



# Leptospirosis pada Manusia

Widodo Judarwanto

Allergy Behaviour Clinic, Picky Eaters Clinic (Klinik Kesulitan Makan) Rumah Sakit Bunda, Jakarta, Indonesia

## PENDAHULUAN

Salah satu penyakit yang dapat terjadi paska banjir adalah leptospirosis. Penyakit menular ini adalah penyakit hewan yang dapat menjangkiti manusia; termasuk penyakit zoonosis yang paling sering di dunia. Leptospirosis juga dikenal dengan nama *flood fever* atau demam banjir karena memang muncul karena banjir. Di beberapa negara leptospirosis dikenal dengan nama demam icterohemorragic, demam lumpur, penyakit Stuttgart, penyakit Weil, demam canicola, penyakit swineherd, demam rawa atau demam lumpur.

## ETIOLOGI

Leptospirosis disebabkan bakteri patogen berbentuk spiral genus *Leptospira*, famili *leptospiraceae* dan ordo *spirochaetales*. Spiroseta berbentuk bergulung-gulung tipis, motil, obligat, dan berkembang pelan anaerob. Genus *Leptospira* terdiri dari 2 spesies yaitu *L interrogans* yang patogen dan *L biflexa* bersifat saprofitik.

Berdasarkan temuan DNA dapat diidentifikasi 7 species patogen pada lebih 250 varian serologi (serovars). *Leptospira* dapat menginfeksi sekurangnya 160 spesies mamalia di antaranya tikus, babi, anjing, kucing, rakun, lembu, dan mamalia lainnya. Hewan peliharaan yang paling berisiko adalah kambing dan sapi. Reservoir utamanya di seluruh dunia adalah binatang pengerat dan tikus. Di Amerika yang paling utama adalah anjing, ternak, tikus, binatang buas dan kucing. Berberapa serovar dikaitkan dengan beberapa binatang, *L pomona* and *L interrogans* terdapat pada lembu dan babi, *L grippotyphosa* pada lembu, domba, kambing, dan tikus, *L ballum* dan *L icterohaemorrhagiae* sering dikaitkan dengan tikus dan *L canicola* dikaitkan dengan anjing. Beberapa serotipe penting lainnya adalah *L.austumnalis*, *L.hebdomidis*, dan *L.australis*.

Penularan penyakit ini bisa melalui tikus, babi, sapi, kambing, kuda, anjing, serangga, burung, landak, kelelawar dan tupai.

## EPIDEMIOLOGI

Dikenal pertamakali sebagai penyakit *occupational* pada beberapa pekerja pada tahun 1883. Pada tahun 1886 Weil mengungkapkan manifestasi klinis 4 penderita penyakit kuning berat, disertai demam, perdarahan dan gangguan ginjal. Sedangkan Inada mengidentifikasi penyakit

ini di Jepang pada tahun 1916.

Penyakit ini dapat menyerang semua usia, sebagian besar 10-39 tahun, pada laki-laki usia pertengahan; mungkin usia adalah faktor risiko. Angka kejadian penyakit tergantung musim. Di negara tropis sebagian besar saat musim hujan, di negara barat terjadi saat akhir musim panas atau awal musim gugur karena tanah lembab dan alkalis.

Angka kejadian penyakit *Leptospira* sebenarnya sulit diketahui. Kasus leptospirosis umumnya *underdiagnosed*, *unreported* dan *underreported* karena beberapa kasus asimtomatis atau bergejala ringan, *self limited*, salah diagnosis dan nonfatal. Di Amerika Serikat (AS) tercatat 50 sampai 150 kasus leptospirosis setiap tahun. Sekitar 50% terjadi di Hawaii. Di Indonesia penyakit demam banjir sudah sering dilaporkan di daerah Jawa Tengah seperti Klaten, Demak atau Boyolali. Beberapa tahun terakhir juga dilaporkan di daerah banjir seperti Jakarta dan Tangerang. Bakteri *leptospira* juga banyak berkembang biak di daerah pesisir pasang surut seperti Riau, Jambi dan Kalimantan.

Angka kematian akibat leptospirosis tergolong tinggi, mencapai 5-40%. Infeksi ringan diperkirakan pada 90% kasus. Anak balita, orang lanjut usia dan penderita *immunocompromised* berisiko kematian tinggi. Pada usia di atas 50 tahun, risiko kematiannya bisa mencapai 56%. Pada penderita ikterus yang sudah mengalami kerusakan hati, risiko kematiannya lebih tinggi.

Paparan pekerjaan diperkirakan pada 30-50% kasus. Kelompok berisiko utama adalah para pekerja pertanian, peternakan, penjual binatang, bidang agrikultur, rumah jagal, tukang ledeng, buruh tambang

batubara, militer, tukang susu, dan tukang jahit. Ancaman juga bagi yang mempunyai hobi aktivitas di danau atau sungai, seperti berenang atau *rafting* dan kegiatan yang berhubungan dengan air yang tercemar. Berkemah dan bepergian ke daerah endemik, berkendara roda dua melalui genangan juga menambah risiko.

## PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS

Di Indonesia, penularan paling sering melalui tikus. Air kencing tikus terbawa banjir kemudian masuk ke tubuh manusia melalui permukaan kulit yang terluka, selaput lendir mata dan hidung. Bisa juga melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi urine tikus yang terinfeksi leptospira.

Sejauh ini tikus merupakan reservoir dan sekaligus penyebar utama leptospirosis. Beberapa hewan lain seperti sapi, kambing, domba, kuda, babi, anjing dapat terserang leptospirosis, tetapi potensi menularkan ke manusia tidak sebesar tikus. **Leptospirosis tidak menular langsung dari pasien ke pasien.** Masa inkubasi leptospirosis 2 - 26 hari. Sekali berada di aliran darah, bakteri ini bisa menyebar ke seluruh tubuh dan mengakibatkan gangguan khususnya hati dan ginjal.

Di ginjal kuman akan migrasi ke interstitium, tubulus renal, dan tubular lumen menyebabkan nefritis interstitial dan nekrosis tubular. Gagal ginjal biasanya karena kerusakan tubulus, hipovolemia karena dehidrasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Gangguan hati berupa nekrosis sentrilobular dengan proliferasi sel Kupffer menyebabkan ikterus.

*Leptospira* juga dapat menginvasi otot skeletal menyebabkan edema, vakuolisasi miofibril, dan nekrosis fokal. Gangguan sirkulasi mikro muskular dan peningkatan



permeabilitas kapiler dapat menyebabkan kebocoran cairan dan hipovolemi sirkulasi. Pada kasus berat *disseminated vasculitic syndrome* akan menyebabkan kerusakan endotelium kapiler. Gangguan paru adalah mekanisme sekunder kerusakan alveolar and vaskular interstitial yang mengakibatkan hemoptu. *Leptospira* juga dapat menginvasi akuos humor mata dan menetap dalam beberapa bulan, sering mengakibatkan uveitis kronis dan berulang.

Meskipun komplikasi berat dapat terjadi, lebih sering dijumpai *self limiting disease*. Respon imun sistemik dapat mengeliminasi kuman, tetapi dapat memicu reaksi inflamasi yang dapat mengakibatkan *secondary end-organ injury*.

### MANIFESTASI KLINIS

Infeksi leptospirosis mempunyai manifestasi yang sangat bervariasi dan kadang asimtomatis, sehingga sering terjadi misdiagnosis. Hampir 15-40% penderita terpapar infeksi tidak bergejala tetapi serologis positif. Masa inkubasi 7-12 hari dengan rentang 2-20 hari. Sekitar 90% penderita ikterus ringan, 5-10% ikterus berat yang sering dikenal sebagai penyakit Weil.

Perjalanan penyakit leptospira terdiri dari 2 fase, yaitu fase septisemia dan fase imun. Pada periode peralihan fase selama 1-3 hari kondisi penderita membaik.

**Fase awal** dikenal sebagai fase septisemik atau fase leptospiremik karena bakteri dapat diisolasi dari darah, cairan serebrospinal dan sebagian besar jaringan tubuh. Fase awal sekitar 4-7 hari, ditandai gejala nonspesifik seperti flu dengan beberapa variasinya. Manifestasi klinisnya demam, menggigil, lemah dan nyeri terutama tulang rusuk, punggung dan perut. Gejala lain adalah sakit tenggorokan, batuk, nyeri dada, muntah darah, ruam, nyeri kepala frontal, fotofobia, gangguan mental, dan meningitis. Pemeriksaan fisik sering mendapatkan demam sekitar 40°C disertai takikardi. Subconjunctival suffusion, injeksi faring, splenomegali, hepatomegali, ikterus ringan, *mild jaundice*, kelemahan otot, limfadenopati dan manifestasi kulit berbentuk makular, makulopapular, eritematus, urticari, atau *rash* juga didapatkan pada fase awal penyakit.

**Fase ke dua** sering disebut fase imun atau leptospirurik karena sirkulasi antibodi dapat dideteksi dengan isolasi kuman dari urine; mungkin tidak dapat didapatkan lagi dari darah atau cairan serebrospinalis. Fase ini terjadi pada 0-30 hari akibat respon pertahanan tubuh terhadap infeksi. Gejala

tergantung organ tubuh yang terganggu seperti selaput otak, hati, mata atau ginjal.

Gejala nonspesifik seperti demam dan nyeri otot mungkin lebih ringan dibandingkan fase awal selama 3 hari sampai beberapa minggu. Sekitar 77% penderita mengalami nyeri kepala terus menerus yang tidak responsif dengan analgesik. Gejala ini sering dikaitkan dengan gejala awal meningitis selain delirium. Pada fase yang lebih berat didapatkan gangguan mental berkepanjangan termasuk depresi, kecemasan, psikosis dan demensia.

Manifestasi klinis sesuai organ yang terganggu. Gejala umum berupa adenopati, *rash*, demam, perdarahan, tanda hipovolemia atau syok kardiogenik. Pada pemeriksaan fungsi hati didapatkan ikterus, hepatomegali, tanda koagulopati. Gangguan paru berupa batuk, batuk darah, dispneu, dan distress pernapasan. Manifestasi neurologi berupa palsy saraf kranial, penurunan kesadaran, delirium atau gangguan mental berkepanjangan seperti depresi, kecemasan, iritabel, psikosis, dan dementia. Pada mata terdapat perdarahan subconjunctiva, uveitis, tanda iridosiklitis atau korioretinitis. Gangguan hematologi berupa perdarahan, petekie, purpura, ekimosis dan splenomegali. Kelainan jantung ditandai gagal jantung atau perikarditis.

Meningitis aseptik adalah manifestasi klinis paling penting pada fase anikterik imun. Gejala meningeal terjadi pada 50% penderita. Kelumpuhan saraf kranial, ensefalitis, dan perubahan kesadaran jarang didapatkan. Meningitis bisa terjadi pada beberapa hari awal, biasanya pada minggu pertama dan kedua. Kematian jarang pada kasus anikterik.

Leptospirosis dapat diisolasi dari darah selama 24-48 jam setelah timbul ikterus. Nyeri perut dengan diare dan konstipasi pada sekitar 30%, hepatosplenomegali, mual, muntah dan anoreksia.

Uveitis pada 2-10% kasus dapat terjadi pada awal atau akhir penyakit, bahkan dilaporkan dapat sangat lambat sekitar 1 tahun setelah gejala awal. Iridosiklitis and korioretinitis adalah komplikasi lambat yang akan menetap selama setahun. Gejala pertama timbul 3 minggu hingga 1 bulan setelah paparan. Perdarahan subconjunctiva terjadi pada 92% penderita.

Gejala renal seperti azotemia, pyuria, hematuria, proteinuria dan oliguria tampak pada 50% penderita. Kuman leptospira juga dapat mengenai ginjal. Manifestasi paru terjadi pada 20-70% penderita. Adenopati, *rash*, and nyeri otot juga dapat

timbul.

Sindrom klinis tidak khas untuk serotipe tertentu; tetapi beberapa manifestasi lebih sering tampak pada serotipe tertentu. Misalnya ikterus pada 83% penderita infeksi *L icterohaemorrhagiae* dan 30% pada *L pomona*. *Rash* eritematous pretibial sering pada infeksi *L autumnalis*. Gangguan gastrointestinal pada infeksi *L grippityphosa*. Meningitis aseptik sering pada infeksi *L pomona* atau *L canicola*.

Sindrom Weil adalah bentuk leptospirosis berat ditandai ikterus, disfungsi ginjal, nekrosis hati, disfungsi paru, dan diatesis perdarahan. Kondisi ini terjadi pada akhir fase awal dan meningkat pada fase ke dua, tetapi bisa memburuk setiap waktu. Kriteria penyakit Weil tidak dapat didefinisikan dengan baik. Manifestasi paru meliputi batuk, dispneu, nyeri dada, sputum darah, batuk darah, dan gagal napas. Disfungsi ginjal dikaitkan dengan timbulnya ikterus 4-9 hari setelah gejala awal. Penderita dengan ikterus berat lebih mudah terkena gagal ginjal, perdarahan dan kolap kardiovaskular. Hepatomegali juga didapatkan. Oliguri atau anuri karena nekrosis tubular akut sering terjadi pada minggu ke dua. Dapat terjadi gagal multi-organ, rhabdomyolysis, sindrom gagal napas, hemolisis, splenomegali, gagal jantung kongestif, miokarditis, dan perikarditis. Kasus berat dengan gangguan hepatorenal dan ikterus mengakibatkan mortalitas 20-40%. Mortalitas juga akan meningkat pada lanjut usia.

Dapat ditemukan makular atau *rash* makulopapular, nyeri perut mirip apendisitis akut, pembesaran kelenjar limfoid mirip infeksi mononucleosis. Leptospirosis dicurigai pada penderita *flu-like disease* dengan meningitis aseptik atau mialgia berat.

### Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium digunakan untuk konfirmasi diagnosis dan mengetahui gangguan organ tubuh dan komplikasi yang terjadi.

Urine yang paling baik diperiksa karena kuman leptospira terdapat dalam urine sejak awal penyakit dan akan menetap hingga minggu ke tiga. Cairan tubuh lainnya yang mengandung leptospira adalah darah, cerebrospinal fluid (CSF) tetapi rentang peluang untuk isolasi kuman sangat pendek

Isolasi kuman leptospira dari jaringan lunak atau cairan tubuh penderita adalah standar kriteria baku. Jaringan hati, otot, kulit dan mata adalah sumber identifikasi kuman tetapi isolasi leptospira lebih sulit dan membutuhkan beberapa bulan.



Spesimen serum akut dan serum konvalesen dapat digunakan untuk konfirmasi diagnosis tetapi lambat karena serum akut diambil 1-2 minggu setelah timbul gejala awal dan serum konvalesen diambil 2 minggu setelah itu. Antibodi antileptospira diperiksa menggunakan microscopic agglutination test (MAT).

Titer MAT tunggal 1:800 pada sera atau identifikasi spiroseta pada mikroskopi lapang gelap dikaitkan dengan manifestasi klinis yang khas akan cukup bermakna.

Pemeriksaan *complete blood count* (CBC) sangat penting. Penurunan hemoglobin dapat terjadi pada perdarahan paru dan gastrointestinal. Hitung trombosit untuk mengetahui komponen DIC. *Blood urea nitrogen* dan kreatinin serum dapat meningkat pada anuri atau oliguri tubulointerstitial nefritis pada penyakit Weil.

Peningkatan bilirubin serum dapat terjadi pada obstruksi kapiler di hati. Peningkatan transaminase jarang dan kurang bermakna, biasanya <200 U/L. Waktu koagulasi akan meningkat pada disfungsi hati atau DIC. Serum creatine kinase (MM fraction) sering meningkat pada gangguan muskular.

Analisis CSF bermanfaat hanya untuk eksklusi meningitis bakteri. *Leptospira* dapat diisolasi secara rutin dari CSF, tetapi penemuan ini tidak mengubah tatalaksana penyakit.

Pemeriksaan pencitraan foto polos paru dapat menunjukkan *air space* bilateral. Juga dapat menunjukkan kardiomegali dan edema paru pada miokarditis. Perdarahan

alveolar dan *patchy multiple infiltrate* dapat ditemukan. Ultrasonografi traktus biliar dapat menunjukkan kolesistitis akalkulus.

Perwarnaan *silver staining* dan *immunofluorescence* dapat mengidentifikasi leptospira di hati, limpa, ginjal, CNS dan otot. Selama fase akut pemeriksaan histologi menunjukkan organisme tanpa banyak infiltrat inflamasi.

### DIAGNOSIS BANDING

1. Dengue Fever
2. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome
3. Hepatitis
4. Malaria
5. Meningitis
6. Mononucleosis, influenza
7. Enteric fever
8. Rickettsial disease
9. Encephalitis
10. Primary HIV infection

### TATALAKSANA

Terapi antimikrobal adalah pengobatan utama. Pada infeksi tanpa komplikasi tidak perlu rawat inap. Doksisisiklin oral menurunkan durasi demam. Rawat inap perlu untuk terapi penicillin G intravena. Penelitian terakhir menunjukkan sefalosporin sama efektifnya dengan doksisisiklin dan penisilin pada fase akut. Eritromisin digunakan pada kasus kehamilan yang alergi terhadap penisilin sedangkan amoksisiklin adalah terapi alternatif.

Pada kasus berat dengan gangguan or-

gan dan gagal multiorgan, terapi suportif. Yang paling penting adalah pemantauan cermat perubahan klinis karena kolaps kardiovaskular dan syok dapat cepat dan mendadak. Fungsi ginjal harus dievaluasi cermat; jika gagal ginjal perlu dialisis. Umumnya kerusakan ginjal reversibel jika dapat melewati fase akut. Ventilasi mekanik dan proteksi jalan napas bila terjadi gangguan pernapasan berat. Pamantauan jantung untuk risiko takikardi ventrikel, kontraksi ventrikel prematur, fibrilasi atrial, flutter, dan takikardi.

### PENCEGAHAN

Menghindari atau mengurangi kontak dengan binatang yang berpotensi terpapar air atau lahan tercemar. Orang berisiko tinggi harus memakai sarung tangan, baju dan kacamata pelindung. Higiene sanitasi lingkungan, kontrol binatang pengerat seperti tikus harus diperhatikan secara ketat.

Penggunaan vaksin pada hewan dan manusia masih kontroversial.

Kemoprofilaksis efektif pada manusia risiko tinggi seperti anggota militer atau wisatawan di daerah endemik. Doksisisiklin 250 mg peroral sekali seminggu, efikasinya sangat baik. Tetapi pencegahan tidak dianjurkan untuk jangka panjang.

### KOMPLIKASI DAN PROGNOSIS

Komplikasi tergantung perjalanan penyakit dan pengobatannya. Prognosis penderita dengan infeksi ringan sangat baik tetapi kasus yang lebih berat sering buruk. ■

### Daftar Pustaka

1. Aston JM, Broom JC. *Leptospirosis in Man and Animals*. Edinburgh and London: Livingstone; 1958.
2. Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL et al. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2003 Feb; 41(2): 803-9.
3. Boyer AS, Runyan RB. TGFbeta Type III and TGFbeta Type II receptors have distinct activities during epithelial-mesenchymal cell transformation in the embryonic heart. *Dev Dyn* 2001 Aug; 221(4): 454-9
4. Cacciapuoti B, Ciceroni L, Maffei C. A waterborne outbreak of leptospirosis. *Am J Epidemiol* 1987 Sep; 126(3): 535-45.
5. Carvalho CR, Bethlem EP. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clin Chest Med* 2002 Jun; 23(2): 469-78.
6. CDC. Outbreak of leptospirosis among white-water rafters - Costa Rica occupational infections. *MMWR* 1997; 46(25): 77-578.
7. CDC. From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: outbreak of acute febrile illness among athletes participating in Eco-Challenge-Sabah 2000--Borneo, Malaysia, 2000. *JAMA* 2001 Feb 14; 285(6): 728-30.
8. Chu KM, Rathinam R, Namperumalsamy P. Identification of *Leptospira* species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in south India. *J Infect Dis* 1998 May; 177(5): 1314-21.
9. Cohen R, LaDou J(eds). *Occupational Infections*. In: *Occupational Environmental Medicine*. Connecticut: Appleton & Lange; 1997.
10. Cole DJ, Hill VR, Humenik FJ. Health, safety, and environmental concerns of farm animal waste. *Occup Med* 1999 Apr-Jun; 14(2): 423-48.
11. Corwin A, Ryan A, Bloys W. A waterborne outbreak of leptospirosis among United States military personnel in Okinawa, Japan. *Int J Epidemiol* 1990 Sep; 19(3): 743-8.
12. De Serres G, Levesque B, Higgins R. Need for vaccination of sewer workers against leptospirosis and hepatitis A. *Occup Environ Med* 1995 Aug; 52(8): 505-7.
13. Doudier B, Garcia S, Quennee V. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect* 2006 Apr; 12(4): 299-300.
14. Edwards GA, Domm BM. Human leptospirosis. *Medicine (Baltimore)* 1960 Feb; 39: 117-56.
15. Faine S. In: *Leptospira and Leptospirosis*. Boca Raton: CRC Press Inc; 1994.
16. Farrar WE, Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Leptospira species (leptospirosis)*. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995: 2137-41.
17. Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975 Mar; 5(4): 413-67.
18. Freedman DO, Woodall J. Emerging infectious diseases and risk to the traveler. *Med Clin North Am* 1999 Jul; 83(4): 865-83, v.
19. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995 Jul; 21(1): 1-6; quiz 7-8.
20. Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibiotics for preventing leptospirosis. *Cochrane database of systematic reviews*. The Cochrane Library 2004; 2.
21. Im JG, Yeon KM, Han MC et al. Leptospirosis of the lung: radiographic findings in 58 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1989 May; 152(5): 955-9.
22. Inada R, Ido Y et al. Etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease. *J Exp Med* 1916; 23: 377-402.
23. Kaufman AF, Wenger JD, Last JM, Wallace RB, eds. *Leptospirosis*. In: *Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine*. 13th ed. Norwalk, Connecticut; 1992: 264-265.

untuk lebih lengkapnya daftar pustaka ada pada redaksi