



Leptospirosis

Lukman Zulkifli Amin

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Leptospirosis merupakan penyakit bakterial yang masih menjadi masalah penyakit infeksi di negara-negara tropis dan subtropis. Kasus ini dapat menyebabkan penyakit Weil atau leptospirosis berat yang memberikan klinis ikterus dan bila tidak diberikan terapi dengan cepat dan tepat maka akan berakibat kematian. Penegakan diagnosis leptospirosis menggunakan pemeriksaan serologi virus dan pengobatan dari kasus ini adalah penggunaan antibiotik yang tepat.

Kata kunci: Antibiotik, leptospirosis, penyakit Weil

ABSTRACT

Leptospirosis is a bacterial disease that is still be the problem of infectious diseases in the tropics and subtropics countries. This case can cause Weil's disease or severe leptospirosis which provides clinical jaundice and if not given proper treatment quickly, can cause death. The diagnosis of leptospirosis is using viral serology examination and treatment of this case is the use of appropriate antibiotics. **Lukman Zulkifli Amin. Leptospirosis.**

Keywords: Antibiotic, leptospirosis, Weil

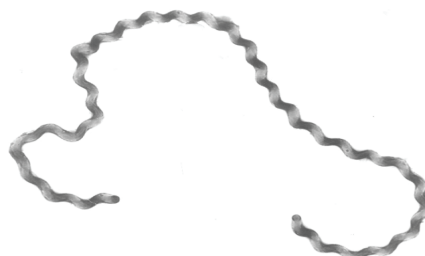
PENDAHULUAN

Leptospirosis adalah penyakit bakterial penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Meskipun penyakit ini endemik di banyak komunitas kumuh di kota ataupun desa serta dapat menyebabkan epidemi sporadik, beban sebenarnya penyakit ini hanya sedikit diketahui. Penyakit ini sering tidak terdiagnosis karena tanda dan gejalanya sulit dibedakan dari penyakit endemis lain serta kurang tersedia laboratorium diagnostik.¹ Diperkirakan 0,1 hingga 1 per 100.000 orang yang tinggal di daerah subtropis per tahun menderita leptospirosis, meningkat hingga 10 atau lebih per 100.000 orang di daerah tropis. Jika epidemi, insidensinya dapat meningkat hingga 100 atau lebih per 100.000 orang.² Data dari Filipina melaporkan prevalensi 10/100.000, rata-rata terdapat 680 kasus leptospirosis dengan 40 kematian setiap tahunnya.³ Di Indonesia pada tahun 2012 dilaporkan terdapat 239 kasus leptospirosis dengan 29 kasus kematian (*case fatality rate* 12,13%).⁴

Mikrobiologi

Leptospirosis disebabkan spesies patogenik

dari genus *Leptospira*, suatu bakteri *spirochaeta* aerob obligat. *Leptospira* sangat motil, berukuran 0,25 x 6,25 µm. *Leptospira* bersarang di tubulus ginjal pejamu mamalia dan keluar di urin. Bakteri ini bertahan hidup selama sehari-hari atau berminggu-minggu pada kondisi hangat, lembap, dan sedikit alkali, terutama di air segar yang tenang atau mengalir lambat pada suhu sedang di musim panas serta di tanah yang lembap dan air di daerah tropik, terutama pada musim hujan. Berdasarkan hibridisasi DNA, genus *Leptospira* yang sudah dikenali terdiri atas 12 yang patogenik atau mungkin patogenik dan 6 saprofitik. Pembagian berdasarkan aglutinasi menunjukkan terdapat lebih dari 200 serovar patogenik dan 60 serovar saprofitik.^{1,5}



Gambar 1. Mikrograf elektron *Leptospira*.⁵

EPIDEMIOLOGI

Pada iklim sedang infeksi leptospira didapatkan terutama melalui paparan rekreasi (mengendarai kano, berlayar, ski air) atau pekerjaan, atau hidup di daerah kumuh. Di daerah tropik, paparan terutama melalui aktivitas pekerjaan seperti bersawah. Infeksi jarang dari kontak langsung dengan darah, urin, atau jaringan hewan terinfeksi. Terdapat sekitar 160 spesies hewan yang menjadi tempat perlindungan bakteri tersebut, reservoir yang paling penting adalah tikus. Yang ada di mana-mana adalah *icterohaemorrhagiae* dengan spesies tikus *Rattus*, *hardjo* dengan sapi, *canicola* dengan anjing, dan *pomona* dengan babi dan sapi.^{1,5} Klasifikasi serovar bermanfaat untuk tujuan epidemiologis dengan melihat banyaknya hubungan reservoir-serovar yang tersebar secara geografis.

PATOGENESIS DAN PATOLOGI

Transmisi infeksi dari hewan ke manusia biasanya terjadi melalui kontak dengan air atau tanah lembap yang terkontaminasi. *Leptospira* masuk ke sirkulasi manusia melalui penetrasi kulit terabrasi atau membran mukosa



intak (mata, mulut, nasofaring, atau esofagus). Patogenesis terutama pada kasus berat, masih kurang dimengerti. Temuan mikroskopik utamanya adalah vaskulitis sistemik dengan cedera endotel, sel endotel rusak dengan berbagai derajat pembengkakan dan nekrosis. *Leptospira* ditemukan di pembuluh darah berukuran medium dan besar serta kapiler berbagai organ. Organ utama yang terkena adalah:^{1,5}

- ginjal, dengan inflamasi tubulointerstisial difus dan nekrosis tubular,
- paru, biasanya kongesti, dengan perdarahan intraalveolar fokal atau masif, deposisi linear imunoglobulin dan komplemen pada permukaan alveolar,
- hati, yang menunjukkan kolestasis terkait perubahan degeneratif ringan pada hepatosit.

Pada pasien yang bertahan hidup, fungsi hati dan ginjal akan sembuh sempurna sesuai dengan ringannya kerusakan struktural pada organ tersebut.¹

Sistem lain juga dapat terkena, pada kasus berat dapat berupa miokarditis, meningoensefalitis, dan uveitis. Cedera vaskuler dapat disebabkan oleh efek toksik *Leptospira* secara langsung atau oleh respons imun. Protein membran sisi luar *Leptospira* (*outer membrane protein / OMPs*) dan lipopolisakarida dapat menimbulkan inflamasi melalui jalur yang bergantung *Toll like receptor 2*. Trombositopenia dan aktivasi kaskade koagulasi juga sering ditemukan. Pada masa penyembuhan, *Leptospira* terus diekskresikan di urin selama beberapa hari.⁵

KLINIS

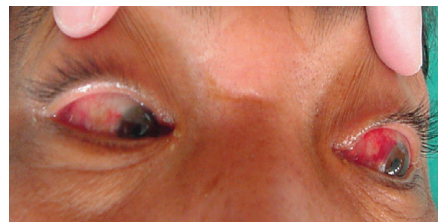
Infeksi dapat asimtomatik, tetapi pada 5-15% kasus dapat berat atau fatal.¹ Masa inkubasi leptospirosis 7-12 hari.⁵ Perjalanan penyakit secara klasik bifasik, yaitu fase bakteremik akut diikuti fase imun; pada kasus berat kedua fase ini bergabung, pada kasus ringan fase imun mungkin tidak terjadi. Manifestasi klinis leptospirosis secara umum terbagi dua, yaitu penyakit anikterik yang *self limited* dan penyakit ikterik (Penyakit Weil) dengan tampilan lebih berat.^{1,5}

Leptospirosis Anikterik

Fase akut dicirikan oleh demam awitan mendadak, menggigil, nyeri kepala retroorbita, anoreksia, nyeri perut, mual, dan

muntah. Demam sering melebihi 40°C dan didahului kekakuan. Terdapat juga mialgia dengan karakteristik nyeri tekan betis, paha, abdomen, dan regio paraspinal (lumbosakral), jika mengenai regio leher dan kuduk akan menyerupai meningitis. Nyeri tekan abdomen dapat menyerupai akut abdomen. Pada kasus ringan demam akan menghilang setelah 3-9 hari.^{1,5}

Injeksi konjungtiva biasanya muncul 2-3 hari setelah awitan demam dan melibatkan konjungtiva bulbi. Tidak ada pus ataupun sekret serosa dan tidak ada perlengketan bulu mata dan kelopak mata. Injeksi ringan sering terlewatkan (**Gambar 2**). Dapat pula ditemukan injeksi faring, splenomegali, hepatomegali, limfadenopati, dan lesi kulit, namun jarang dan tidak jelas.¹



Gambar 2. Injeksi konjungtiva dan ikterus.⁵

Sebagian besar pasien menjadi asimtomatik dalam 1 minggu. Setelah beberapa hari (2-3 hari), pada beberapa pasien gejala kembali muncul, disebut fase kedua atau fase imun. *Leptospira* hilang dari darah, cairan serebrospinal, dan jaringan, namun muncul di urin (leptospiruria). Muncul antibodi IgM, karena itu disebut fase imun. Gejala utama fase ini adalah meningitis pada 50% kasus, meskipun pleiositosis pada cairan serebrospinal dapat ditemukan pada 80-90% pasien pada minggu kedua. Dapat terjadi pula neuritis optik dan neuropati perifer. Uveitis biasanya merupakan manifestasi yang muncul belakangan, 4-8 bulan setelah awitan penyakit.^{1,5}

Leptospirosis Ikterik (Penyakit Weil)

Penyakit *Weil* merujuk pada leptospirosis berat dan mengancam nyawa, dicirikan oleh ikterus, disfungsi ginjal, dan perdarahan. Meskipun ikterus merupakan tanda utama, kematian bukan disebabkan oleh gagal hati. Prognosis tidak ditentukan oleh derajat ikterus, namun oleh adanya ikterus karena semua kematian pada leptospirosis terjadi pada kasus ikterik. Ikterus tampak pertama kali antara hari kelima

hingga kesembilan, intensitas maksimum 4 atau 5 hari kemudian dan terus berlanjut selama rata-rata 1 bulan. Mayoritas pasien memiliki hepatomegali dan nyeri ketok pada perkusi hati menunjukkan penyakit masih aktif.¹

Perdarahan kadang terjadi pada kasus anikterik tetapi paling sering pada penyakit yang berat. Manifestasi perdarahan yang paling sering adalah purpura, petekie, epistaksis, perdarahan gusi, dan hemoptisis minor. Kematian dapat terjadi akibat perdarahan subaraknoid dan perdarahan masif saluran cerna. Adanya perdarahan konjungtiva sangat berguna untuk diagnostik, dan jika disertai sklera ikterik dan injeksi konjungtiva, merupakan temuan yang sangat sugestif untuk leptospirosis.¹

Semua bentuk leptospirosis dapat menyebabkan disfungsi ginjal. Gambaran mulai dari yang ringan berupa proteinuria ringan dan abnormalitas sedimen urin hingga berat berupa cedera ginjal akut. Yang sering ditemukan adalah gagal ginjal non-oliguria dengan hipokalemia ringan (41-45% kasus). Anuria total dengan hiperkalemia merupakan tanda prognostik buruk.³ Gangguan kesadaran pada leptospirosis berat biasanya disebabkan oleh ensefalopati uremik, pada kasus anikterik biasanya disebabkan ensefalitis aseptik. Pada pasien penyakit *Weil* yang berhasil bertahan, fungsi ginjal akan kembali normal.^{1,6}

Faktor utama penyebab cedera ginjal akut pada leptospirosis adalah nefrotoksisitas langsung dari *Leptospira* dan respons imun yang diinduksi toksin. Adanya *Leptospira* di jaringan ginjal akan memicu proses nefritis interstisial dan nekrosis tubular akut. Pada leptospirosis berat akan dijumpai perubahan status hemodinamik seperti sepsis. Akibat vasodilatasi sistemik, kadar aldosteron dan hormon antidiuretik akan meningkat, sehingga terjadi vasokonstriksi ginjal dan penurunan diuresis. Bilirubin yang tinggi juga menurunkan filtrasi glomerulus dan kemampuan pemekatan urin. Rhabdomyolisis yang sering terjadi pada leptospirosis juga dapat menyebabkan cedera ginjal melalui vasokonstriksi ginjal, obstruksi tubulus, dan toksisitas langsung mioglobin (**Gambar 3**).⁶

Komplikasi paru yang paling sering pada leptospirosis adalah sindrom perdarahan



paru berat terkait leptospirosis (*severe pulmonary hemorrhagic syndrome/ SPHS*) dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Komplikasi ini dapat terjadi dengan atau tanpa ikterus ataupun gagal ginjal. Hemoptisis merupakan tanda utama, namun biasanya tidak jelas hingga pasien diintubasi. Faktor risiko komplikasi paru adalah keterlambatan pemberian antibiotik dan trombositopenia pada awitan penyakit.^{1,3} Perdarahan paru terjadi akibat vaskulitis, juga dapat dikaitkan dengan trombositopenia dan koagulopati konsumtif.⁷ Kematian akibat leptospirosis terjadi pada 10-15% kasus, biasanya akibat perdarahan paru, gagal ginjal, atau gagal jantung dan aritmia akibat miokarditis.⁵

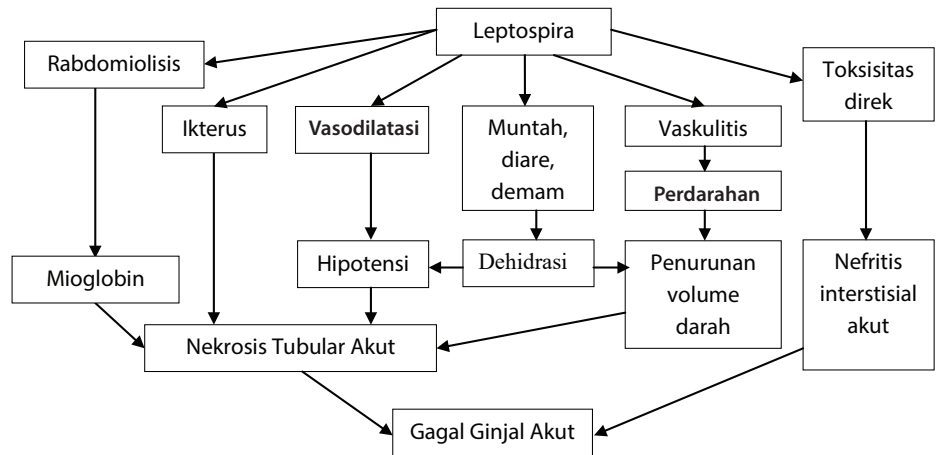
Pemeriksaan laboratorium dapat menemukan leukositosis (15000-30000), neutrofilia, trombositopenia, dan *creatinine phosphokinase* yang tinggi. Bilirubin dapat sangat meningkat (predominasi fraksi direk), tetapi transaminase jarang melebihi 3 kali batas atas.^{1,3,5} Pemanjangan *prothrombin time* sering terjadi namun mudah dikoreksi dengan vitamin K. Pada gangguan fungsi ginjal ureum dan kreatinin akan meningkat, didapatkan hematuria, piuria, proteinuria (biasanya kurang dari 1 g/24 jam), dan berat jenis urin tinggi. Dapat ditemukan juga hipokalemia akibat kebocoran melalui ginjal dan hipomagnesemia.¹ *Neutrophil gelatinase associated lipocain* (NGAL) akan meningkat pada nekrosis tubular akut dan membantu membedakan dari azotemia prerenal. *Rontgen* toraks dapat menunjukkan infiltrat paru, efusi pleura, atau pneumonitis difus.^{5,6}

DIAGNOSIS

Klinis

Setiap pasien demam akut mempunyai riwayat, setidaknya 2 hari, tinggal di daerah banjir atau memiliki risiko tinggi terpapar (berjalan kaki di banjir atau air yang terkontaminasi, kontak dengan cairan dari hewan, berenang di air banjir atau menelan air yang terkontaminasi dengan atau tanpa luka) dan menunjukkan setidaknya dua dari gejala berikut: mialgia, nyeri tekan betis, injeksi konjungtiva, menggigil, nyeri perut, sakit kepala, ikterus, atau oliguria. Pasien dengan gejala tersebut hendaknya dipertimbangkan sebagai tersangka kasus leptospirosis.³

Setiap kasus tersangka leptospirosis dengan tanda vital stabil, sklera anikterik, keluaran



Gambar 3. Patofisiologi disfungsi ginjal akut pada leptospirosis.⁶

urin yang baik, tidak ada meningismus/ iritasi meningen; sepsis/syok sepsis; sulit bernapas; atau ikterus, dan bisa mengonsumsi obat per oral dianggap leptospirosis ringan dan dapat ditatalaksana dengan rawat jalan. Kasus tersangka leptospirosis dengan tanda vital tidak stabil, ikterus atau sklera ikterik, nyeri perut, mual, muntah dan diare, oliguria/anuria, meningismus/ iritasi meninges, sepsis/syok sepsis, perubahan status mental atau sulit bernapas dan hemoptisis dianggap leptospirosis sedang – berat dan perlu dirawat inap.³

Diagnosis Laboratorium

Leptospira dapat diisolasi dari sampel darah dan cairan serebrospinal pada hari ketujuh hingga kesepuluh sakit, dan dari urin selama minggu kedua dan ketiga. Kultur dan isolasi masih menjadi baku emas, dapat mengidentifikasi serovar, tetapi membutuhkan media khusus dengan waktu inkubasi beberapa minggu, dan membutuhkan mikroskop lapangan gelap, sehingga tidak sesuai untuk perawatan individual. Sejumlah metode deteksi DNA leptospira dengan reaksi rantai polimerase lebih sensitif daripada kultur, dan dapat memberikan konfirmasi diagnosis lebih awal pada fase akut, namun belum menjadi standar rutin.^{1,3,5,8}

Respons antibodi IgM yang kuat, muncul sekitar 5-7 hari setelah awitan gejala, dapat dideteksi menggunakan beberapa uji komersial berbasis ELISA, aglutinasi latex dan teknologi uji cepat imunokromatografik. Uji serologi ini mendeteksi antibodi IgM yang spesifik terhadap genus *Leptospira*. Tetapi uji ini sensitivitasnya rendah (63-72%) pada

sampel fase akut (penyakit kurang dari 7 hari). Jika sampel serum diambil setelah hari ketujuh, sensitivitas meningkat menjadi >90%. Oleh karena itu, sampel kedua hendaknya diambil pada kasus tersangka leptospirosis dengan hasil awal negatif atau meragukan.^{1,3,5,8} Antibiotik yang diberikan sejak awal penyakit mungkin menyebabkan respons imun dan antibodi tertunda. IgM positif menunjukkan leptospirosis saat ini atau baru terjadi, namun antibodi IgM dapat tetap terdeteksi selama beberapa tahun.⁹

Pada uji aglutinasi mikroskopik, peningkatan titer empat kali lipat dari serum akut ke konvalesens merupakan konfirmasi diagnosis. Akan tetapi metode ini kompleks, deteksi antibodi terhadap suspensi antigen hidup dengan cara serum pasien diencerkan lalu diletakkan pada panel leptospira patogenik hidup. Hasilnya dilihat pada mikroskop lapangan gelap dan diekspresikan sebagai persentase organisme yang dibersihkan dari lapang pandang melalui aglutinasi. Uji hanya dilakukan di laboratorium rujukan, dapat memberikan informasi mengenai serovar yang diduga menginfeksi, sehingga memiliki nilai epidemiologis. Di daerah endemis, titer yang meningkat hanya sekali harus diinterpretasikan secara hati-hati karena antibodi bertahan selama bertahun-tahun setelah infeksi akut. Reaksi silang juga dapat terjadi pada sifilis, hepatitis virus, HIV, *relapsing fever*, penyakit *Lyme*, legionellosis, dan penyakit autoimun.^{1,3,5} Pemeriksaan mikroskopik langsung dari sampel klinis bernilai diagnostik kecil, pewarnaan imunohistokimia dari spesimen otopsi sangat berguna.⁵



Mengingat sulitnya konfirmasi diagnosis leptospirosis, dibuatlah sistem skor yang mencakup parameter klinis, epidemiologis, dan laboratorium (Tabel 1). Berdasarkan kriteria Faine yang dimodifikasi, diagnosis presumtif leptospirosis dapat ditegakkan jika: (i) Skor bagian A atau bagian A + bagian B = 26 atau lebih; atau (ii) Skor bagian A + bagian B + bagian C = 25 atau lebih. Skor antara 20 dan 25 menunjukkan kemungkinan diagnosis leptospirosis tetapi belum terkonfirmasi.¹⁰

Tabel 1. Kriteria Faine yang dimodifikasi (2012)¹⁰

Bagian A : Data klinis	Skor
Sakit kepala	2
Demam	2
Jika demam, suhu 39°C atau lebih	2
Injeksi konjungtiva (bilateral)	4
Meningismus	4
Mialgia (khususnya otot betis)	4
Injeksi konjungtiva + meningismus + mialgia	10
Ikterus	1
Albuminuria atau retensi nitrogen	2
Hemoptisis atau <i>dyspnea</i>	2
Bagian B : Faktor epidemiologis	Skor
Curah hujan	5
Kontak dengan lingkungan terkontaminasi	4
Kontak dengan binatang	1
Bagian C : Temuan bakteriologis dan laboratorium	Skor
Isolasi <i>Leptospira</i> pada kultur	Diagnosis pasti
PCR	25
Serologi positif	
- ELISA IgM positif; SAT* positif; <i>rapid test</i> lain***, satu kali <i>titer</i> tinggi pada MAT** (masing-masing dari ketiga pemeriksaan ini harus diberikan nilai)	15
- Peningkatan <i>titer</i> MAT** atau serokonversi (serum yang berpasangan)	25

*SAT = *Slide agglutination test*; **MAT = *Microscopic agglutination test*; *** *Latex agglutination test*/ *Lepto dipstick*/ *Lepto Tek lateral flow*/ *Lepto Tek Dri-Dot test*

TATALAKSANA

Antibiotik hendaknya diberikan pada semua pasien leptospirosis pada fase penyakit mana pun. Pada kasus ringan obat terpilih adalah doksisisiklin.¹ Obat alternatif adalah amoksisilin dan azitromisin dihidrat. Pasien sakit berat hendaknya dirawat inap. Antibiotik terpilih pada leptospirosis sedang-berat adalah *penicillin G*. Obat alternatif di antaranya sefalosporin generasi ketiga (seftriakson, sefotaksim) dan azitromisin dihidrat parenteral. Antibiotik harus diberikan selama 7 hari, kecuali azitromisin dihidrat selama 3 hari

Tabel 2. Dosis antibiotik rekomendasi untuk leptospirosis^{3,10}

Leptospirosis Ringan		Leptospirosis Sedang-Berat	
Antibiotik	Dosis	Antibiotik	Dosis
Agen Lini Pertama			
Doksisisiklin	100 mg 2 kali sehari per oral	Penisilin G	1,5 juta unit setiap 6-8 jam
Agen Alternatif			
Amoksisilin	500 mg 4 kali sehari atau 1 g setiap 8 jam per oral	Ampisilin iv	0,5-1 g setiap 6 jam
Ampisilin	500-750 mg 4 kali sehari	Azitromisin dihidrat	500 mg sekali sehari selama 5 hari
Azitromisin dihidrat	Inisial 1 g, dilanjutkan 500 mg per hari untuk 2 hari berikutnya	Seftriakson	1 g setiap 24 jam
		Sefotaksim	1 g setiap 6 jam

(Tabel 2).³

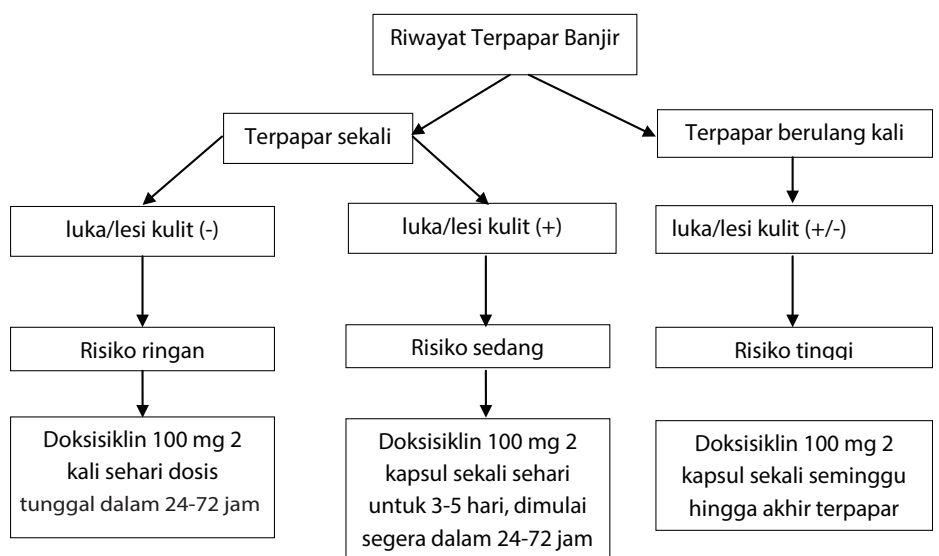
Pada leptospirosis sedang berat, terapi suportif dengan perhatian pada keseimbangan cairan dan elektrolit serta fungsi paru dan jantung sangat penting. Pasien yang menderita gagal ginjal diterapi dengan hemodialisis atau hemodiafiltrasi jika tersedia.⁵ Transfusi darah dan produk darah mungkin diperlukan pada perdarahan berat. Transfusi trombosit dini dianjurkan jika trombosit kurang dari 50 ribu / mm³ atau pada turun bermakna dalam waktu singkat.⁷

Perdarahan paru sering membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik segera. Pasien SPHS memiliki bukti fisiologis dan patologis untuk ARDS, sehingga ventilasi dengan volume *tidal* rendah dan *post-expiratory end pressure* tinggi. Dukungan pernapasan untuk mempertahankan oksigenasi jaringan yang adekuat sangat penting karena pada kasus tidak fatal fungsi paru dapat sembuh

sempurna.¹ Penggunaan kortikosteroid pada ARDS masih diperdebatkan, beberapa studi menunjukkan manfaat jika diberikan pada awal ARDS. Metilprednisolon diberikan dalam 12 jam pertama awitan keterlibatan paru dengan dosis 1 g iv/hari selama 3 hari dilanjutkan prednisolon oral 1 mg/kgBB/hari selama 7 hari.³ Plasmaferesis dosis rendah (25 mL/kg) juga bermanfaat pada perdarahan paru ringan.¹¹ Dua siklus plasmaferesis berjarak 24 jam disertai siklofosamid 20 mg/kg setelah siklus pertama plasmaferesis dapat meningkatkan ketahanan hidup.⁷

PENCEGAHAN

Pencegahan infeksi menggunakan doksisisiklin 200 mg 1 kali seminggu dapat bermanfaat pada orang berisiko tinggi untuk periode singkat, misalnya anggota militer dan pekerja agrikultur tertentu. Antibiotik dimulai 1 sampai 2 hari sebelum paparan dan dilanjutkan selama periode paparan.³ Infeksi leptospira hanya memberikan imunitas spesifik serovar,



Gambar 4. Profilaksis pasca-paparan leptospira.³



sehingga dapat terjadi infeksi berikutnya oleh serovar berbeda. Leptospirosis di daerah tropik sulit dicegah karena banyaknya hewan reservoir yang tidak mungkin dieliminasi. Banyaknya serovar menyebabkan vaksin spesifik serovar kurang bermanfaat. Pada kondisi ini, cara paling efektif adalah menyediakan sanitasi yang layak di komunitas

daerah kumuh perkotaan.¹

Pada orang yang sudah terpapar dengan leptospira, masih dapat diberikan terapi profilaksis pasca-paparan; digunakan doksisisiklin disesuaikan berdasarkan risiko individu (**Gambar 4**).

PENUTUP

Leptospirosis merupakan penyakit zoonosis yang sering tidak terdiagnosis. Tampilan klinisnya bervariasi mulai dari yang *self limited* hingga yang dapat mengancam nyawa. Diagnosis dini dan pengobatan segera dengan antibiotik sangat penting untuk mencegah morbiditas dan mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA:

1. Watt G. Leptospirosis. In: Magill AJ, Hill DR, Solomon T, Ryan ET, editors. Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases. 9th ed. London: Saunders Elsevier; 2013. p. 597-601.
2. World Health Organization. Leptospirosis burden epidemiology reference group [Internet]. [cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/lerg/en/index2.html>.
3. Leptospirosis clinical practice guidelines 2010 [Internet]. [cited 2013 Dec 20]. Available from: [http://www.psmid.org.ph/contents/Leptospirosis_GUIDELINES_\(contents\).pdf](http://www.psmid.org.ph/contents/Leptospirosis_GUIDELINES_(contents).pdf).
4. Kementerian Kesehatan. Profil pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan tahun 2012. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2012.
5. Day NPJ, Edwards CN. Leptospirosis. In: Cohen J, Opal SM, Powderly WG, editors. Infectious diseases. 3rd ed. London: Mosby Elsevier; 2010. p. 1241-2.
6. Daher Ede F, de Abreu KL, da Silva Junior GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. J Bras Nefrol. 2010;32(4):400-7.
7. Gulati S, Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. Lung India 2012;29:347-53.
8. Toyokawa T, Ohnishi M, Koizumi N. Diagnosis of acute leptospirosis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9(1):111-21.
9. Verasahib K. Guidelines for the diagnosis, management, prevention and control of leptospirosis in Malaysia. 1st ed. Malaysia: Disease Control Division, Department of Public Health, Ministry of Health Malaysia; 2011.
10. Kumar SS. Indian guidelines for the diagnosis and management of human leptospirosis. API Medicine Update 2013;23:23-9.
11. Trivedi SV, Vasava AH, Bhatia LC, Patel TC, Patel NK, Patel NT. Plasma exchange with immunosuppression in pulmonary alveolar haemorrhage due to leptospirosis. Indian J Med Res. 2010;131: 429-33