

Laporan Kasus

Weil's Disease dengan Gagal Ginjal Akut

Rizki Amelia¹, Fadrian²

Abstrak

Weil's disease adalah penyakit leptospirosis berat yang ditandai dengan kegagalan multiorgan dengan gejala demam tinggi, ikterus, gagal ginjal, nekrosis hati, kelainan pada paru, kardiovaskular, perubahan neurologis, dan perdarahan. Gagal ginjal akut dapat terjadi pada 20% hingga 85% pasien selama fase kedua penyakit leptospirosis. Dilaporkan seorang laki-laki 31 tahun dengan demam tinggi terus-menerus, nyeri pada otot dan sendi seluruh tubuh terutama pada otot kedua betis, nyeri kepala, mata dan seluruh tubuh tampak kuning, buang air kecil seperti teh pekat. Pasien pernah memancing di sungai tanpa alas kaki. Pemeriksaan fisik ditemukan sklera ikterik, injeksi siliar, suhu 38,9°C. Pemeriksaan laboratorium leukosit 16.880/mm³, trombosit 26.000 sel/mm³, ureum 152 mg/dl, kreatinin 6,8 mg/dl, bilirubin direk 15 mg/dl, bilirubin indirek 7,2 mg/dl, SGOT 192 U/L, SGPT 71 U/L. Urinalisis ditemukan hematuria dan proteinuria. Serologi IgM anti leptospira didapatkan hasil reaktif. Pada pemeriksaan mikroskopis langsung lapangan gelap pada sampel urin ditemukan bakteri *Leptospira* yang berbentuk spiral halus. Pada pemeriksaan USG ginjal didapatkan kesan kedua ginjal sesuai gambaran nefritis akut. Pada pemeriksaan Modified Faine's Criteria Score didapatkan skor 39 kesan Presumptive Leptospirosis. Pasien ditatalaksana dengan antibiotik Ceftriaxon 2x1 gram intravena dan hemodialisis.

Kata kunci: hemodialisis, gagal ginjal akut, leptospirosis, Weil's disease

Abstract

*Weil's disease is a severe leptospirosis characterized by multiorgan failure with symptoms of high fever, jaundice, kidney failure, liver necrosis, lung abnormalities, cardiovascular collapse, neurological changes, and bleeding. Acute kidney injury may occur in 20% to 85% of patients during the second phase of leptospirosis disease. It has been reported a 31-year-old male patient had a persistent high fever, pain in the muscles and joints throughout the body, especially in the muscles of both calves, headache, eyes and the whole body looked yellow, urinating like dark tea. The patient once fished in the river barefoot. Physical examination showed icteric sclera, ciliary injection, and temperature 38.9°C. Laboratory examination of leukocytes 16,880/mm³, platelets 26,000/mm³, ureum 152 mg/dl, creatinine 6.8 mg/dl, direct bilirubin 15 mg/dl, indirect bilirubin 7.2 mg/dl, SGOT 192 U/L, SGPT 71 U/L. Urinalysis showed hematuria and proteinuria. Anti-leptospira IgM serology showed reactive results. On direct dark field microscopic examination of urine samples, fine spiral-shaped *Leptospira* bacteria were found. On ultrasound examination of the kidneys, the impression of both kidneys showed acute nephritis. The Modified Faine Criteria Score was 39, which suggests presumptive leptospirosis. The patient was treated with intravenous antibiotics Ceftriaxon 2x1 gram and hemodialysis.*

Keywords: acute kidney injury, hemodialysis, leptospirosis, Weil's disease

Affiliasi penulis: ¹Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ²Subdivisi Penyakit Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia.

Korespondensi: Rizki Amelia, Email: imel.amelia90@gmail.com

PENDAHULUAN

Weil's disease merupakan penyakit leptospirosis berat yang ditandai dengan kegagalan multiorgan dengan gejala demam tinggi, ikterus, gagal ginjal, nekrosis hati, kelainan pada paru, kardiovaskular, perubahan neurologis, dan perdarahan.¹

Leptospirosis merupakan penyakit zoonosis yang terbanyak ditemukan di dunia berhubungan dengan hewan pengerat dan berkaitan dengan sanitasi yang buruk, pekerjaan agrikultural, dan olahraga yang berhubungan dengan air, lumpur ataupun paparan dengan tanah. Leptospirosis disebabkan oleh genus *leptospira*, famili *treponemataceae*, suatu mikroorganisme *spirochaeta*.²

Etiologi

Weil's Disease disebabkan genus *leptospira*, famili *treponemataceae*, suatu mikroorganisme *spirochaeta*. *Leptospira* sangat motil, dengan lebar 0,1-0,2 μm dan panjang 6- 20 μm . Infeksi pada manusia berasal dari paparan urin hewan menyusui yang terinfeksi, baik secara langsung atau melalui kontaminasi tanah atau air. Tikus merupakan reservoir utama dari *leptospira* patogen. Mekanisme penularannya melalui kulit yang rusak, selaput lendir dan konjungtiva, dan tidak dapat menembus kulit yang utuh dan mereka yang terpapar air yang mungkin terkontaminasi berisiko tertular leptospirosis.³

Manifestasi Klinis

Leptospirosis dapat muncul dalam dua sindrom klinis yang berbeda yaitu ikterik dan anikterik. Sindrom anikterik bersifat self limited disease dengan gejala seperti penyakit flu yang tidak spesifik. Onset penyakit terjadi secara tiba-tiba, dapat disertai dengan sakit kepala, batuk, ruam non-pruritus, demam, kekakuan, nyeri otot, anoreksia, dan diare. Penyakit ini dapat berlangsung beberapa hari sebelum resolusi demam. Bentuk penyakit ini sekitar 90% dari semua kasus leptospirosis yang terdokumentasi. Sindrom anikterik

juga dapat kambuh beberapa hari kemudian dan fase ini disebut tahap kekebalan di mana meningitis aseptik dapat terjadi. Penderita dapat pulih sepenuhnya, tetapi mungkin menderita nyeri kepala episodik kronis.³

Fase ikterik leptospirosis secara klasik dikenal sebagai *Weil's disease*. Penyakit infeksi berat yang manifestasinya termasuk demam, gagal ginjal, penyakit kuning, perdarahan, dan gangguan pernapasan. Fase ikterik juga dapat melibatkan organ jantung, sistem saraf pusat, dan otot. Penyakit ini biasanya bersifat berat dan dapat berlangsung berminggu-minggu atau berbulan-bulan jika pasien masih bertahan.³

Diagnosis

Pada anamnesis penting diketahui tentang riwayat pekerjaan pasien, apakah masuk ke dalam kelompok risiko tinggi, keluhan didapati demam yang muncul mendadak, nyeri kepala terutama di daerah frontal, mata merah, fotofobia, mual dan muntah. Pada pemeriksaan fisik dijumpai demam, nyeri tekan otot, dan hepatomegali. Pada pemeriksaan laboratorium darah rutin bisa dijumpai leukositosis, normal atau sedikit menurun disertai gambaran neutrofilia dan laju endap darah tinggi. Pada urin dapat dijumpai protein urin, leukosituria, hematuria, atau silinder (cast). Bila organ hati terlibat, bilirubin direk meningkat tanpa peningkatan transaminase. BUN, ureum, dan kreatinin juga bisa meninggi bila terjadi komplikasi pada ginjal. Trombositopenia terdapat pada 50% kasus. Diagnosis pasti dengan isolasi *leptospira* dari cairan tubuh dan serologi. Kultur spesimen darah dilakukan sebelum diberi antibiotik. Kultur urin diambil setelah 2-4 minggu onset penyakit. Serologi dilakukan untuk mendeteksi adanya *leptospira* dengan cepat dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), silver stain, atau fluorescent antibody stain, dan mikroskop lapangan gelap.^{2,4}

Respons antibodi IgM yang kuat, muncul sekitar 5 sampai 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 (<7 hari). Jika sampel serum diambil setelah hari ke 7, sensitivitas meningkat menjadi >90%. 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 terdeteksi selama beberapa tahun.⁴

Masalah betapa sulitnya mengonfirmasi diagnosis leptospirosis, maka dibuatlah sistem skor yang mencakup parameter klinis, epidemiologis, dan laboratorium. 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.³

Tabel 1. Kriteria Faine³

Bagian A (Data Klinis)	Skor
Sakit kepala	2
Demam	2
Jika demam, suhu 39°C atau lebih	2
Injeksi konjungtiva (bilateral)	4
Meningismus	4
Myalgia (khususnya otot betis)	4
Injeksi konjungtiva + meningismus + mialgia	10
Ikterus	1
Albuminuria atau retensi nitrogen	2
Hemoptisis atau dyspnea	2
Bagian B : Faktor Epidemiologis	
Curah hujan	5
Kontak dengan lingkungan terkontaminasi	4
Kontak dengan binatang	1
Bagian C : Temuan bakteriologis dan laboratorium	
Isolasi leptospira pada kultur	Diagnosis pasti
PCR	25
Serologi positif	
ELISA IgM positif	15
Peningkatan titer MAT	25

Penatalaksanaan

Sebagian besar kasus leptospirosis ringan sembuh secara spontan. Kasus leptospirosis ringan sembuh dengan antibiotik oral, termasuk doksisisiklin, azitromisin, ampicilin, dan amoksisilin. Pilihan pengobatan awal tergantung pada tingkat keparahan penyakit pada presentasi. Azitromisin atau doksisisiklin adalah obat pilihan sesuai pedoman standar di lokasi geografis dimana penyakit riketsia endemik. Penggunaan doksisisiklin dikontraindikasikan bagi populasi hamil dan anak kecil.³

Pada beberapa pasien, perkembangan penyakit kepada bentuk yang lebih berat dapat dicegah dengan inisiasi awal pengobatan antibiotik. Terlepas dari durasi gejala, pengobatan dengan antibiotik harus dimulai segera setelah diagnosis sementara leptospirosis ditegakkan. Tidak perlu menunda pengobatan sampai hasil laboratorium terpenuhi karena gejala klinis dan riwayat lingkungan lebih bernilai. Pada kasus berat penisilin G intravena telah terbukti sama efektifnya dengan cefotaxime dan ceftriaxone. Memulai antibiotik sangat penting untuk menghindari komplikasi, tetapi diagnosis harus dikonfirmasi pada minggu kedua penyakit.³

Pencegahan

Bagi yang mempunyai risiko tinggi untuk tertular leptospirosis harus diberikan perlindungan untuk melindungi kontak dengan bahan yang telah terkontaminasi dengan urin reservoir. Langkah pengendalian yang paling penting untuk mencegah leptospirosis pada manusia termasuk menghindari sumber infeksi potensial seperti genangan air dan limpasan air peternakan, pengendalian hewan pengerat, dan perlindungan makanan dari kontaminasi hewan. Pemberian doksisisiklin 200 mg per minggu bermanfaat untuk mengurangi serangan Leptospirosis bagi yang mempunyai risiko tinggi terpapar dalam waktu singkat.⁵

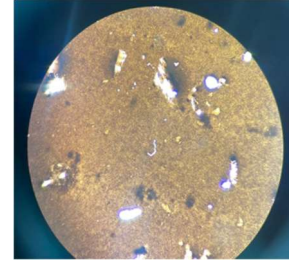
KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 39 tahun datang dengan keluhan demam tinggi 1 minggu, nyeri di kedua betis 6 hari, bertambah saat betis ditekan. Nyeri kepala 6 hari, muntah 5 hari. Tampak kuning pada seluruh tubuh 4 hari, Buang air kecil seperti teh pekat 3 hari. BAB hitam 1 hari. Pasien memiliki hobi memancing ikan di sungai, tanpa memakai alas kaki saat masuk ke sungai, terakhir dilakukan 15 hari yang lalu. Riwayat membersihkan barang-barang bekas di rumah 12 hari yang lalu, dimana banyak kotoran tikus di area tersebut.

Pada pemeriksaan fisik mata ditemukan adanya sklera ikterik, injeksi siliar. Pemeriksaan jantung ditemukan adanya kardiomegali. Pada ekstremitas ditemukan nyeri tekan gastroknemius. Pada pemeriksaan laboratorium darah didapatkan leukositosis 16.880/mm³, trombositopenia 26.000/mm³, dan peningkatan LED 43mm/jam. Selain itu, ditemukan peningkatan kadar ureum 152mg/dl, kreatinin 6,8mg/dl, bilirubin indirek 7,2mg/dL, bilirubin direk 15mg/dL, SGOT 192 u/L dan SGPT 71 u/L. Pada pasien ini, dilakukan pemeriksaan serologi IgM anti leptospira dan didapatkan hasil reaktif. Selain itu, ditemukan bakteri berbentuk spiral halus yaitu leptospira pada pemeriksaan mikroskopis langsung lapangan gelap pada sampel urin. Pada pemeriksaan USG abdomen ditemukan adanya hepatitis. Pada pemeriksaan USG ginjal didapatkan kesan kedua ginjal sesuai gambaran nefritis akut. Pada pemeriksaan Modified Faine's Criteria Score didapatkan total skor 39 dengan kesimpulan leptospirosis.



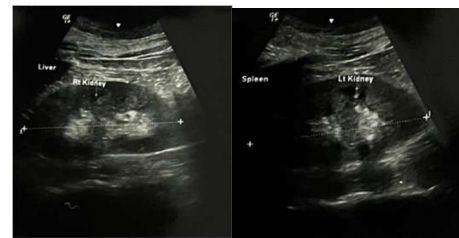
Gambar 1. Pemeriksaan fisik injeksi siliar dan sklera ikterik.



Gambar 2. Pemeriksaan urin mikroskop lapangan gelap ditemukan leptospira berbentuk spiral halus



Gambar 3. USG abdomen menggambarkan hepatitis



Gambar 4. USG ginjal menggambarkan nefritis akut

Pada pasien ditegakkan diagnosis *Well's disease* dengan gagal ginjal akut ec nefritis akut, hepatitis akut, trombositopenia dengan melana.

Pasien diterapi dengan pemberian terapi suportif, antibiotik, dan dilakukan hemodialisis. Antibiotik diberikan ceftriaxone 2x1 gram intravena, parasetamol 3x500mg, asam ursodeoksikolat 3x250 mg, natrium bicarbonate 3x500 mg, lansoprazol 1x30mg, sukralfat 3x10cc, dan domperidon 3x10mg.

Setelah 8 hari rawatan dan menjalankan 2x hemodialisis, kondisi perbaikan. Leukosit 12.820/mm³, ureum 68 mg/dL, kreatinin 1,2mg/dL, bilirubin indirek 1,2 mg/dL, bilirubin direk 4,6mg/dL. Pasien dipulangkan dengan pengobatan cefixime 2x200mg dan dilanjutkan hemodialisa 1x saat kontrol.

PEMBAHASAN

Sebagian besar pasien leptospirosis datang dengan keluhan demam pada saat masuk rumah sakit. Gejala meliputi demam yang tiba-tiba, nyeri kepala, dan mialgia. Nyeri otot yang terutama terfokus pada punggung bawah dan betis merupakan gejala klasik leptospirosis. Gejala lain yang terlihat berhubungan dengan sistem gastrointestinal termasuk mual, muntah, nyeri perut dan diare.^{12,13} Manifestasi klinis leptospirosis dapat dibagi menjadi dua sindrom klinis yang berbeda. Sebanyak 90% dari pasien datang dengan penyakit demam anikterik ringan terkait dengan penyakit seperti influenza dengan sakit kepala dan mialgia dan 10% datang dengan gejala berat, berupa demam tinggi terus-menerus dan penyakit kuning biasanya berhubungan dengan penyakit hati, gagal ginjal, perdarahan dan kegagalan multiorgan. Perdarahan dapat terjadi seperti petekie, purpura, perdarahan konjungtiva dan perdarahan gastro intestinal. Kegagalan multiorgan berkaitan dengan mortalitas yang sangat tinggi. Pada pasien ini dikatakan sebagai leptospirosis berat atau *Weil's disease* karena adanya ikterik-hemoragik dengan disfungsi multiorgan yaitu terdapat gangguan fungsi hati, perdarahan saluran cerna yaitu melenas dan adanya gagal ginjal akut.⁷

Weil's disease yang merujuk pada penyakit leptospira berat dan mengancam nyawa, ditandai dengan ikterik, disfungsi ginjal dan perdarahan. Sekitar 5-10% penyakit leptospira dapat mengakibatkan kegagalan multiorgan ginjal, hati dan paru. Leptospira interogans menghasilkan endotoksin yang dapat mempengaruhi sel tubulointersisial, dan mengandung lipopolisakarida, Glikoprotein sitotoksik (GLP) dan Lipoprotein (LipL) terutama LipL32 yang bersifat imunogenik dan dapat menghasilkan interleukin proinflamasi.⁸

Glikoprotein (GLP) dapat mempengaruhi transporasi ion tubular, terutama natrium dan kalium. Perubahan tubulus ditandai dengan ekskresi natrium

dan kalium yang tinggi mendahului penurunan laju filtrasi ginjal. Nefritis tubulointersisial merupakan temuan yang sering pada *weil's disease*. Cedera pada tubulus proksimal merupakan kondisi yang sering terjadi.⁸

Ginjal merupakan salah satu organ yang paling sering terkena infeksi *Leptospira*. Keterlibatan ginjal dapat bervariasi dari perjalanan subklinis, ditandai dengan proteinuria ringan, hematuria mikroskopis dan leukosit yang lebih sedikit, dengan sedimen abnormal dalam urin, hingga adanya gagal ginjal akut. Gagal ginjal akut dapat terjadi pada 20% hingga 85% pasien selama fase kedua penyakit leptospirosis. Dua mekanisme utama yang terkait dengan cedera ginjal yang dipicu oleh leptospira yaitu nefrotoksik langsung bakteri yang menginduksi respon imun, dan efek tidak langsung dari infeksi, seperti dehidrasi, dan hipoksia. Nefritis interstisial adalah perubahan ginjal terutama pada leptospirosis.⁸ Pemberian cairan yang cukup untuk menyingkirkan AKI (*Acute Kidney Injury*) akibat kekurangan cairan adalah hal penting dilakukan. Tatalaksana AKI dengan kondisi yang berat dapat dipertimbangkan dialisis. Studi terbaru menunjukkan manfaat dialisis dini pada leptospirosis yaitu penurunan angka kematian. Menurut penelitian yang dilakukan di São Paulo terhadap 33 pasien dengan leptospirosis dirawat yang dirawat di ICU, penurunan yang signifikan dalam kematian diamati pada kelompok menjalani dialisis saat awal masuk dan dialisis harian dibandingkan dengan kelompok yang menerima dialisis onset lambat setiap hari (16,7% vs 66,7%).⁸ Pada pasien ini dilakukan hemodialisis sebanyak 3x. Terlihat perubahan yang signifikan baik secara klinis maupun laboratorium. Penurunan kadar ureum dan kreatinin dari awal masuk ureum 152 mg/dL, kreatinin 6,8 mg/dL menjadi ureum 39 mg/dL dan kreatinin 1 mg/dL. Semakin cepat dilakukannya hemodialisis berhubungan dengan angka mortalitas dan kemungkinan berkembang menjadi penyakit ginjal kronik di kemudian hari.^{8,9,12}

Adanya ikterik merupakan karakteristik pada *Weil's disease* yang disebabkan oleh peningkatan kadar bilirubin dalam darah, tetapi kadar bilirubin yang sangat tinggi jarang dilaporkan dalam literatur. Ada sedikit publikasi yang menemukan bilirubin sangat tinggi yaitu lebih dari 30 mg/dl. Ikterik merupakan manifestasi penting pada disfungsi hati, tetapi mekanismenya pada leptospirosis masih belum sepenuhnya jelas. Dalam beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan percobaan menunjukkan infiltrasi leptospira langsung ke dalam hepatosit mengakibatkan kerusakan hepatosit dan intercellular junction yang menyebabkan kebocoran empedu dari kanalikuli bilier ke pembuluh darah sinusoidal, sehingga terjadi peningkatan kadar bilirubin direk yang terlihat dalam bentuk ikterik leptospirosis. Kerusakan pada kanalikuli ini berhubungan dengan peningkatan kadar bilirubin terkonjugasi, SGOT, SGPT, alkali fosfatase, dan gamma GT.^{1,10,11}

Pada saat ini, penisilin masih merupakan antibiotika pilihan utama. Antibiotik hendaknya diberikan pada semua pasien leptospirosis pada fase penyakit manapun. Antibiotik harus diberikan selama 7 hari, kecuali azitromisin dihidrat selama 3 hari. Pilihan antibiotik dan dosis dapat dilihat pada Tabel 2.¹⁰ 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.⁶

Tabel 2. Tatalaksana leptospirosis¹⁰

Indikasi	Regimen	Dosis
Leptospirosis Ringan	Doksisiklin	2x 100mg
	Ampisilin	4x 500-750mg
	Amoksisilin	4x500mg
	Azithromycin	1x500mg
Leptospirosis Sedang/Berat	Ampisilin	1 gram/6jam IV
	Amoksisilin	1 gram/6jam IV
	Ceftriaxone	1-2gr IV/hari
	Cefotaxime	1g IV/6jam
	Doksisiklin	200mg/minggu

Melena pada pasien disebabkan oleh trombositopenia. Ada beberapa hipotesis tentang mekanisme terjadi trombositopenia: 1) Adanya koagulasi intravaskular diseminata. 2) Keterlibatan sitotoksin. 3) Komplikasi langsung dari vaskulitis, yang dipicu oleh *Leptospira*. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan patofisiologi sebenarnya dari trombositopenia. Manifestasi hemoragik lebih sering terjadi pada pasien dalam kelompok trombositopenia. Trombositopenia juga dikaitkan dengan temuan laboratorium yang buruk, seperti hipoalbuminemia, kadar hemoglobin yang lebih rendah, dan kadar AST dan bilirubin total yang lebih tinggi. Namun, kondisi ini tidak menandakan prognosis yang lebih buruk. Penelitian Spichler *et al.* (2008) melaporkan bahwa peningkatan kreatinin (> 3mg/dL) dan bilirubin total (>6 mg/dL) dikaitkan dengan prognosis yang buruk.¹³ Pada kasus ikterus, angka kematian 5 % pada umur dibawah 30 tahun, dan pada usia lanjut mencapai 30 – 40 %.¹⁴

Pasien diberikan edukasi mengenai pencegahan leptospirosis, diantaranya menggunakan alas kaki saat memancing, ataupun saat berada di tempat genangan air. Serta membersihkan secara berkala lingkungan rumah supaya terhindar dari paparan urin tikus.

SIMPULAN

Pemeriksaan *gold standard* leptospirosis dilakukan dengan menggunakan *Microscopic Agglutination Test*. Perjalanan penyakit yang parah dapat dihindari dengan diagnosis dan pengobatan yang cepat. Untuk pengobatan, antibiotik dan obat suportif diberikan. Meskipun prognosnya biasanya baik, gejalanya dapat menetap. Diharapkan bahwa pencegahan dini terhadap individu yang memiliki faktor risiko terinfeksi dapat melindungi mereka dari serangan leptospirosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maroun E, Kushawaha A, El-Charabaty E, Mobarakai N, El-Sayegh S. Fulminant leptospirosis (Weil's Disease) in an urban setting as an overlooked cause of multiorgan failure: A case report. *J Med Case Reports*. 2011; 5 (7).
2. Zein U. Leptospirosis. Dalam: Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I. Edisi Ke-6. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2014.hlm.633-8.
3. Chacko S, Lakshmi S, Jayakumar A, Binu SL, Pant RD, Giri A, *et al*. A short review on leptospirosis: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021;11.
4. Gasem MH, Hadi U, Alisjahbana B, Tjitra E, Hapsari M, Lestari ES, *et al*. Leptospirosis in Indonesia: Diagnostic challenges associated with atypical clinical manifestations and limited laboratory capacity. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1):179.
5. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 13(4): 249-55.
6. Holla R, Darshan B, Pandey L, Unnikrishnan B, Kumar N, Thapar R, *et al*. Leptospirosis in coastal South India: A facility based study. *BioMed Res Int*. 2018; 2018:1759125.
7. Dutta TK, Christopher M. Leptospirosis - An overview. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:545-51
8. Chavez-Iniguez JS, Cabrera-Aguilar S, Garcia-Garcia G, Armendariz-Borunda J. Acute kidney injury and acute liver failure in leptospira infection and Weil's syndrome. *J Ren Hepat Disord*. 2020; 4 (2):21–8.
9. Yaslianifard S, Hoseini M, Yaslianifard S, Alimorad S. Renal failure due to human leptospirosis; An overview. *Nephro-Urol Mon*. 2018; 10(3):e66503.
10. Goarant C. Leptospirosis: risk factors and management challenges in developing countries. *Res Rep Trop Med*. 2016;7:49–62.
11. Guernier V, Goarant C, Benschop J, Lau CL. A systematic review of human and animal leptospirosis in the Pacific Islands reveals pathogen and reservoir diversity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5): e0006503.
12. Yang CW. Leptospirosis renal disease: Emerging culprit of chronic kidney disease unknown etiology. *Nephron* 2018;138(2):129–36.
13. Spichler AS, Vilaca PJ, Athanazio DA, Albuquerque JOM, Buzzar M, Castro B, *et al*. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(6):911-4.
14. Esen S, Sunbul M, Leblebicioglu H, Eroglu C, Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(23-24):347-52.