

TELAAH PUSTAKA

**TELAAH PUSTAKA: TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN LEPTOSPIROSIS
(LITERATURE REVIEW: THROMBOCYTOPENIA IN LEPTOSPIROSIS PATIENT)**

Reza Fanani¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta,
Indonesia

Email Korespondensi: rezafanani2@gmail.com

ABSTRAK

Leptospirosis adalah penyakit zoonosis bakterial yang disebabkan oleh infeksi bakteri dari genus *Leptospira* yang patogen. Gambaran klinis penyakit ini bermacam-macam tergantung dari derajatnya, mulai dari demam, nyeri kepala, nyeri sendi, *malaise*, hingga gejala berat berupa pneumonia dan gagal ginjal yang disebut dengan sindrom Weil's. Hasil pemeriksaan laboratorium yang dapat ditemukan salah satunya adalah trombositopenia. Telaah pustaka ini menjelaskan tentang patogenesis leptospirosis dan hal-hal yang berkaitan dengan terjadinya trombositopenia pada penyakit leptospirosis, dengan menggunakan data dari jurnal-jurnal elektronik yang didapat melalui *search engine PubMed*. Trombositopenia (trombosit $< 150 \times 10^9/L$) erat kaitannya dengan Leptospirosis yang berat. Faktor-faktor yang berhubungan dengan trombositopenia yaitu stres oksidatif, kadar ikatan trombosit-VWF, serta beberapa temuan laboratorium yang buruk seperti hipoalbuminemia, kadar hemoglobin rendah, serta peningkatan kadar AST dan bilirubin total.

Kata kunci: leptospirosis, sindrom Weil's, trombositopenia

ABSTRACT

Leptospirosis is a zoonotic bacterial disease caused by pathogenic bacteria of the genus Leptospira. The clinical feature of this disease varies depending on the degree, ranging from fever, headache, joint pain, malaise, to severe symptoms such as pneumonia and kidney failure, which is called Weil's syndrome. One of the laboratory findings is thrombocytopenia. This literature review explains the pathogenesis of leptospirosis and factors associated with thrombocytopenia in leptospirosis, using data from electronic journals obtained through the PubMed search engine. Thrombocytopenia (platelets $< 150 \times 10^9/L$) is closely related to severe leptospirosis. Factors associated with thrombocytopenia are oxidative stress, platelet-VWF binding level, and some poor laboratory findings such as hypoalbuminemia, low hemoglobin level, and increased level of AST and total bilirubin.

Keywords: leptospirosis, thrombocytopenia, Weil's syndrome

PENDAHULUAN

Leptospirosis adalah penyakit zoonosis bakterial yang tersebar di berbagai wilayah di dunia, terutama di negara-negara berkembang dengan iklim tropis dan subtropis.¹ Populasi yang paling sering terkena adalah populasi dengan pendapatan rendah, yang mengakibatkan angka morbiditas dan kematian yang signifikan. Infeksi penyakit ini diperkirakan mencapai satu juta kasus dan sekitar 58.900 kasus kematian setiap tahunnya.²

Kasus Leptospirosis di Indonesia masih cukup tinggi. Secara nasional kasus Leptospirosis di Indonesia pada tahun 2019 adalah sebesar 920 kasus, dan jumlah tersebut mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2018, yaitu sebesar 894 kasus. Pada tahun 2019, terdapat 9 provinsi yang melaporkan kasus Leptospirosis, yaitu DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, Jawa Timur, Banten, Kalimantan Utara, Sulawesi Selatan, dan Maluku. Provinsi Jawa Tengah melaporkan kasus tertinggi pada tahun 2019 sebesar 458 kasus. Provinsi Maluku memiliki *Case Fatality Rate* (CFR) tertinggi sebesar 50% yang diikuti oleh Kalimantan Utara sebesar 37,5%, dan Banten sebesar 36,5%. DKI Jakarta dan Sulawesi Selatan melaporkan tidak adanya kasus kematian akibat Leptospirosis.³

Gejala yang muncul pada pasien Leptospirosis bermacam-macam, yaitu

berupa demam, nyeri kepala, nyeri sendi, *malaise*, serta *conjunctival suffusion*.⁴ Derajat penyakit ini bervariasi, mulai dari asimtomatik, gejala berat, hingga yang berpotensi fatal. Salah satu hasil pemeriksaan laboratorium yang dapat ditemukan adalah trombositopenia.⁵ Pada sebagian besar kasus yang ditemukan oleh penulis, trombositopenia terjadi pada pasien-pasien dengan gejala Leptospirosis berat. Pada pasien yang tidak menunjukkan gejala yang khas, kadang membuat kesulitan dalam penegakan diagnosis awal Leptospirosis. Mengingat pentingnya pemahaman tentang diagnosis Leptospirosis, maka telaah pustaka ini akan membahas mengenai hal-hal yang terkait dengan terjadinya trombositopenia pada pasien Leptospirosis. Penulis menggunakan data dari jurnal-jurnal elektronik yang terdapat dalam *search engine PubMed* dengan kata kunci trombositopenia, leptospirosis.

BAGIAN ISI

Etiologi Leptospirosis

Penyakit Leptospirosis disebabkan oleh infeksi bakteri dari genus *Leptospira* yang patogen, yang dapat ditularkan dari hewan ke manusia atau sebaliknya (Ilustrasi pada Gambar 1). Penularan penyakit Leptospirosis di Indonesia sebagian besar ditularkan melalui kencing tikus, serta

ditemukan juga penularan oleh hewan lain seperti babi, sapi, anjing, dan kambing.⁶

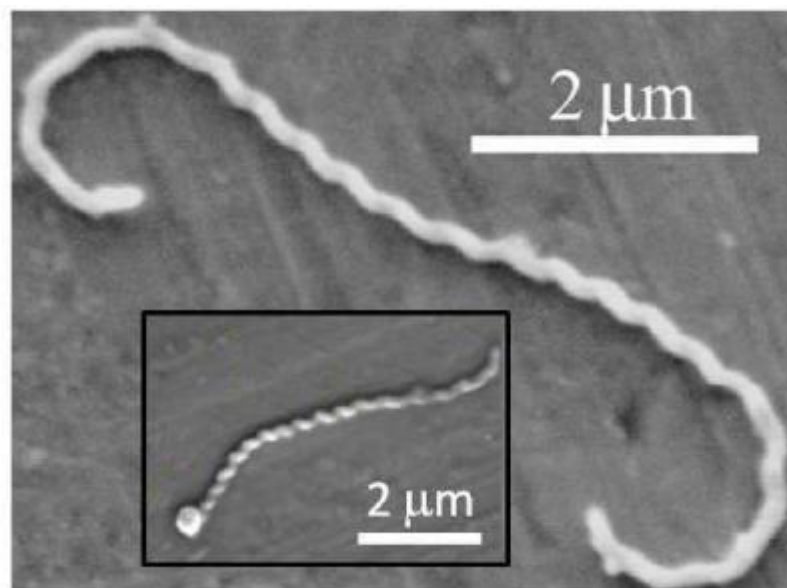
Patofisiologi Leptospirosis

Penularan leptospirosis biasanya terjadi melalui kontak dengan urin atau jaringan pada mamalia pembawa, air yang terkontaminasi, tanah, maupun tumbuh-tumbuhan.⁷ Individu yang berisiko terkena kontak langsung yaitu petani, pekerja pemotongan hewan, dokter hewan, pemburu, serta peneliti yang bekerja di laboratorium.⁵

Langkah awal patogenesis *Leptospira* adalah penetrasi barrier jaringan agar bakteri masuk ke dalam tubuh. Pintu masuk yang paling sering yaitu kulit yang mengalami luka atau abrasi, dan membran mukus konjungtiva atau rongga mulut. Beberapa penelitian menemukan bahwa

salah satu faktor risiko infeksi yaitu melalui mukosa mulut ketika seseorang menelan saat berenang di air yang terkontaminasi.⁵

Langkah kedua pada patogenesis Leptospirosis adalah diseminasi hematogen. Tidak seperti spiroket lain semisal *B. Burgdorferi* dan *T. Pallidum*, yang menyebabkan lesi kulit dan menjadikannya tanda infeksi, leptospira patogen mencari jalan masuk ke pembuluh darah dan bertahan di sana selama fase leptospiremia. Hasil inokulasi darah pada media *Leptospira* dan deteksi Leptospiremia dengan PCR kuantitatif lebih cenderung positif pada 8 hari pertama demam. Pada tingkat $>10^4$ leptospira/ml di aliran darah berkaitan dengan tingkat penyakit yang berat.⁸



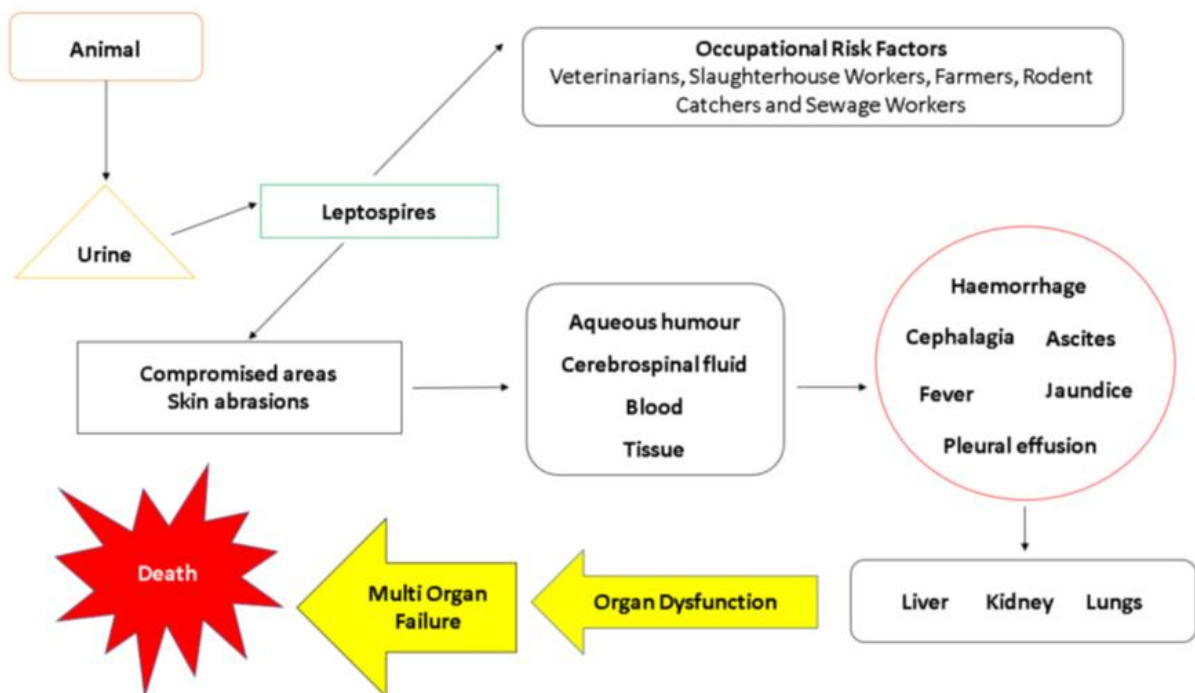
Gambar 1 *Leptospira Interrogans* pada Mikroskop Elektron.⁹

Ketika terjadi tingkat leptospiremia yang tinggi selama infeksi, sistem imun bawaan akan memicu respons sistemik terhadap infeksi yang mengarah pada luaran yang buruk seperti *sepsis-like syndrome* atau kegagalan organ. Pasien dengan leptospirosis berat terbukti memiliki badai sitokin dengan kadar IL-6, TNF-alfa, dan sitokin lain yang lebih tinggi daripada pasien dengan tingkat infeksi yang ringan.^{10,11}

Leptospira dapat dideteksi di dalam darah ketika fase awal infeksi. Beberapa teknik dapat dilakukan untuk membantu diagnosis Leptospirosis. Kultur Leptospira merupakan pemeriksaan etiologi dengan

spesifitas tinggi, namun memerlukan media khusus serta waktu yang dibutuhkan sekitar 8 hingga 14 hari.¹²

Tes Aglutinasi Mikroskopik (MAT) adalah metode yang biasanya digunakan untuk mendiagnosis leptospirosis. Peningkatan empat kali lipat titer antibodi MAT menunjukkan secara definitif adanya infeksi leptospira. Namun, metode tersebut kurang cocok untuk diagnosis awal karena membutuhkan titer antibodi yang tinggi. *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) merupakan tes yang cocok dibandingkan MAT untuk mendiagnosis Leptospirosis selama fase akut.¹³



Gambar 2 Ringkasan Transmisi dan Patogenesis Leptospirosis.¹⁴

Tanda klinis penyakit ini menyerupai penyakit lain, sehingga sering kali terjadi diagnosis yang keliru. Sebagian besar

pasien (90%) adalah asimtomatik dan hanya 10% pasien yang berkembang menjadi gejala berat.¹⁵

Pada umumnya, pasien dengan Leptospirosis mengalami gejala dengan onset mendadak berupa demam, menggigil, dan nyeri kepala. Nyeri kepala biasanya berat, dengan ciri-ciri nyeri kepala berdenyut di daerah temporal disertai nyeri retro-orbital dan fotofobia.⁵

Perdarahan paru merupakan penyebab dari 50% kasus yang mematikan pada penyakit Leptospirosis. Sebagian pasien mengalami *jaundice* berat dan dapat ditemukan pada hari kedua atau pada minggu ke-2 dan 3 setelah infeksi.¹⁵

Gejala yang muncul pada otot yaitu nyeri pada otot betis. Jika dilihat menggunakan mikroskop, ada beberapa kumpulan serat otot yang mengalami kehilangan stria dan hialin, dan diinterpretasikan sebagai nekrosis serat otot perifer. Infiltrat yang terbentuk sebagian besar adalah dari sel mononuklear dan terdapat makrofag yang berisi antigen *Leptospira* di dalam otot.¹⁶

Hati merupakan organ target mayor pada Leptospirosis. Penelitian terbaru menunjukkan adanya infiltrasi *Leptospira* pada *Disse's space* dan invasi *Leptospira* pada area di antara hepatosit. Kedua hal tersebut menyebabkan kerusakan hepato-selular dan kebocoran empedu dari kanalikuli menuju pembuluh darah sinusoidal, yang menjadi sebab meningkatnya kadar bilirubin direk pada kondisi ikterik pasien Leptospirosis. Peningkatan bilirubin indirek kadang juga

bisa terjadi pada hemolisis yang diinduksi Leptospirosis.¹⁷ Ilustrasi perjalanan penyakit Leptospirosis dapat dilihat pada gambar 2.

Pada sebagian pasien leptospirosis dapat mengalami gangguan pada paru. Keterlibatan paru dalam penyakit ini terjadi pada 20%-70% pasien leptospirosis, dengan derajat keparahan yang berbeda-beda, mulai dari batuk non-produktif hingga kegagalan napas akibat perdarahan paru yang luas dan terbentuknya membran hialin. Radiografi dada dapat menunjukkan kelainan setelah 24 jam sejak terjadinya gejala pada paru. Pada pemeriksaan sinar-X dada, yang paling sering ditemukan adalah adanya penyakit *Diffuse air space* bilateral. Selain itu, dapat juga ditemukan area konsolidasi, nodul *air space*, dan efusi pleura kecil.¹⁸

Keterlibatan ginjal bervariasi dalam hal beratnya penyakit, mulai dari disfungsi ginjal ringan nonoliguria hingga gagal ginjal kompli. Respons inflamasi dipicu oleh pengenalan lipoprotein leptospira seperti LipL32 oleh TLR2 pada sel epitel tubulus ginjal, yang menghasilkan induksi *nitric oxide synthase* (iNOS) dan *monocyte chemoattractant protein-1*. Inflamasi tubulus menyebabkan nefritis interstisial yang ditandai dengan edema dan infiltrasi oleh limfosit, monosit, sel plasma, serta netrofil. Kondisi tersebut meningkat

intensitasnya selama 2 minggu pertama sakit.⁵

Menurut data dari Brito *et al.*, mereka menemukan kasus miokarditis dari 50% pasien leptospirosis. Terdapat kerusakan vaskuler jantung dan biasanya ditandai dengan lesi pada dinding arteri koroner dan cabang-cabangnya. Antigen leptospira ditemukan pada beberapa kelompok sel endotel. Pada cabang intramiokardial dapat terjadi edema subintimal dan inflamasi perivaskular non-spesifik, yang biasanya mengandung sel mononuklear.¹⁶

Trombositopenia Pada Leptospirosis

Manifestasi hematologi biasa terjadi pada leptospirosis, salah satunya adalah trombositopenia. Trombositopenia dianggap sebagai prediktor signifikan terjadinya kegagalan respirasi akut, yang merupakan penyebab utama kematian pada penyakit tersebut.⁴

Trombositopenia (trombosit $< 150 \times 10^9/L$) sangat erat kaitannya dengan Leptospirosis yang berat.⁽¹⁹⁾ Sebanyak 10% pasien dengan leptospirosis mengalami bentuk gejala berat yang disebut dengan *Weil's syndrome*. Gejala yang sering terjadi pada sindrom ini disebabkan keterlibatan hati, ginjal, dan pembuluh darah. Gejalanya dapat terjadi setelah 3 sampai 7 hari, meliputi *jaundice* yang persisten, ber-kurangnya jumlah urine, anemia, hipotensi, ruam, syok, penurunan

kesadaran, lesi kulit dan mukosa, serta perdarahan paru.²⁰

Mekanisme terjadinya trombositopenia pada kasus leptospirosis diperkirakan terjadi karena beberapa hal, yaitu karena hilangnya integritas pembuluh darah akibat efek langsung dari organisme leptospira, supresi sumsum tulang, serta berkurangnya produksi platelet dan terjadinya destruksi platelet di perifer.^{21,22}

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian oleh Daher *et al.*, dari 374 kasus leptospirosis, trombositopenia terjadi pada 200 pasien leptospirosis (53,5%) saat awal masuk rawat inap dan sebanyak 150 pasien (40,3%) mengalami trombositopenia saat perawatan di rumah sakit. Para pasien dengan trombositopenia saat awal masuk rumah sakit memiliki frekuensi yang tinggi mengalami dehidrasi (53%), hematemesis (13%), epistaksis (5,7%), myalgia (91,5%), hematuria (54,8%), asidosis metabolik (18%), dan hipoalbuminemia 17,8%). Sementara itu, durasi penyakit yang panjang dan adanya gangguan ginjal akut merupakan faktor risiko independen terjadinya trombositopenia saat rawat inap.⁴

Tunjungputri *et al* meneliti tentang hubungan antara *von Willebrand factor* (VWF) dengan jumlah trombosit dan disfungsi trombosit pada pasien Leptospirosis. VWF merupakan gliko-

protein yang berasal dari endotelium, yang berfungsi untuk mengarahkan trombosit ke area vaskular yang mengalami cedera. Pada kondisi normal, VWF berada di sirkulasi dalam bentuk tidak berikatan dengan trombosit. Namun, terdapat perubahan pada kondisi penyakit infeksi, di mana terjadi peningkatan bentuk ikatan trombosit-VWF. Hasil penelitiannya menunjukkan terdapat korelasi terbalik antara jumlah trombosit dengan ikatan trombosit-VWF.²³

Araujo *et al*, meneliti tentang hubungan antara *reactive oxygen species* (ROS) dan antioksidan *glutathione* (GSH) dengan gangguan ginjal akut dan trombositopenia. Mereka menemukan bahwa terdapat peningkatan ROS pada penderita leptospirosis dibandingkan dengan subjek yang sehat, serta ada korelasi positif antara kadar GSH rendah dengan trombo-sitopenia.⁽²⁴⁾ Produksi ROS berpotensi menyebabkan gangguan fungsi limfosit dan berperan dalam kondisi *immunoparalysis* (gangguan sistem imun) pada pasien sepsis. Ketidakseimbangan produksi ROS dan penurunan kadar antioksidan dapat berakibat pada kerusakan jaringan dan bertambah beratnya suatu penyakit.²⁵

Dehidrasi dan asidosis metabolik merupakan manifestasi sistemik leptospirosis yang berkaitan dengan trombositopenia. Selain itu, manifestasi perdarahan juga lebih sering terjadi pada

kelompok pasien dengan trombositopenia. Trombositopenia juga berkaitan dengan temuan laboratorium yang buruk, seperti hipoalbuminemia, kadar hemoglobin rendah, dan tingginya kadar *Aspartate aminotransaminase* (AST) dan bilirubin total. Terdapat korelasi terbalik antara kadar *Alanin aminotransferase* (ALT)/AST dengan jumlah trombosit.^{4,26} Reis *et al* juga menemukan bahwa pasien dengan penyakit leptospirosis yang fatal memiliki frekuensi tinggi terjadinya oliguria, anemia berat, dan trombositopenia jika dibandingkan dengan pasien leptospirosis yang tidak fatal.¹⁰

KESIMPULAN

Trombositopenia merupakan salah satu parameter laboratorium yang penting dalam kasus leptospirosis, karena berhubungan dengan terjadinya gejala berat pada penyakit tersebut seperti dehidrasi dan asidosis metabolik. Trombositopenia juga berhubungan dengan stres oksidatif, kadar ikatan trombosit-VWF. Temuan laboratorium yang buruk seperti hipoalbuminemia, kadar hemoglobin rendah, serta peningkatan kadar AST dan bilirubin total.

KONFLIK KEPENTINGAN

Pada penulisan artikel telaah pustaka ini tidak terdapat konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang membantu penulisan karya ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goarant C. Leptospirosis: risk factors and management challenges in developing countries. *Res Rep Trop Med*. 2016;Volume 7:49–62.
2. Rajapakse S. Leptospirosis: Clinical aspects. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2022;22(1):14–7.
3. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020. 487 p.
4. Daher EF, Silva GB, Silveira CO, Falcão FS, Alves MP, Mota JAAA, et al. Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clinics* [Internet]. 2014 Feb;69(2):106–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1807593222009516>.
5. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. In: Adler B, editor. *Leptospira and Leptospirosis* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 65–97. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_5.
6. Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk Teknik Pengendalian Leptospirosis. Kemenkes RI [Internet]. 2017;126. Available from: http://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/Buku_Petunjuk_Teknis_Pengendalian_Leptospirosis.pdf
7. Dong W-H, Chen Z. Leptospirosis with pulmonary haemorrhage and multiple organ failure: a case report and literature review. *J Int Med Res* [Internet]. 2021 May 27;49(5):030006052110196. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03000605211019665>.
8. Agampodi SB, Matthias MA, Moreno AC, Vinetz JM. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: Association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1249–55.
9. Koens L, Lauga E. The passive diffusion of *Leptospira interrogans*. *Phys Biol* [Internet]. 2014 Nov;11(6):66008. Available from: <https://dx.doi.org/10.1088/1478-3975/11/6/066008>.
10. Reis EAG, Hagan JE, Ribeiro GS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho

- OA, Montgomery RR, et al. Cytokine Response Signatures in Disease Progression and Development of Severe Clinical Outcomes for Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):1–7.
11. Volz MS, Moos V, Allers K, Luge E, Mayer-Scholl A, Nöckler K, et al. Specific CD4 T-cell reactivity and cytokine release in different clinical presentations of leptospirosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(12):1276–84.
12. Dhayabaran V, Chidambaram D, Krishnaswamy PR. Identification of compounds for improved growth of *Leptospira* in culture and isolation. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020 Jan;96(1):114923. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889319306546>.
13. Chirathaworn C, Inwattana R, Poovorawan Y, Suwancharoen D. Interpretation of microscopic agglutination test for leptospirosis diagnosis and seroprevalence. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4(Suppl 1):S162–4.
14. Samrot A V., Sean TC, Bhavya KS, Sahithya CS, Chandrasekaran S, Palanisamy R, et al. Leptospiral infection, pathogenesis and its diagnosis—a review. Vol. 10, *Pathogens*. 2021. p. 1–30.
15. Fraga TR, Carvalho E, Isaac L, Barbosa AS. *Leptospira* and Leptospirosis. In: *Molecular Medical Microbiology*. Elsevier; 2015. p. 1973–90.
16. De Brito T, da Silva AMG, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: A commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60(January):1–10.
17. Miyahara S, Saito M, Kanemaru T, Villanueva SYAM, Gloriani NG, Yoshida SI. Destruction of the hepatocyte junction by intercellular invasion of *Leptospira* causes jaundice in a hamster model of Weil’s disease. *Int J Exp Pathol*. 2014;95(4):271–81.
18. Boertjes E, Hillebrand S, Bins JE, Oswald L. Pulmonary haemorrhage in Weil’s disease. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2020 Jan;13(1):e227570. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2018-227570>
19. Philip N, Lung Than LT, Shah AM, Yuhana MY, Sekawi Z, Neela VK. Predictors of severe leptospirosis: a multicentre observational study from Central Malaysia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879->

- 021-06766-5.
20. Speelman P. leptospirosis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, editors. *Harrison's principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2012.
 21. Adiga DSA, Mittal S, Venugopal H, Mittal S. Serial changes in complete blood counts in patients with leptospirosis: Our experience. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(5):EC21–4.
 22. Rajapakse S, Weeratunga P, Niloofa MJR, Fernando N, Rodrigo C, Maduranga S, et al. Clinical and laboratory associations of severity in a Sri Lankan cohort of patients with serologically confirmed leptospirosis: A prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(11):710–6.
 23. Tunjungputri R, Mast Q, Does W, Sasongko P, Ven A, Gasem M. Thrombocytopenia contributes to the development of bleeding complications in human leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* Conf 64th Annu Meet Am Soc Trop Med Hyg ASTMH 2015 United states Conf start 20151025 Conf end 20151029 [Internet]. 2015;93(4 Supplement):131. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajtmh.12497>
 24. Araújo AM, Reis EAG, Athanazio DA, Ribeiro GS, Hagan JE, Araujo GC, et al. Oxidative stress markers correlate with renal dysfunction and thrombocytopenia in severe leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(4):719–23.
 25. Jensen IJ, McGonagill PW, Berton RR, Wagner BA, Silva EE, Buettner GR, et al. Prolonged Reactive Oxygen Species Production following Septic Insult. *ImmunoHorizons*. 2021 Jun;5(6):477–88.
 26. Bhatt M, Rastogi N, Soneja M, Biswas A. Uncommon manifestation of leptospirosis: A diagnostic challenge. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:1–5.