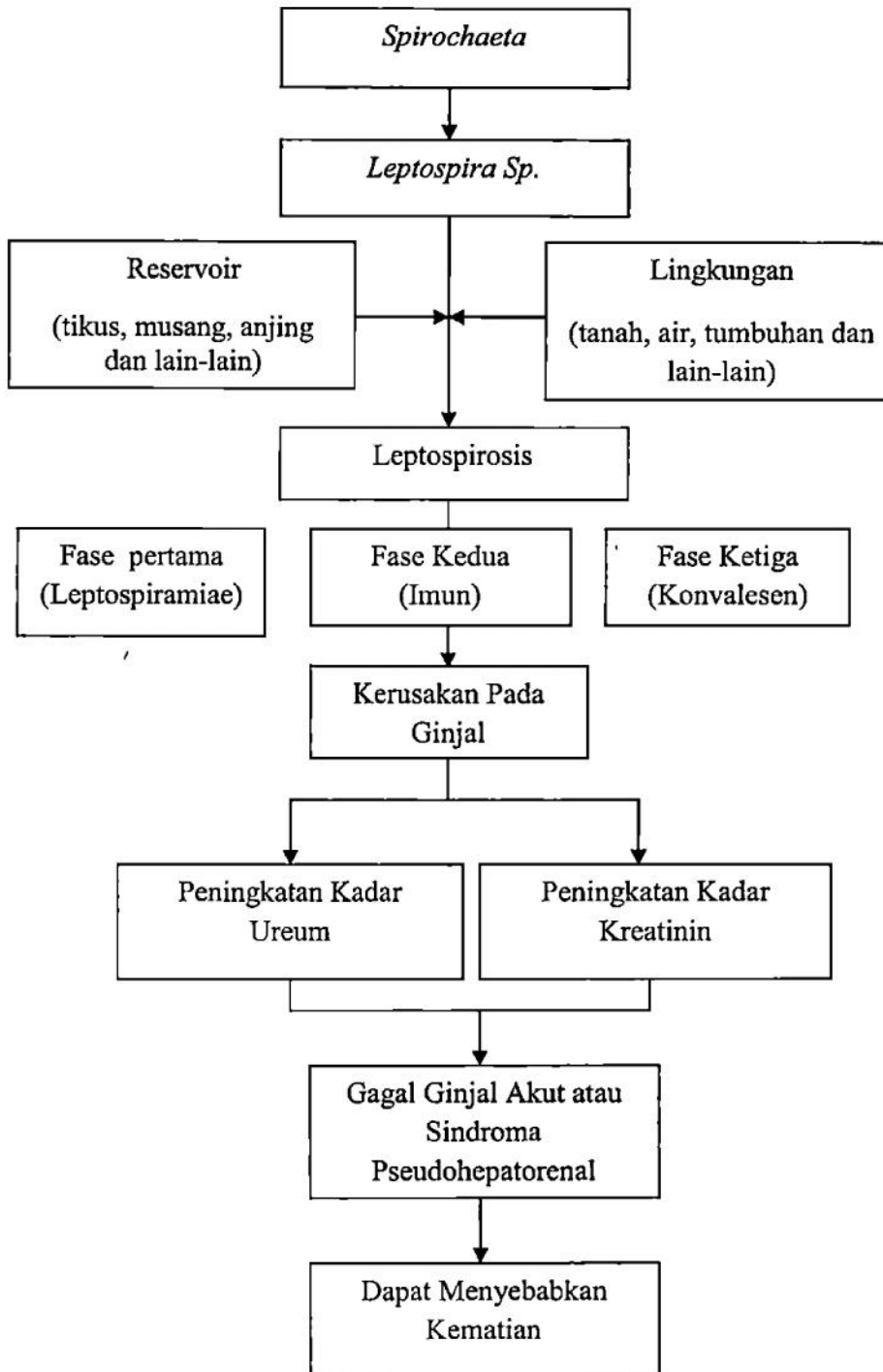
mempunyai mortalitas yang tinggi serta prognosis yang kurang baik karena adanya oliguri atau anuri yang berlangsung lama, BUN selalu meningkat $>60\text{mg\%/24jam}$, rasio ureum urin : darah tidak meningkat.

b. Gagal ginjal akut non oliguri

Terdapat 50% dari leptospirosis, produksi urin $>600\text{ ml/24jam}$, mortalitas lebih rendah dibanding GGA oliguri. GGA oliguri mempunyai prognosis yang kurang baik, dengan mortalitas 50-90%. Hemodialisis tidak lebih menguntungkan untuk terapi pengganti pada GGA leptospirosis, lebih dipilih tindakan dialisis peritoneal bila telah ada indikasi (Nurmilawati, 2005).

Gambaran histopatologi dengan pemeriksaan mikroskop elektron pada GGA oliguri tampak adanya gambaran obstruksi tubulus, nekrosis tubulus dan endapan komplemen pada membran basalis glomerulus dan infiltrasi sel radang pada jaringan intersisialis (Putra, 2008).

E. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

F. Hipotesis

Meningkatnya resiko kematian pada penderita leptospirosis disebabkan karena peningkatan ureum kreatinin.