



PEMERIKSAAN LABORATORIUM UNTUK DIAGNOSIS LEPTOSPIROSIS

LABORATORY TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF LEPTOSPIROSIS

Debie Anggraini^{1*}

¹Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Baiturrahmah University, Padang, Indonesia.

*Email : debieanggraini@unbrah.ac.id

ABSTRAK

Leptospirosis merupakan penyakit zoonotik dengan sumber penularan utama pada manusia berasal dari tikus, anjing, sapi, dan babi. *Leptospira icterohemorrhagiae* merupakan serovar *Leptospira* yang menginfeksi tikus. *Leptospira* hidup dalam ginjal/saluran kemih binatang tersebut tanpa menimbulkan penyakit dan secara terus menerus ikut mengalir dalam urine. Pemeriksaan *Leptospira* dilakukan dengan menggunakan mikroskop fase kontras atau lapangan gelap. *Leptospira* membutuhkan media dan kondisi yang khusus untuk tumbuh serta kulturnya membutuhkan waktu yang lama. Pemeriksaan serologi menjadi dasar utama dalam diagnosis leptospirosis. Metode rujukan pemeriksaan serologi untuk leptospirosis adalah *microscopic agglutination test* (MAT).

ABSTRACT

Leptospirosis is a zoonotic disease with the main source of transmission in humans from rats, dogs, cattle, and pigs. Leptospira icterohemorrhagiae is a Leptospira serovar that infects rats. Leptospira live in the kidneys/urinary tract of these animals without causing disease and continuously flowing in the urine. Leptospira examination was carried out using a phase contrast microscope or dark field. Leptospira requires special media and conditions to grow and its culture takes a long time. Serological examination is the main basis in the diagnosis of leptospirosis. The reference method of serological examination for leptospirosis is the microscopic agglutination test (MAT).

PENDAHULUAN

Leptospirosis merupakan penyakit yang disebabkan mikroorganisme *spirochaeta* genus *Leptospira* (Brooks *et al.*, 2010). Penyakit ini pertama kali dikemukakan oleh Weil pada tahun 1886 (Vijayachari, Sugunan, & Shriram, 2008). Leptospirosis banyak ditemukan di daerah tropis terutama negara berkembang di antaranya kawasan Asia Tenggara, Amerika Latin, Karibia, meningkat jika terjadi epidemi. Tingkat mortalitas leptospirosis berkisar 5%-10% (Cosson *et al.*, 2014). Penyakit ini bersifat musiman dan insiden tertinggi di daerah tropis terjadi selama musim hujan (Vijayachari *et al.*, 2008).

Leptospirosis banyak mengenai masyarakat dengan sosial ekonomi rendah dan sanitasi yang kurang (WHO, 2009). Insiden di negara maju biasanya berhubungan dengan olahraga air di alam (*outdoor*) (Bharti *et al.*, 2003). Infeksi *Leptospira* juga sering ditemukan pada pekerjaan tertentu seperti petani, petugas kebersihan, dokter hewan, dan petugas di kebun binatang (Hochedez *et al.*, 2015)

Morfologi dan Klasifikasi

Ciri khas mikroorganisme ini adalah berbentuk spiral, tipis, sangat motil dengan panjang 6-20 μm dan lebar 0,1-0,2 μm . *Leptospira* memiliki ujung seperti kait dan selalu berputar mengelilingi aksis

longitudinalnya. Bakteri tersebut sulit dilihat dengan mikroskop cahaya, sulit diwarnai dan sulit dikultur. Pemeriksaan *Leptospira* dilakukan dengan menggunakan mikroskop fase kontras atau lapangan gelap (M Bhatia, Umamathy, & Navaneeth, 2015). *Leptospira* membutuhkan media dan kondisi yang khusus untuk tumbuh

serta kulturnya membutuhkan waktu yang lama (berminggu-minggu) (Shivakumar & Krishnakumar, 2006).

Morfologi leptospira dapat ditemukan di dalam sampel urine yang dapat terlihat pada **Gambar 2.1**



Gambar 2.1 *Leptospira* dalam Sampel Urine

Dari gambar 2.1 di atas dapat terlihat morfologi leptospira pada pasien leptospirosis.

Transmisi

Leptospirosis merupakan penyakit zoonotik dengan sumber penularan utama pada manusia berasal dari tikus, anjing, sapi, dan babi. *Leptospira icterohemorrhagiae* merupakan serovar *Leptospira* yang menginfeksi tikus. *Leptospira* hidup dalam ginjal/saluran kemih binatang tersebut tanpa menimbulkan penyakit dan secara terus menerus ikut mengalir dalam urine (Infect, Panaphut, Domrongkitchaiporn, & Thinkamrop, 2002).

Penularan dapat terjadi melalui dua cara yaitu langsung dan tidak langsung. Cara langsung terjadi melalui kontak dengan urine terinfeksi sedangkan cara tidak langsung melalui kontak dengan tanah/air/lingkungan yang terkontaminasi urine terinfeksi. Infeksi terjadi melalui mukosa atau luka pada kulit. Penularan dari manusia ke manusia tidak pernah terjadi (Shivakumar & Krishnakumar, 2006) (Hochedez et al., 2015)

Patogenesis

Leptospira masuk ke dalam tubuh melalui mukosa (biasanya konjungtiva dan mulut) atau kulit yang rusak (Yilmaz et al., 2015). Adhesi *Leptospira* ke jaringan pejamu merupakan faktor awal yang penting dalam proses infeksi. Sejumlah faktor virulensi yang berperan di antaranya adalah lipopolisakarida (LPS), hemolisin, *outer membran protein* (OMP), dan protein permukaan lainnya termasuk molekul adhesi (Aktories et al., 2012, (Mohit Bhatia & Umamathy, 2015).

Leptospira dapat bertahan terhadap sistem imun bawaan, masuk ke dalam aliran darah, berproliferasi, dan menyebar ke seluruh tubuh (Desai et al., 2009). *Leptospira* menyebabkan rusaknya lapisan endotel kapiler pada sejumlah organ. Organ yang sering diinfeksi *Leptospira* adalah ginjal, hati, otot, dan pembuluh darah. *Leptospira* dapat masuk ke dalam *liquor cerebrospinal* (LCS) dan ruang anterior mata. Kelainan jantung juga ditemukan pada infeksi *Leptospira* (Hochedez et al., 2015). Masa inkubasi bervariasi antara 5-14 hari.



Respons imun terhadap *Leptospira* terutama berasal dari respons imun humoral dengan membentuk antibodi. Pembentukan antibodi menyebabkan *Leptospira* menghilang dari sirkulasi tetapi tetap bertahan pada sejumlah organ di antaranya hepar, paru, jantung, ginjal, dan otak (Infect et al., 2002).

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis leptospirosis tergantung pada strain *Leptospira* yang menginfeksi, jumlah bakteri yang masuk, dan status imun pejamu. Manifestasi klinis leptospirosis umumnya dibagi menjadi dua yaitu leptospirosis anikterik dan sindrom Weil. Leptospirosis anikterik merupakan bentuk leptospirosis yang ringan dan paling sering terjadi. Leptospirosis anikterik dapat sembuh sendiri. Leptospirosis anikterik dibagi dalam dua fase yaitu fase septikemia dan fase imun (Ministry Of Health Malaysia, 2011)(Shivakumar & Krishnakumar, 2006).

Gejala pada fase septikemia yaitu demam mendadak, menggigil, sakit kepala, mialgia, ruam kulit, mual, muntah, *conjunctival suffusion*, dan lemah. Demam dapat mencapai 40°C dan bersifat remiten. Nyeri otot biasanya dirasakan pada otot betis, abdomen, dan paraspinal. *Leptospira* akan ditemukan dalam darah, cairan LCS, dan jaringan. Fase septikemia berlangsung 3-9 hari kemudian berlanjut dengan fase imun (Dutta & Christopher, 2005; Levett, 2006; Zein, 2009).

Infeksi *Leptospira* fase imun ditandai dengan munculnya antibodi IgM dalam serum dan *Leptospira* dieliminasi dari tubuh kecuali pada ginjal, mata, dan otak yang bertahan lebih lama (mingguan sampai bulanan). *Leptospira* yang terdapat pada ginjal akan keluar melalui urin (leptospiuria). Pasien akan mengalami demam dan gejala konstitusional lainnya. Komplikasi yang muncul pada fase ini antara lain meningitis, uveitis, dan pneumonia (Duta & Christopher, 2005; Levett, 2006; Zein, 2009).

Leptospirosis ikterik (sindrom Weil) biasanya disebabkan *L. icterohaemorrhagiae*. Manifestasi klinis utama sindrom Weil yaitu demam tinggi dan ikterik. Sejumlah kelainan

organ ditemukan pada keadaan ini berupa disfungsi renal, paru, jantung, perdarahan, hepatomegali dan *multi organ failure* (MOF) (Dutta & Christopher, 2005; CDC, 2015).

DIAGNOSIS

Diagnosis leptospirosis ditegakkan berdasarkan adanya manifestasi klinis yang muncul seperti demam mendadak, menggigil, sakit kepala, mialgia, ruam kulit, mual, muntah, *conjunctival suffusion*, dan lemah. Sejumlah gejala tersebut memiliki banyak kesamaan dengan penyakit lain sehingga pemeriksaan penunjang memegang peranan penting (Ryan & Ray, 2004; Levett, 2006).

Kelainan pemeriksaan hematologi yang ditemukan di antaranya leukositosis dengan neutrofilia, anemia ringan dan jumlah trombosit biasanya menurun. Koagulasi intravaskular diseminata dapat ditemukan pada kasus yang berat. Kadar enzim serum *glutamic oxaloacetic transferase* (SGOT), *serum glutamic piruvic transferase* (SGPT), ALP, GGT akan meningkat tetapi peningkatan kadar SGOT/SGPT hanya ringan/ sedang dan tidak setinggi pada hepatitis akut. *Creatinine phosphokinase* meningkat disebabkan gangguan pada otot. Kelainan pada ginjal akan menyebabkan peningkatan ureum, kreatinin dan pada urinalisis ditemukan proteinuria, piuria, hematuria, dan silinder. Pemeriksaan LCS menunjukkan kadar protein yang meningkat sampai 300 mg/dL, tetapi kadar glukosanya normal. Kelainan foto rontgen yang ditemukan pada pasien leptospirosis adalah edema pulmonal, pneumonitis difus, dan efusi pleura (Dutta & Christopher, 2005; Zein, 2009; Vinetz, 2012).

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis Leptospirosis di antaranya:

2.a.1 Mikroskopis

Spesimen dari darah, urin dan cairan LCS dapat diperiksa langsung dengan mikroskop lapangan gelap atau pewarnaan negatif (burry), tetapi sensitivitas dan spesifitasnya rendah karena adanya artefak

yang mengganggu pembacaan (Levett, 2006; Vinetz, 2012).

2.a.2 Kultur

Leptospira dapat dikultur dari spesimen darah atau urine pada media yang mengandung serum/albumin. Kultur membutuhkan waktu yang lama (2-4 minggu) sehingga sulit diterapkan dalam penatalaksanaan pasien (Levett, 2006; Vinetz, 2012).

2.a.3 Serologi

Pemeriksaan serologi menjadi dasar utama dalam diagnosis leptospirosis. Metode rujukan pemeriksaan serologi untuk leptospirosis adalah *microscopic agglutination test* (MAT). Serum pasien ditambahkan suspensi antigen kemudian campuran tersebut diinkubasi dan dinilai aglutinasi menggunakan mikroskop lapangan gelap serta ditentukan titernya. Pemeriksaan MAT dilakukan pada serum berpasangan dengan perbedaan minimal selama 3 hari. Hasil pemeriksaan dinyatakan positif jika terdapat peningkatan empat kali lipat atau lebih pada serum berpasangan. Pemeriksaan serologi lainnya adalah *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), fiksasi komplemen, aglutinasi slide, hemaglutinasi indirek, dan *lateral flow* (Levett, 2006;

Vinetz, 2012). Pemeriksaan IgM ELISA berguna untuk diagnosis awal leptospirosis saat manifestasi klinis masih belum jelas (Dutta & Christopher, 2005)

2.a.4 Polymerase chain reaction (PCR)

Polymerase chain reaction mampu mendeteksi DNA leptospira dalam darah, urine, cairan LCS, dan humor aqueous (Dutta & Christopher, 2005).

Pedoman World Health Organization (WHO) menganjurkan penggunaan kriteria Faine untuk diagnosis Leptospirosis. Kriteria Faine menggunakan data klinis (A), epidemiologi (B) dan laboratorium (C) untuk diagnosis leptospirosis. Shivakumar *et al* menyarankan modifikasi kriteria Faine dengan memasukkan kriteria lokal (musim hujan) dan pemeriksaan serologi yang baru ke dalam skor total (Tabel 1).

Menurut Dutta & Christopher, 2005 diagnosis leptospirosis ditegakkan berdasarkan salah satu dari kriteria berikut :

✚ Jumlah skor data A dan B : ≥ 26 (sebelum hari ke-5 sakit).

✚ Jumlah skor data A, B dan C : ≥ 25

Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 2.1 berikut,

Tabel 2.1 Kriteria Faine dan Modifikasinya untuk Diagnosis Leptospirosis

Kriteria Faine		Modifikasi Kriteria Faine	
	Skor		Skor
A.Data klinis		A.Data klinis	
Nyeri kepala	2	Nyeri kepala	2
Demam	2	Demam	2
Jika demam, suhu $\geq 39^{\circ}\text{C}$	2	Jika demam, suhu $\geq 39^{\circ}\text{C}$	2
<i>Conjunctival suffusion</i> (bilateral)	4	<i>Conjunctival suffusion</i> (bilateral)	4
<i>Meningism</i>	4	<i>Meningism</i>	4
Nyeri otot (terutama otot betis)	4	Nyeri otot (terutama otot betis)	4
<i>Conjunctival suffusion</i> + <i>meningism</i> + nyeri otot	10	<i>Conjunctival suffusion</i> + <i>meningism</i> + nyeri otot	10



Ikterik	1	Ikterik	1
Albuminuria atau retensi nitrogen	2	Albuminuria atau retensi nitrogen	2
B.Faktor Epidemiologi Kontak dengan hewan atau kontak dengan air terkontaminasi	10	B.Faktor Epidemiologi Hujan	5
		Kontak dengan lingkungan terkontaminasi	4
		Kontak dengan hewan	1
<hr/>		<hr/>	
C.Pemeriksaan laboratorium dan mikrobiologi		C.Pemeriksaan laboratorium dan mikrobiologi	
Isolasi <i>Leptospira</i> (diagnosis pasti)			
Serologi positif (MAT)		Serologi positif	
Leptospirosis endemik			
<i>Single positive low titre</i>	2	ELISA IgM positif	15
<i>Single positive high titre</i>	10	SAT positif	15
Leptospirosis non-endemik			
<i>Single positive low titre</i>	5	MAT <i>single high titre</i>	15
<i>Single positive high titre</i>	15	MAT <i>rising titre</i> (serum berpasangan)	25
Titer meningkat (serum berpasangan)	25		

(Dutta & Christopher, 2005)

Terapi

Obat pilihan untuk leptospirosis berat adalah penisilin IV dengan dosis 6 juta unit perhari selama 10-14 hari. Amoksisilin dan eritromisin juga efektif untuk

leptospirosis berat. Doksisisiklin efektif untuk leptospirosis ringan dengan dosis 2x100 mg selama 7 hari. Pasien harus diperhatikan munculnya gagal ginjal akut dan dilakukan hemodialisis jika diperlukan. Pasien dengan MOF harus diobservasi di *intensive care unit*



(ICU) (Ryan & Ray, 2004; Duta & Christopher, 2005; Vinetz, 2012).

KESIMPULAN

Pemeriksaan *Leptospira* dilakukan dengan menggunakan mikroskop fase kontras atau lapangan gelap. *Leptospira* membutuhkan media dan kondisi yang khusus untuk tumbuh serta kulturnya membutuhkan waktu yang lama. Pemeriksaan serologi menjadi dasar utama dalam diagnosis leptospirosis. Metode rujukan pemeriksaan serologi untuk leptospirosis adalah *microscopic agglutination test* (MAT).

DAFTAR PUSTAKA

- Aktories, K., Fakultät, M., Pharmakologie, K., Albert-, A. I., Freiburg, L., & Cooper, M. D. (2012). Current Topics in Microbiology and Immunology Series Editors, 386.
- Bharti, A. R., Nally, J. E., Ricaldi, J. N., Matthias, M. A., Diaz, M. M., Lovett, M. A., ... Vinetz, J. M. (2003). Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance. *Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00830-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00830-2)
- Bhatia, M., & Umapathy, B. L. (2015). Deciphering leptospirosis-a diagnostic mystery: an insight. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 4(3), 693. <https://doi.org/10.5958/2319-5886.2015.00132.0>
- Bhatia, M., Umapathy, B., & Navaneeth, B. (2015). An evaluation of dark field microscopy, culture and commercial serological kits in the diagnosis of leptospirosis. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 33(3), 416. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.158570>
- Cosson, J. F., Picardeau, M., Mielcarek, M., Tatard, C., Chaval, Y., Suputtamongkol, Y., ... Morand, S. (2014). Epidemiology of *Leptospira* Transmitted by Rodents in Southeast Asia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002902>
- Desai, S., van Treeck, U., Lierz, M., Espelage, W., Zota, L., Sarbu, A., ... Jansen, A. (2009). Resurgence of field fever in a temperate country: an epidemic of leptospirosis among seasonal strawberry harvesters in Germany in 2007. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(6), 691-697. <https://doi.org/10.1086/597036>
- Dutta TK & Christopher M, 2005, Leptospirosis-An Overview, JAPI, 53: 545-51.
- Hochedez, P., Theodose, R., Olive, C., Bourhy, P., Hurtrel, G., Vignier, N., ... Cabié, A. (2015). Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010-2013. *Emerging Infectious Diseases*, 21(12), 2221-2224. <https://doi.org/10.3201/eid2112.141099>
- Infect, I. J., Panaphut, T., Domrongkitchaiporn, S., & Thinkamrop, B. (2002). Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *International Journal of Infectious Diseases*, 6(1), 52-59. [https://doi.org/10.1016/S1201-9712\(02\)90137-2](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(02)90137-2)
- Levett DN, 2006, *Leptospira* spp in Principles and Practice of Clinical Bacteriology, Second Edition, Editor: Coillespie SH, Hawkey PM, USA: John Wiley & Sons, pp: 463-9.
- Ministry Of Health Malaysia. (2011). *Guidelines for the Diagnosis, Management, Prevention and Control of Leptospirosis in Malaysia*. (K. Verasahib, Ed.) (1st ed.). malaysia: DISEASE CONTROL DIVISION DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH MINISTRY OF HEALTH MALAYSIA. Retrieved from http://www.moh.gov.my/images/gallery/GarisPanduan/GL_Leptospirosis_2011.pdf
- Shivakumar, S., & Krishnakumar, B. (2006).



- Diagnosis of Leptospirosis - Role of MAT. *Journal of Association of Physicians of India*, 54(APR.), 338–339.
- Vijayachari, P., Sugunan, A. P., & Shiram, A. N. (2008). Leptospirosis: An emerging global public health problem. *Journal of Biosciences*, 33(4), 557–569. <https://doi.org/10.1007/s12038-008-0074-z>
- Vinetz JM, 2012, Leptospirosis in Infectious Diseases, Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, Editor: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, USA: Mc-GrawHill, 1392-6.
- WHO. (2009). Leptospirosis situation in the WHO South-East Asia Region. *World Health Organization Regional Office for South-East Asia*, 1–7.
- Yilmaz, H., Turhan, V., Yasar, K. K., Hatipoglu, M., Sunbul, M., & Leblebicioglu, H. (2015). Characteristics of leptospirosis with systemic inflammatory response syndrome: a multicenter study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 14, 54. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0117-x>
- Zein U, 2009, Leptospirosis dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V, Editor: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI.