

Hubungan Kadar Kreatinin dan Leukosit terhadap Tingkat Kematian Pasien Leptospirosis

Virgil Zelindrah

Iin Novita Nurhidayati

Mahmuda

Devi Usdiana Rosyidah

Erika Diana Risanti

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara kadar kreatinin dan jumlah leukosit dengan tingkat kematian pada pasien leptospirosis. Metode yang digunakan yaitu penelitian Observasional analitik dengan pendekatan Cross-sectional melibatkan pengumpulan data medis pasien yang terdiagnosis dengan leptospirosis dan analisis statistik untuk mengevaluasi korelasi antara kedua faktor tersebut dengan tingkat kematian. Sampel penelitian ini merupakan pasien dewasa leptospirosis berusia > 18 tahun di RS PKU Muhammadiyah, RSUD Dr. Sayidiman Magetan, dan RSUD Kartini Karanganyar. Hasil penelitian menunjukkan Terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kadar AL (leukosit) dengan kematian pada pasien leptospirosis. Terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kreatinin dengan kematian pada pasien leptospirosis. Terdapat hubungan yang tidak bermakna antara kadar AL (lukosit) dan kreatinin pada pasien kematian pada pasien leptospirosis.

PENDAHULUAN

Leptospirosis adalah salah satu kategori penyakit yang berasal dari hewan (zoonosis). Salah satu penyebabnya adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen dari genus leptospira memiliki bentuk spiral bisa ditularkan dari hewan ke manusia. Infeksi leptospira bisa dikarenakan oleh kontak dengan tanah atau air yang sudah tercemar dengan cairan tubuh atau urin hewan lain yang sudah tercemar bakteri leptospira. Leptospira bermigrasi melalui selaput lendir atau kulit yang rusak (Samekto et al., 2019). Penularan leptospirosis bisa diakibatkan karena kontak langsung hewan yang terinfeksi leptospira dengan manusia atau tidak kontak langsung dengan genangan air yang tercemar urin yang terkontaminasi leptospira, sehingga bakteri tersebut dapat masuk ke dalam tubuh melalui selaput lendir (Aziz & Suwandi, 2019).

Leptospira dapat menular ke setidaknya 160 spesies mamalia, termasuk sapi, sapi, rakun, anjing, babi, tikus, dan mamalia lainnya. Kambing dan sapi adalah hewan peliharaan yang paling rentan terinfeksi bakteri ini, tetapi setiap hewan dapat terkena infeksi leptospira dari spesies yang berbeda. Reservoir utama tempat mikroba menular tumbuh dan berkembang biak adalah hewan pengerat yaitu hewan tikus yang paling umum di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, terdapat 100 hingga 200 kasus yang teridentifikasi setiap tahunnya. Insiden leptospirosis di daerah tropis hampir 10 kali lipat dari iklim yang lebih sedang (Ningsih & Wahid, 2022). Frekuensi di daerah tropis sekitar sepuluh kali lebih tinggi daripada di daerah beriklim sedang. Meski bebannya berat, leptospirosis tetap menjadi penyakit yang sangat terabaikan (Klement-Frutos et al., 2020).

Menurut World Health Organization (WHO) untuk leptospirosis memperkirakan ada 1,03 juta kasus dan 58.900 kematian di seluruh dunia setiap tahun. Sedangkan menurut WHO untuk Indonesia,

pada tahun 2019, Indonesia telah melaporkan 920 kasus leptospirosis dengan kematian akibat penyakit ini sebanyak 112 kematian. Kasus ini dilaporkan dari sembilan provinsi Banten, DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, Daerah Istimewa Yogyakarta, Jawa Timur, Maluku, Sulawesi Selatan, dan Kalimantan Utara. Namun, jumlah yang dilaporkan ini sangat kecil karena morbiditas leptospirosis tahunan di Indonesia baru-baru ini diperkirakan sebesar 39,2 kasus per 100.000 orang (Widjajanti, 2020). Namun, jumlah yang dilaporkan ini sangat kecil mengingat kejadian di Indonesia morbiditas tahunan leptospirosis populasi baru-baru ini diperkirakan sebesar 39,2 per 100.000 orang (Porusia et al., 2021).

Pada kasus leptospirosis untuk derajat ringan dapat ditemukan tanpa gejala klinis dan gejala klinis bisa ditemukan yang mana umumnya bisa membaik selama 4-5 hari atau bisa ke fase selanjutnya (Purwoko et al., 2022). Pada fase imun, dapat ditandai dengan adanya antibodi IgM yang muncul dalam darah dan organisme diekskresikan dalam urin. Pada kondisi tertentu dengan tingkat keterlibatan organ dan virulensi organisme, fase ini dapat menyebabkan manifestasi yang berat, hal ini bisa disebabkan karena peradangan otak, spinal, saraf mata, nyeri perut kanan atas atau saraf lainnya, bahkan pada separuh kecil kasus bisa mengakibatkan komplikasi pada jantung, paru, ginjal tergantung organ tubuh yang terlibat (Rajapakse, 2022). Leptospirosis salah satu penyakit beban tinggi disebabkan manifestasinya yang berakibat buruk dan mengancam jiwa. Penyebab kematian tertinggi karena kasus leptospirosis di daerah endemik disebabkan karena adanya cedera ginjal akut dan sindrom perdarahan paru. Pada kasus leptospirosis untuk penyebab tersering biasanya disebabkan oleh cedera ginjal akut didapatkan lebih dari 70% dan sindroma perdarahan paru lebih dari 10% (Kuntari & Suryani, 2022).

Studi oleh Depo dan Kusananto (2018) menemukan hubungan signifikan antara kadar leukosit terhadap tingkat kematian pasien leptospirosis. Kadar leukosit yang tinggi dan tidak terkontrol dapat menyebabkan gejala klinis yang bervariasi bahkan ditemukan juga pada pasien yang meninggal pada penderita leptospirosis. Kemudian, leukopenia adalah temuan jarang yang terjadi pada pasien leptospirosis (De Silva et al., 2014).

Studi oleh Amin (2018) menemukan adanya hubungan antara kadar kreatinin dengan tingkat kematian pasien leptospirosis. Temuan ini sejalan dengan Penelitian oleh Al Hariri (2019) yang menyatakan bahwa peningkatan kadar kreatinin yang melebihi batas normal menandakan adanya keterlibatan organ ginjal sehingga dapat menyebabkan klinis salah satunya gagal ginjal akut. Kadar kreatinin yang meningkat ditemukan juga pada pasien meninggal karena gagal ginjal pada pasien leptospirosis (Ghasemian et al., 2016).

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, dilakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar kreatinin dan leukosit terhadap tingkat kematian pada pasien leptospirosis sebagai pengetahuan tambahan mengenai faktor-faktor risiko yang mempengaruhi tingkat kematian pada pasien leptospirosis. Penelitian ini memberikan pembaruan dari penelitian sebelumnya dengan memperhatikan kriteria fae, SGOT, SGPT, serta kadar total bilirubin dalam analisis.

METODE

Penelitian ini menggunakan penelitian multi-center dengan korelasi yang bertujuan untuk melihat adanya hubungan kadar kreatinin dan leukosit terhadap tingkat kematian pada pasien leptospirosis dengan menggunakan jenis penelitian Observasional analitik dengan pendekatan Cross-sectional, yaitu penelitian yang menekankan waktu pengukuran/observasi data variabel bebas dan variabel terikat hanya satu kali pada waktu. Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah, RSUD Dr. Sayidiman Magetan, dan RSUD Kartini Karanganyar pada tanggal 18 Juni dan 10 September 2023.

Populasi target dari penelitian ini yaitu semua pasien dewasa leptospirosis berusia > 18 tahun di RS PKU Muhammadiyah, RSUD Dr. Sayidiman Magetan, dan RSUD Kartini Karanganyar. Sementara, Sampel penelitian ini adalah semua pasien leptospirosis di RS PKU Muhammadiyah, RSUD Dr. Sayidiman Magetan, dan RSUD Kartini Karanganyar yang memenuhi kriteria inklusi dan

eksklusi. Teknik pemilihan sampel dilakukan dengan metode total sampling dengan jumlah 80 orang.

HASIL

Penelitian telah dilaksanakan dengan mengambil data rekam medis di RS. PKU Muhammadiyah, RS Karanganyar, dan RS. Magetan. Populasi yang menjadi fokus penelitian ini adalah semua pasien leptospirosis dengan kasus probable. Sampel penelitian terdiri dari semua pasien leptospirosis yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan metode total sampling, sehingga jumlah sampel yang terpilih sebanyak 80 orang. Berdasarkan hasil analisis, profil dari 80 sampel pada penelitian ini dapat dijelaskan sebagai berikut:

Variabel	N	mean±std.dev	Frequency	Percentage	P
Umur	(n=80)	56.33 ± 14.052			0.936
Kategori Umur					
(12-25 tahun)			1	1.3	0.936
(26-45 tahun)			18	22.5	
(46-65 tahun)			41	51.2	
(> 65 tahun)			20	25	
Gender					
Laki-laki			69	86.3	0.915
Perempuan			11	13.8	
Faine Skor	(n=61)	27.13 ± 1.384			0.001
Kategori Faine					
25-30			59	73.8	0.001
31-35			2	2.5	
36-40			-	-	
> 40			-	-	
Darah Rutin					
Hb	(n=78)	12.736 ± 2.146			0.015
Hct	(n=78)	36.983 ± 6.273			0.112
AL	(n=78)	11.213 ± 4.901			0.197
AT	(n=78)	140.857 ± 121.605			0.492
Fungsi Ginjal					
Kreatinin	(n=78)	2.666 ± 1.801			0.355
Ureum	(n=78)	83.870 ± 65.316			0.054
SGOT	(n=78)	76.070 ± 85.450			0.041
SGPT	(n=78)	62.860 ± 52.134			0.827
Bilirubin					
Direct	(n=18)	3.019 ± 5.510			0.449
Indirect	(n=18)	1.399 ± 1.890			0.408
Kematian					
Meninggal			7	8.8	
Membaik			70	87.5	

Table 1. Deskripsi Sampel Penelitian

Berdasarkan Tabel 1, ditemukan bahwa pasien terbagi menjadi beberapa golongan umur dari usia 12-25 tahun hingga lebih dari 65 tahun dengan rata-rata usia pasien leptospirosis penelitian ini sebesar 56.33 ± 14.052 , dan sebagian besar berusia antara usia 41-65 sebanyak 41 (51,2%). Jenis kelamin sebagian besar laki-laki sebanyak 69 (86,3%).

Kriteria faine merupakan manifestasi klinis leptospirosis yang didiagnosis berdasarkan gejala,

epidemiologi, dan parameter laboratorium. Hasil pengujian dari data rekam medis didapatkan hasil sebesar 27.13 ± 1.384 yang berada pada kriteria dengan penegakkan diagnosis dipastikan terinfeksi bakteri leptospira.sp.

Hasil pemeriksaan dari darah rutin dalam rekam medis untuk hemoglobin sebesar 12.736 ± 2.146 hematokrit 36.983 ± 6.273 , leukosit 11.213 ± 4.901 , dan trombosit sebesar 140.857 ± 121.605 . Leukosit pasien leptospirosis sampel penelitian umumnya tinggi dengan rata-rata $12.736 \pm 2.146 \times 10^6/\mu\text{L}$. Diagnosis fungsi ginjal dalam kadar kreatinin dan ureum yang meningkat ditemukan pada pasien meninggal karena gagal ginjal pada pasien leptospirosis, berdasarkan data rekam medis hasil pengolahan data didapatkan rata-rata 2.666 ± 1.801 . Pengukuran diagnosis ginjal pada enzim SGOT/SGPT sebesar $76,070 \pm 85.450/62.860 \pm 52.134$, besaran ini menunjukkan terjadinya penurunan fungsi hati.

Variabel		Kematian						Sig.	Odd Ratio (OR)
		Meninggal		Membaik		Total			
		N	%	N	%	N	%		
AL (Leucocyte)	Normal	0	0	10	13,3%	10	100,0%	0,351	-
	Meningkat	7	10,8%	58	89,2%	65	100,0%		
	Total	7	9,3%	68	90,7%	75	100,0%		
Kreatinin	Normal	0	0	14	100,0%	14	100,0%	0,276	-
	Meningkat	6	9,8%	55	90,2%	61	100,0%		
	Total	6	8,0%	69	92,0%	75	100,0%		

Table 2. Analisis Hubungan antara Leukosit dan Kreatinin dengan Kematian pada Pasien Leptospirosis

Berdasarkan analisis tentang kadar AL (Leukosit) dan Kreatinin tabel 4.2, ditemukan bahwa nilai Sig. (2-tailed) dari uji Chi-Square adalah $p = 0,351$ pada leukosit, dan $0,276$ pada kreatinin $0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa nilai Sig. (2-tailed) yang diperoleh dalam uji Chi-Square lebih besar dari $0,05$ ($p > 0,05$), yang mengindikasikan adanya hubungan yang tidak bermakna antara kadar AL (leukosit) dan kreatinin dengan kematian pada pasien leptospirosis. Hasil analisis menunjukkan bahwa kondisi yang paling banyak adalah pada pasien leptospirosis dengan kadar leukosit yang meningkat tetapi kondisi pasien yang membaik dan pada kadar kreatinin yang meningkat tetapi pada kondisi pasien yang membaik juga. Hasil penelitian Zhu et al., (2021) menemukan bahwa jumlah leukosit yang tinggi saat masuk rumah sakit berkorelasi signifikan dengan kematian pada pasien COVID-19. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah leukosit lebih tinggi dari $6,16 \times 10^9/\text{L}$ memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan jumlah leukosit lebih rendah. Studi tersebut juga menemukan bahwa jumlah leukosit yang tinggi dikaitkan dengan faktor risiko lain, seperti usia yang lebih tua, penyakit penyerta, dan disfungsi organ. Studi tersebut menyimpulkan bahwa jumlah leukosit yang tinggi harus mendapat perhatian lebih dalam pengobatan COVID-19.

PEMBAHASAN

Karakteristik Demografi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan leptospirosis dari pengumpulan data sebanyak 80 orang terdapat 7 pasien meninggal, 70 membaik, dan tiga (3) tidak teridentifikasi. Penyebab pasien dengan leptospirosis yang tercatat dalam rekam medis dari ketiga rumah sakit ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor dalam penularannya. Tikus dapat menjadi salah satu penyebab leptospira masuk ke tubuh manusia melalui kontak kulit yang tidak intak atau membran mukosa dengan cairan reproduktif yang infeksius atau urin, atau dengan air atau tanah yang telah terkontaminasi dengan cairan tersebut (Sucipto et al., 2017).

Riwayat paparan infeksi leptospira, seperti berkebun, menjadi dasar diagnosis penyakit ini. Infeksi

leptospira yang disebabkan oleh gigitan tikus atau hewan lain jarang terjadi, tetapi pasien mungkin terkontaminasi urin hewan melalui paparan kulit atau mukosa hewan. Pemeriksaan laboratorium, seperti penemuan organisme pada isolat kultur, diidentifikasi dengan asam nukleat atau antigen pada cairan tubuh atau imunohistokimia jaringan, atau pemeriksaan mikroaglutinasi (mikroaglutinasi/MAT), adalah semua cara yang dapat digunakan untuk memastikan leptospirosis (Sucipto et al., 2017).

Dapat diketahui bahwa sebagian besar pasien pada rentang usia 46-65 tahun (22,5%) dengan jenis kelamin paling banyak pada laki-laki (86,3%). Kasus leptospirosis hampir sama pada kedua jenis kelamin, terutama pada usia lanjut, dan temuan ini memiliki kaitan yang erat dengan disfungsi organ seperti ginjal, pernapasan, dan sistem saraf pusat. Faktor risiko leptospirosis dengan variabel umur, jenis kelamin, pekerjaan, tikus, tempat penyimpanan makanan tertutup, hewan peliharaan, kontak dengan air tergenang, dan aktivitas di sungai, kolam, atau air tawar (Ariani & Wahyono, 2021).

Gejala klinis leptospirosis sangat beragam, mulai dari yang ringan di 90% kasus hingga gejala berat atau penyakit Weil, yaitu leptospirosis dengan gagal ginjal akut (GGA), ikterus, dan rentan pendarahan (diatesis hemoragik) di 5-10 kasus.. Mortalitas penyakit Weil antara 5-20 persen disebabkan oleh GGA, meningitis aseptik, miokarditis, tanggap respon imun, dan nefrotoksisitas langsung, yang berpengaruh pada perkembangan lesi ginjal. Penurunan aliran darah ginjal, laju filtrasi glomerulus, penyakit infeksi adalah contoh gejala klinis leptospirosis (Amin et al., 2018).

Beberapa kasus sebelumnya menunjukkan bahwa pasien berusia di atas 40 tahun dengan disfungsi organ, seperti trombositopenia, oliguria, keterlibatan paru-paru, dan peningkatan kadar kreatinin, menjadi prediktor independen kematian (Fann et al., 2020). Keterlibatan ginjal dalam leptospirosis ditunjukkan oleh peningkatan ureum dan kreatinin. Perubahan dalam endapan air kemih (urin) hingga gagal ginjal akut adalah beberapa contoh pemeriksaan laboratorium klinik. Keseimbangan antara produksi dan ekskresi ditunjukkan oleh kadar ureum serum. Mengukur tingkat nitrogen dalam darah, juga dikenal sebagai Blood Urea Nitrogen (BUN) adalah cara untuk mengetahuinya. Jika seseorang mengonsumsi protein dalam jumlah yang berlebihan, nilai BUN mereka akan meningkat. Namun, konsumsi makanan baru tidak akan mempengaruhi nilai ureum mereka. Ada hubungan antara asupan protein dan kadar ureum karena nilai BUN ini (Smeltzer & Bare, 2002). Isi protein makanan memengaruhi ureum, sedangkan kreatinin ditentukan oleh banyaknya masa otot, atau tingkat katabolisme protein. Dipengaruhi juga oleh aktivitas metabolisme tubuh manusia, seperti demam atau infeksi. (Utami et al., 2020).

Korelasi Kadar Kreatinin dengan Tingkat Kematian Pasien Leptospirosis

Hasil pengujian bivariat menunjukkan bahwa baik kreatinin dengan kematian dalam penelitian ini memiliki hubungan yang tidak signifikan secara statistik. Meskipun, kadar kreatinin pasien meningkat lebih banyak pasien dengan tingkat mortalitas rendah (kondisi membaik) daripada pasien yang meninggal (tabel 2), hasil pengolahan data terbukti nilai sig (p) > 0,05. Hasil yang tidak signifikan dalam penelitian ini dimungkinkan karena banyaknya data yang kurang atau tidak ditemukan dalam rekam medis pasien sehingga dapat mempengaruhi hasil analisis mortalitas pasien leptospirosis berdasarkan peningkatan kadar kreatininnya. Keterlibatan ginjal dalam leptospirosis ditunjukkan oleh peningkatan ureum dan kreatinin. Perubahan endapan (sediment) dan air kemih (urin) hingga gagal ginjal akut adalah contoh pemeriksaan laboratorium klinik (Amin et al., 2018).

Sejalan dengan hasil penelitian (Kurniaatmaja, 2011) menunjukkan bahwa kreatinin tidak berpengaruh signifikan terhadap tingkat kematian pasien leptospirosis, meskipun kadar kreatinin meningkat. Kerusakan gagal ginjal umumnya dari peningkatan kadar leukosit, untuk memastikan penyebab kematian karena kerusakan atau gagal ginjal pada umumnya masih diperlukan pengujian dalam pemeriksaan serologi berupa lateral flow yang menunjukkan hasil positif dan pemeriksaan MAT yang merupakan gold standard sehingga pasien dapat didiagnosis kepastiannya dengan

infeksi leptospirosis (Mujahidah et al., 2023).

Microscopic Agglutination Test (MAT) menggunakan panel antigen *Leptospira* hidup telah menjadi standar diagnosis serologi leptospirosis. Peningkatan titer antibodi pada sampel berpasangan yang diambil sekitar 10 hingga 15 hari dianggap sebagai tanda infeksi leptospira. Namun tes ini memiliki beberapa kelemahan, karena merupakan tes rutin dan memakan waktu, banyak strain leptospirosis di lingkungan yang digunakan sebagai antigen, oleh karena itu pemilihan panel antigen sangat penting dan memerlukan informasi yang akurat tentang yang beredar secara lokal. Selain itu, titer yang signifikan untuk satu MAT bervariasi di seluruh wilayah geografis, dan kemungkinan ada variabilitas dalam pembacaan hasil antar laboratorium (Jayasundara et al., 2021).

Korelasi Kadar Leukosit dengan Tingkat Kematian Pasien Leptospirosis

Hasil pengujian bivariat menunjukkan bahwa baik leukosit dengan kematian dalam penelitian ini memiliki hubungan yang tidak signifikan secara statistik. Meskipun, kadar leukosit pasien meningkat lebih banyak pasien dengan tingkat mortalitas rendah (tabel 2), hasil pengolahan data terbukti nilai sig (p) > 0,05. Pada umumnya dengan adanya peningkatan kreatinin yang tinggi akan menyebabkan tingkat kematian yang tinggi juga karena adanya gagal ginjal yang parah (Kuntari & Suryani, 2022), (Aziz & Suwandi, 2019), dan (Kurniaatmaja, 2011).

Menurut Ghasemian et al., (2016), peningkatan jumlah kadar leukosit dapat membantu mendeteksi penyakit yang parah lebih awal dengan demikian mencegah kematian melalui manajemen yang tepat waktu. Terbukti dengan meningkatnya leukosit pada hasil penelitian ini memberikan pengaruh pada kondisi pasien yang membaik, namun pada umumnya leukositosis itu menyebabkan prognosis buruk yang dapat menyebabkan infeksi lanjutan dan mengganggu fungsi sistem kekebalan tubuh dan organ lainnya, sehingga menyebabkan risiko komplikasi dan kematian yang lebih tinggi (Zhu et al., 2021).

Faktor yang mempengaruhi Tingkat Kematian Pasien Leptospirosis

Usia

Pada orang dewasa yang sehat, jumlah leukosit bergantung pada banyak faktor berbeda seperti usia, jenis kelamin, status kesehatan. Misalnya, trauma, infeksi, sepsis, penyakit terkait usia, dan lain-lain. Faktor lingkungan, warisan genetik, tingkat stres, serta pola makan dan gaya hidup, contoh. reaksi inflamasi akibat tembakau dan stres psikologis kronis (Chmielewski & Strzelec, 2018). Meningkatnya mortalitas juga dipengaruhi oleh usia. Angka kematian pada anak lebih rendah dibandingkan orang dewasa; mortalitas pada orang di atas 51 tahun adalah 56%, dan mortalitas pada Leptospirosis an-ikterik jauh lebih rendah, tetapi dengan ikterus dapat mencapai 15-40%.

Penderita paling muda berusia 19 tahun dan penderita paling tua berusia 91 tahun, rata-rata penderita memiliki usia 46 tahun sampai 65 tahun (51,2%), hal ini disebabkan risiko komplikasi dan riwayat penyakit sebelumnya lebih banyak mempengaruhi mortalitas pasien leptospirosis, selain itu indikator prognosis mortalitas, yaitu usia > 60 tahun (Agustin, 2018).

Jenis Kelamin

Jumlah penderita laki-laki lebih banyak daripada penderita perempuan, dengan perbandingan 6:1. Sebuah analisis gender terhadap 80 pasien leptospirosis menunjukkan bahwa lebih banyak pasien laki-laki daripada wanita. Menurut Depo et al. (2018), tingginya risiko paparan kerja mempengaruhi hal tersebut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien leptospirosis berasal dari kelas ekonomi rendah, termasuk pekerja bangunan, pekerja selokan, petani tebu, dan petani sawah.

Kriteria Faine

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah memperkenalkan kriteria Faine untuk diagnosis leptospirosis, berdasarkan riwayat klinis (Bagian A) terdiri dari sakit kepala, demam, demam >39 °C, Suffusion konjungtiva, Meningisme, Ikterus, Mialgia, Albuminuria / Retensi nitrogen, Haemoptysis / dyspnea. Riwayat epidemiologi (Bagian B) terdiri dari curah hujan, kontak dengan lingkungan yang terkontaminasi, dan kontak dengan hewan yang terkontaminasi. Parameter laboratorium (Bagian C) terdiri dari uji MAT, serologi, kultur, dan PCR. Kriteria Faine telah diubah untuk meningkatkan sensitivitas diagnosis (Bandara et al., 2016).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kriteria Faine memiliki hubungan yang signifikan secara statistik. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Brato, dkk., memvalidasi kriteria Faine (Bagian A + B) dalam diagnosis leptospirosis menggunakan MAT sebagai standar emas dalam menegakkan diagnosis dimana memiliki sensitivitas, spesifisitas dan nilai prediksi positif yang tinggi. MAT dan PCR untuk diagnosis leptospira merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap sensitivitas yang lebih tinggi ketika A + B + C dipertimbangkan. Namun, dalam penelitian ini, kami mengevaluasi lebih lanjut A + B dan uji imunokromatografi sederhana (Bandara et al., 2016).

Leptospirosis dapat mengakibatkan komplikasi yang parah seperti gagal ginjal, meningitis, perdarahan paru dan kegagalan multi organ. Meningkatnya kejadian penyakit ini di negara-negara miskin maka diperlukan kriteria diagnosis leptospirosis yang lebih tepat dan diskriminatif. Meskipun alat diagnostik spesifik seperti metode kultur, serologi, dan molekuler telah tersedia, diagnosis klinis tetap menjadi andalan diagnosis penyakit di negara-negara miskin.

Diagnosis leptospirosis dibuat berdasarkan kriteria Faine yang dimodifikasi menggunakan data klinis (Bagian A), data epidemiologi (Bagian B) dan data laboratorium (Bagian C). Skor Faine diperoleh untuk setiap pasien dengan menggunakan data klinis, epidemiologi dan laboratorium sesuai ketentuan nilai masing-masing klinis yang telah ditetapkan. Skor 25 atau lebih untuk bagian A + B + C atau skor 26 atau lebih untuk bagian A dan B dianggap sebagai dugaan leptospirosis (Bandara et al., 2016).

Kegunaan kombinasi kriteria klinis (bagian A), epidemiologi (bagian B) dan laboratorium (bagian C) lebih tinggi dibandingkan kriteria klinis dan epidemiologis saja. Di antara beberapa kriteria diagnostik yang digunakan sensitivitasnya lebih tinggi dengan MAT dan/atau PCR. Namun karena terbatasnya ketersediaan tes-tes ini diperlukan tes alternatif yang mudah digunakan.

Darah Rutin

Pada pemeriksaan hitung darah lengkap pasien menurut gambaran leptospirosis, ternyata ada leukositosis dimana jika leukosit dibawah normal dengan neutrofilia akan sangat mungkin terjadi leptospirosis, dalam kasus yang parah, trombositopenia bisa terjadi (Purwoko et al., 2022). Jumlah trombosit normal di dalam darah adalah 150.000-450.000/ml. Trombosit berperan penting dalam hemostasis, sehingga proses patologi trombosit berhubungan dengan perdarahan yang berlebihan. Trombosit berasal dari fragmentasi megakariosit sel terbesar dalam sumsum tulang normal dan melakukan banyak hal untuk membantu menjaga integritas pembuluh darah, membentuk sumbatan hemostatik untuk mencegah perdarahan dari pembuluh darah yang terluka, dan membantu faktor koagulasi plasma dalam proses koagulasi. Fungsi utama trombosit adalah reaksi mereka yang mencakup adhesi, pelepasan, agregasi, dan aktivitas prokoagulan (Yun et al., 2016).

Adanya leptospira dalam darah dan cairan serebrospinal menunjukkan fase leptospiremia, yang merupakan fase pertama dari gejala dan tanda leptospirosis. Demam tinggi mendadak, sakit kepala, nyeri otot, terutama otot gastroknemius, hiperestesia kulit, mual, muntah, diare, penurunan kesadaran, bradikardi relatif, ikterus, injeksi silier mata, rash makular, urtikaria, dan hepatosplenomegali adalah beberapa gejala yang dapat muncul. Fase kedua, atau fase kekebalan, berkaitan dengan pembentukan IgM dalam sirkulasi. Fase ini memiliki karakteristik yang sangat beragam, seperti demam yang tidak terlalu tinggi, gangguan fungsi ginjal dan hati, serta gangguan hemostasis yang buruk dengan perdarahan spontan. Fase ketiga, atau fase konvalesen, terjadi dari

minggu kedua hingga keempat dan memiliki patogenesis yang belum jelas.

Mekanisme penyakit pada leptospirosis belum sepenuhnya dipahami (Agustin, 2018), Leptospirosis berat dapat memiliki gejala yang mirip dengan malaria falciparum, demam berdarah dengan sindroma renal yang disebabkan oleh infeksi hantavirus, dan demam tifoid berat yang memiliki komplikasi ganda. Koma uremia, syok septikimia, gagal kardiorespirasi, dan syok hemorragik adalah penyebab kematian leptospirosis berat. Oliguria, hiperkalemia, hipotensi, ronchi paru basah, leukositosis, kelainan elektrokardiografi, dan infiltrat pada foto thoraks adalah tanda kematian pada leptospirosis (Agustin, 2018). Dengan demikian, kadar hemoglobin, hematokrit, leukosit, dan trombosit belum dapat menentukan meningkatnya risiko kematian pada pasien leptospirosis.

Fungsi Ginjal

Peningkatan kadar kreatinin dalam darah dapat terjadi akibat adanya dehidrasi, kelelahan yang berlebihan, gangguan fungsi ginjal dengan infeksi, penggunaan obat-obatan dalam jangka waktu lama yang bersifat toksik pada ginjal, hipertensi yang tidak terkontrol, serta penyakit ginjal. Peningkatan kadar kreatinin serum sebanyak dua kali lipat dapat menunjukkan penurunan fungsi ginjal sebesar 50 persen, dan peningkatan kadar kreatinin serum sebanyak tiga kali lipat dapat menunjukkan penurunan fungsi ginjal sebesar 75 persen (Stanzick et al., 2021).

Adanya oliguria atau anuria yang berlangsung lama, peningkatan darah ureum nitrogen (BUN) yang terus-menerus lebih dari 60 persen mg/per jam, dan rasio ureum urin: darah tidak meningkat adalah beberapa faktor yang dapat menunjukkan hasil leptospirosis yang kurang baik. Pada pasien dengan kadar hemoglobin rendah dan kadar ureum tinggi cenderung memiliki status gizi yang buruk, karena mengalami penurunan nafsu makan, mual, muntah, dan penurunan berat badan.

Fungsi Hepar

Serum amilase lipase dan peningkatan SGOT/SGPT juga dapat ditemukan. Urinalisis dapat menunjukkan sediment granular atau hialin, proteinuria, hematuria, leukosituria. Gangguan fungsi ginjal yang berat, seperti uremia, oliguria, atau anuria. Polimorfisme atau sel limfosit biasanya ditemukan saat pemeriksaan cairan serebrospinal. Protein pada cairan serebrospinal dapat meningkat atau normal, dan kadar glukosa biasanya normal (Agustin, 2018).

Pengukuran SGOT/SGPT dari fungsi hepar hasil penelitian sebesar $76,070 \pm 85.450/62.860 \pm 52.134$, besaran ini menunjukkan terjadinya penurunan fungsi hati. Dibandingkan dengan penelitian Purwoko et al., (2022) nilainya lebih lebih besar yaitu SGOT/SGPT nya sebesar 93/72 dimana ini sangat mempengaruhi pada tingkat mortalitas pasien, dengan menurunnya fungsi hati yang lebih kecil ini menunjukkan bahwa pada kasus yang sama dapat menurunkan risiko kematian dibandingkan dengan hasil penelitian Praveen et al., (2018) menunjukkan angka yang lebih tinggi SGOT/SGPT 639/334 dengan risiko kematian lebih banyak 8/122.

Pada pasien terjadi peningkatan SGOT dan SGPT, diikuti penurunan nilai albumin, juga terjadi peningkatan bilirubin total sesuai gambaran penyakit leptospirosis. Pada pemeriksaan fisiologi ginjal ditemukan adanya peningkatan nilai BUN, ureum, dan kreatinin yang menandakan telah terjadi kerusakan ginjal sesuai dengan kondisi pasien (Purwoko et al., 2022).

Bilirubin merupakan bagian sel-sel parenkim hati yang pecah dari sel darah merah tua setelah terjadinya siklus darah dari seluruh tubuh yang menjadi limbah ke saluran empedu. Bilirubin adalah pigmen yang memberi warna kuning khas pada empedu. Beberapa faktor dapat menyebabkan ikterik pada pasien leptospirosis, termasuk kerusakan sel hati, gangguan fungsi ginjal yang mengurangi ekskresi bilirubin, sehingga meningkatkan kadar bilirubin darah, perdarahan jaringan dan hemolisis intravaskuler yang meningkatkan kadar bilirubin, dan proliferasi sel kupffer yang menyebabkan kolestatik intrahepatik.

Infiltrasi sel limfosit dan proliferasi sel Kupffer, bersama dengan kolestasis, dapat disebabkan oleh leptospirosis, yang merupakan gejala ikterus. Kadar bilirubin yang tinggi menunjukkan keterlibatan organ hati dalam leptospirosis berat; membutuhkan berminggu-minggu untuk kadar bilirubin kembali normal. Kadar transaminase mungkin meningkat sedang, dan kadar alkali fosfatase mungkin meningkat sedikit (Rampengan, 2016). Toksin yang dilepaskan leptospira dan penurunan aliran hati dapat menyebabkan kerusakan parenkim hati. Pankreatitis akut, yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar amilase dan lipase serta nyeri perut, dapat disebabkan oleh leptospirosis berat.

Kerusakan hepatoseluler dan kerusakan sambungan antar sel antara hepatosit menyebabkan peningkatan kadar bilirubin. Akibatnya, bilirubin keluar dari kanalikuli empedu. Kelainan koagulasi sering menyebabkan komplikasi hemoragik. Karena perdarahan alveolar yang luas merupakan penyebab kematian lebih dari 50%, sindrom perdarahan paru adalah kondisi yang parah. Kerusakan hepatoseluler dan gangguan sambungan antar sel hepatosit menyebabkan kebocoran empedu dari kanalikuli empedu ke dalam pembuluh darah sinusoidal yang menyebabkan peningkatan kadar bilirubin direk yang terlihat pada bentuk leptospirosis ikterik. Kadang-kadang, peningkatan kadar bilirubin tidak langsung juga dapat terjadi pada kondisi hemolisis yang disebabkan oleh leptospirosis (Haake & Levett, 2015).

Pasien leptospirosis biasanya ditemukan mengalami peningkatan ringan hingga sedang pada kadar transaminase hati dan bilirubin langsung terkonjugasi. Frekuensi penyakit kuning sangat bervariasi antar rangkaian kasus, sebagian disebabkan oleh virulensi organisme. Anemia hemolitik akut dapat menyebabkan penyakit kuning yang, tidak mengherankan, lebih sering terjadi pada pasien leptospirosis dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase. Pasien ini memiliki persentase bilirubin tak terkonjugasi (yaitu tidak langsung) yang lebih tinggi. Banyak pasien mengalami leukositosis dan trombositopenia, meskipun biasanya tidak sampai menyebabkan perdarahan spontan. Leukopenia disertai trombositopenia dan anemia dapat menandakan adanya penekanan sumsum tulang.

KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kadar AL (leukosit) dengan kematian pada pasien leptospirosis. Terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kreatinin dengan kematian pada pasien leptospirosis. Terdapat hubungan yang tidak bermakna antara kadar AL (Leukosit) dan kreatinin pada pasien kematian pada pasien leptospirosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, E. H. (2018). INGGAT PENGETAHUAN MASYARAKAT TERHADAP LEPTOSPIROSIS DI KELURAHAN SUKARAMAI LINGKUNGAN VIII KECAMATAN MEDAN AREA, MEDAN [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- Amin, I., Rusli, B., & Hardjoeno, H. (2018). KADAR KREATININ DAN BERSIHAN KREATININ PENDERITA LEPTOSPIROSIS. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY*, 13(2). <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v13i2.882>
- Ariani, N., & Wahyono, T. Y. M. (2021). Faktor - faktor yang mempengaruhi Kejadian Leptospirosis di 2 kabupaten Lokasi Surveilans Sentinel Leptospirosis Provinsi Banten tahun 2017 - 2019. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 4(2). <https://doi.org/10.7454/epidkes.v4i2.4063>
- Bandara, K., Weerasekera, M. M., Gunasekara, C., Ranasinghe, N., Marasinghe, C., & Fernando, N. (2016). Utility of modified Faine's criteria in diagnosis of leptospirosis. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/S12879-016-1791-9/TABLES/3>



Depo, M., Kusnanto, H., & Masyarakat, B. K. (2018). Risiko kematian pada kasus-kasus leptospirosis: data dari Kabupaten. In *Berita Kedokteran Masyarakat* (Vol. 34, Issue 5).

Fann, R. J., Rani, V. R., Chong, H. E., Vaithlingam, I., & Chan, C. W. S. (2020). Clinical presentations and predictors of mortality for leptospirosis-a study from suburban area in Malaysia. *Medical Journal of Malaysia*, 75(1).

Haake, D. A., & Levett, P. N. (2015). Leptospirosis in humans. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 387, 65-97. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_5

Jayasundara, D., Gamage, C., Senavirathna, I., Warnasekara, J., Matthias, M. A., Vinetz, J. M., & Agampodi, S. (2021). Optimizing the microscopic agglutination test (Mat) panel for the diagnosis of leptospirosis in a low resource, hyper-endemic setting with varied microgeographic variation in reactivity. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(7), 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009565>

Kurniaatmaja, E. R. (2011). PROGNOSTIC FACTORS OF LEPTOSPIROSIS PATIENTS IN DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL, YOGYAKARTA, INDONESIA.

Mujahidah, Subakir, Sari, D., & Carolina, M. E. (2023). Leptospirosis Dengan Gangguan Ginjal: Laporan Kasus. *JAMBI MEDICAL JOURNAL "Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan,"* 11(1), 117-122. <https://doi.org/10.22437/jmj.v11i1.25308>

Purwoko, P., Permana, S. A., & Wicaksono, N. (2022). A Rare Case Report of Leptospirosis Infection with Jaundice and Acute Kidney Injury Symptoms into the Intensive Care Unit. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(C), 196-198. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9883>

Rampengan, N. H. (2016). Leptospirosis. *Jurnal Biomedik:JBM*, 8(3). <https://doi.org/10.35790/jbm.8.3.2016.14148>

Smeltzer, S. C., & Bare, B. G. (2002). *Buku Ajar Keperawatan Medikal-Bedah: Vol. Vol. 2 (Edisi 8)*. EGC.

Sucipto, M. P. G., Nababan, R. M., & Falamy, R. (2017). Ikterus yang Disebabkan oleh Suspek Leptospirosis. *Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung Abstrak*, 7(4).

Utami, I. A. A., Santhi, D. G. D. D., & Lestari, A. A. W. (2020). Prevalensi dan komplikasi pada penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tahun 2018. *Intisari Sains Medis*, 11(3). <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.691>

V, P., Kumar, S., & Radhakrishnan, S. K. (2018). LIVER FUNCTION TEST ABNORMALITIES IN LEPTOSPIROSIS. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*, 4(3), 243-247. <https://doi.org/10.18410/jebmh/2018/50>

Zhu, B., Feng, X., Jiang, C., Mi, S., Yang, L., Zhao, Z., Zhang, Y., & Zhang, L. (2021). Correlation between white blood cell count at admission and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-06277-3/FIGURES/2>