



PREDIKTOR POTENSIAL MORTALITAS PADA KASUS LEPTOSPIROSIS

Saras Kuntari^{1,2*}, Solikhah², Dyah Suryani²

¹Dinas Kesehatan Kabupaten Klaten, Jl. Pemuda No. 313 Klaten, Jawa Tengah 57412, Indonesia

²Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, Jl. Prof. Dr. Soepomo, S.H. Janturan Yogyakarta 55164, Indonesia

*yasjta@gmail.com

ABSTRAK

Leptospirosis berpotensi menimbulkan keparahan dan kematian. Manifestasi gejala yang muncul sangat bervariasi. Pada banyak penelitian yang dilakukan sebelumnya, telah mengungkapkan faktor-faktor yang berhubungan dengan kematian akibat Leptospirosis. Penelitian ini menggunakan tinjauan sistematis untuk menemukan prediktor potensial mortalitas pada kasus leptospirosis. Pencarian artikel menggunakan basis data elektronik *Pubmed* dengan kata kunci "Leptospirosis and mortality" serta kriteria PICO untuk mencari kelayakan artikel tentang hubungan usia terhadap kematian pasien leptospirosis dan hubungan kadar total bilirubin terhadap kematian pasien leptospirosis. Pada pencarian awal artikel menghasilkan 702 artikel dan setelah tahap penyaringan diperoleh 15 artikel yang memenuhi syarat. Setelah dilakukan tinjauan sistematis, dapat disimpulkan bahwa terdapat beberapa prediktor kematian pada pasien leptospirosis diantaranya demografi yaitu usia yang tua, pemeriksaan laboratorium diantaranya kadar potassium, bilirubin, trombositopenia dan kreatinin serta adanya komplikasi. Manifestasi klinis pasien leptospirosis yang disertai dengan prediktor potensial kematian menyebabkan prognosis yang buruk pada pasien leptospirosis. Pada pasien leptospirosis yang telah muncul prediktor potensial kematian maka diperlukan tindakan intensif medis dan perawatan untukantisipasi risiko kematian

Kata kunci: kematian; leptospirosis; prediktor

POTENTIAL PREDICTORS OF MORTALITY IN LEPTOSPIROSIS CASES

ABSTRACT

Leptospirosis can be potentially serious and fatal. Manifestations of symptoms that appear vary widely. Many studies conducted previously, have revealed the factors associated with death from leptospirosis. This study uses a systematic review to find potential predictors of mortality in cases of leptospirosis. The search for articles using the Pubmed electronic database with the keywords "Leptospirosis and mortality" and the PICO criteria to find the feasibility of articles about the relationship between age and mortality in leptospirosis patients and the relationship between total bilirubin levels and mortality in leptospirosis patients. The initial search for articles yielded 702 articles and after the screening stage, 15 eligible articles were obtained. After a systematic review, it can be concluded that there are several predictors of death in leptospirosis patients including demographics, namely old age, laboratory tests including potassium, bilirubin, and thrombocytopenia and creatinine level, and the presence of complications. Clinical manifestations of leptospirosis patients accompanied by potential predictors of death lead to a poor prognosis in leptospirosis patients. In patients with leptospirosis who have emerged as potential predictors of death, intensive medical action and care are needed to anticipate the risk of death.

Keywords: death; leptospirosis; predictor

PENDAHULUAN

Leptospirosis menjadi penyakit dengan beban tinggi karena manifestasinya berpotensi parah dan mengancam jiwa (Papa et al., 2009; Felzemburgh et al., 2014). Spektrum klinis leptospirosis berkisar dari episode demam tanpa gejala atau tidak berdiferensiasi hingga bentuk yang parah. Keparahan penyakit leptospirosis diperkirakan terjadi pada 5-15% dari semua infeksi dan biasanya muncul sebagai sindrom Weil—trias ikterus, gagal ginjal, dan perdarahan (Spichler et al., 2008). Risiko tinggi kematian pada kasus leptospirosis di daerah endemik diakibatkan karena adanya sindrom perdarahan paru dan cedera ginjal akut (Costa et al., 2015). *Case fatality rate* pada kasus leptospirosis yang diakibatkan oleh sindrom perdarahan paru lebih dari 10% dan cedera ginjal akut sebesar lebih dari 70% (McBride et al., 2005).

Penelitian menunjukkan faktor-faktor penanda prognostik yang buruk antara lain usia yang lebih tua, oliguria, peningkatan kadar kalium, kreatinin, dan/atau bilirubin. Faktor-faktor ini menjadi pemicu risiko keparahan penyakit dan kematian pada leptospirosis (Goswami et al., 2014; Munawaroh et al., 2022). Meskipun leptospirosis adalah penyakit yang mengancam jiwa dan diakui sebagai penyebab penting sindrom perdarahan paru, tetapi perhatian terhadap potensi leptospirosis untuk morbiditas dan mortalitas masih kurang. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah melakukan tinjauan sistematis (*systematic review*) terhadap faktor-faktor yang berpotensi terhadap keparahan dan mortalitas pada kasus leptospirosis berdasarkan hasil penelitian-penelitian sebelumnya.

METODE

Artikel yang akan digunakan dicari melalui basis data elektronik *PubMed* dengan menggunakan kunci pencarian "Leptospirosis and mortality". Selain menentukan kata kunci, pencarian artikel dilakukan dengan menentukan kriteria kelayakan yang didefinisikan dengan menggunakan model PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) yaitu:

1. Hubungan usia terhadap kematian pada pasien leptospirosis

Population : populasi umum (*general population*)

Intervention : usia lebih tua

Comparison : usia lebih muda

Outcome : kematian

2. Hubungan kadar total bilirubin terhadap kematian pada pasien leptospirosis

Population : populasi umum (*general population*)

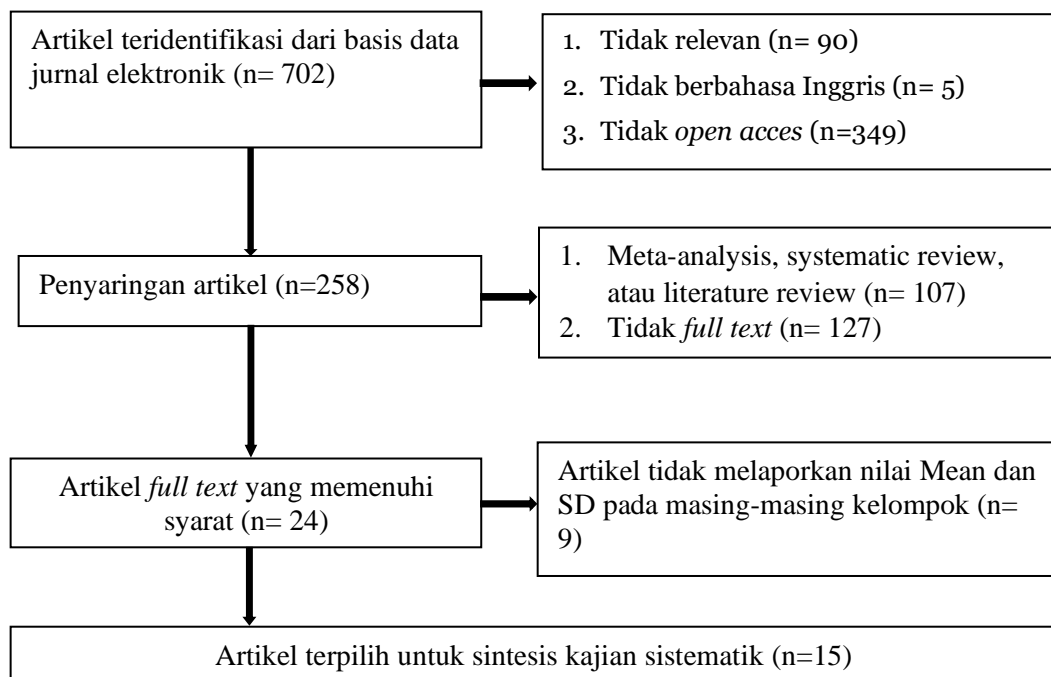
Intervention : kadar total bilirubin tinggi

Comparison : kadar total bilirubin rendah

Outcome : kematian

HASIL

Proses tinjauan artikel menggunakan *flowchart* PRISMA dapat dilihat pada Gambar 1. Dari pencarian pertama didapatkan 702 artikel. Sebanyak 444 artikel dikeluarkan yang terdiri dari 90 artikel yang tidak relevan, 5 artikel tidak diterjemahkan dalam bahasa Inggris dan 349 artikel bukan merupakan *open acces*. Setelah didapatkan 258 artikel, dilakukan penyaringan lagi dengan kriteria bukan merupakan *review*, *literature review* atau *systematic review* dan merupakan artikel *full text*. Pada tahap ini sebanyak 107 artikel *review*, *literature* dan *systematic review* dikeluarkan serta 127 artikel yang tidak *full text* juga dikeluarkan. Kemudian diperoleh 24 artikel *full text* yang memenuhi syarat, namun terdapat 9 artikel yang tidak memuat nilai mean dan SD untuk masing-masing kelompok sebagai syarat untuk dilakukan kajian sistematis sehingga dikeluarkan dari penelitian dan diperoleh 15 artikel yang terpilih untuk sintesis tinjauan sistematis.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Terdapat 15 artikel penelitian sebagai sumber kajian sistematis prediktor kematian pada kasus leptospirosis. Ringkasan artikel sumber kajian sistematis disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1.
 Kajian sistematis prediktor kematian pada kasus leptospirosis

Prediktor	Penulis	Negara	Desain studi	Sembuh	Meningga 1	Hasil
Faktor demografi Usia lebih tua (tahun)	Cetin et al. (2004)	Turki	<i>Retrospective</i>	16	4	Usia tua (Mean= 60.7;SD= 6.5 tahun) merupakan faktor risiko mortalitas pada pasien Leptospirosis dibandingkan usia muda (Mean= 34; SD= 14.7 tahun), p= 0.008
	Kurniaatmaja et al. (2011)	Indonesia	<i>Retrospective</i>	29	3	Rata-rata usia pasien yang sembuh (Mean= 42.41 tahun; SD= 13.44) lebih muda daripada yang meninggal (Mean= 57.33 tahun; SD= 14.43), p= 0.092)
	Elizabeth et al. (2014)	Brazil	<i>Retrospective</i>	374	47	Risiko kematian pada pasien Leptospirosis yang lebih tua sebesar 1 kali (OR= 1.0; CI 95%= 1.0-1.1; p= 0.001)
	Goswami et al. (2014)	India	<i>Retrospective</i>	84	17	Rata-rata usia (tahun) pasien Leptospirosis yang mengalami kematian (Mean= 59.05; SD= 13.27) lebih tua daripada yang sembuh (Mean= 36.91; SD= 15.12), p< 0.001
	Daher et al. (2019)	Brazil	<i>Retrospective</i>	206	26	Usia (tahun) pasien leptospirosis yang lebih tua (Mean= 38.8; SD= 15.7)

	Divakar et al. (2017)	India	<i>Prospective cohort</i>	83	8	memiliki prognosis yang lebih buruk daripada pasien berusia lebih muda (Mean= 34.16; SD= 15.9), p= 0.037. Rata-rata usia (tahun) pasien Leptospirosis yang mengalami kematian (Mean= 55.38; SD= 16.19) lebih tua daripada yang sembuh (Mean= 47.77; SD= 14.87), p= 0.238
	Wang et al. (2018)	Taiwan	<i>Retrospective</i>	46	11	Usia (tahun) pasien Leptospirosis yang meninggal (Mean= 65.27; SD= 20.01) lebih tua daripada pasien yang sembuh (Mean= 57.61; SD= 17.61), p= 0.150
Pemeriksaan Laboratorium Serum potasium	Cetin et al. (2004)	Turki	<i>Retrospective</i>	16	4	Serum potasium (mEq/L) yang lebih tinggi merupakan faktor risiko prognosis yang buruk pada pasien Leptospirosis (Mean= 6.0; SD= 0.46) vs. (Mean= 4.5; SD= 1.2), p= 0.042.
	Kurniaatmaja (2011)	Indonesia	<i>Retrospective</i>	29	3	Rata-rata serum potasium (mmol/L) pasien yang sembuh (Mean= 4.05; SD= 0.81) lebih rendah daripada yang meninggal (Mean= 5.29; SD= 1.08), p= 0.020.
Total Bilirubin > 15 mg/dl	Cetin et al. (2004)	Turki	<i>Retrospective</i>	16	4	Bilirubin (mg/dL) yang lebih tinggi merupakan faktor risiko prognosis yang buruk pada pasien Leptospirosis (Mean= 41.2; SD= 2.21) vs. (Mean= 20.8; SD= 12.5), p= 0.001
	Pappachan et al. (2004)	India	<i>Case control</i>	282	17	Bilirubin >15 mg/dl meningkatkan kematian pada pasien Leptospirosis 5 kali (OR= 5.4; CI 95%= 1.6–17.8; p <0.001)
	Kurniaatmaja (2011)	Indonesia	<i>Retrospective</i>	29	3	Rata-rata total bilirubin (mmol/L) pasien yang sembuh (Mean= 7.76; SD= 8.59) lebih rendah daripada yang meninggal (Mean= 14.48; SD= 4.78, p= 0.099.
	Guerrier et al. (2013)	Perancis	<i>Retrospective</i>	59	1	Rata-rata bilirubin (mg/dL) pada pasien berusia lebih tua (Mean= 41) memiliki nilai lebih tinggi daripada yang lebih muda (Mean= 7), (p< 0.001)
	Somasundaram et al. (2014),	Thailand	<i>Case control</i>	27	4	Serum bilirubin (mg/dL) pada pasien Leptospirosis yang mengalami sirosis hati (Mean= 7.38; SD= 6.15) lebih tinggi daripada kontrol (Mean= 2.09; SD= 2.87), p= 0.001
	Goswami et al. (2014)	India	<i>Retrospective</i>	84	17	Rata-rata total bilirubin (mg/dL) pasien yang meninggal (Mean= 13.26;

						SD= 10.29) lebih tinggi daripada yang sembuh (Mean= 5.04; SD= 6.96), p< 0.001
	Divakar et al. (2017)	India	<i>Prospective cohort</i>	83	8	Rata-rata total bilirubin (mg/dL) pasien yang meninggal (Mean= 9.04; SD= 7.66) lebih tinggi daripada yang sembuh (Mean= 3.75; SD= 5.08), p= 0.011
	Wang et al. (2018)	Taiwan	<i>Retrospective</i>	46	11	Rata-rata total bilirubin (mg/dL) pasien yang sembuh (Mean= 1.66; SD= 1.72) vs. meninggal (Mean= 1.40; SD= 1.18), p= 0.719
Tombositopenia (platelet <150 × 10 ⁹ /L)	Tubiana et al. (2013)	Perancis	<i>Retrospective case-control</i>	166	10	Kadar platelet ≤50,000/μL meningkatkan prognosis yang buruk pada pasien Leptospirosis (OR = 6.36; CI 95%= 1.79-22.62)
	Sharp et al. (2016)	Amerika Serikat	<i>Case-control</i>	149	26	Penurunan platelet meningkatkan risiko kematian pada pasien Leptospirosis (OR= 1.02; CI 95%= 1.00-1.05; p= 0.015)
	Wang et al. (2020)	Taiwan	<i>Retrospective</i>	46	11	Rata-rata platelet (10 ³ /μL) (Mean= 88.73; SD= 90.79) pada pasien Leptospirosis yang sembuh lebih rendah daripada yang meninggal (Mean= 233.64; SD= 104.70), p= 0.095
Kreatinin	Tubiana et al. (2013)	Perancis	<i>Retrospective case-control</i>	166	10	Serum kreatinin >200 mM meningkatkan prognosis yang buruk pada pasien Leptospirosis (OR= 5.86; CI 95%= 1.61-21.27)
	Sharp et al. (2016)	Amerika Serikat	<i>Case-control</i>	149	26	Peningkatan serum kreatinin meningkatkan risiko kematian pada pasien Leptospirosis (OR= 2.93; CI 95%= 1.03-11.72; p= 0.042)
Komplikasi Komplikasi paru	Panaphut et al. (2002)	Thailand	<i>Prospective cohort</i>	104	17	Adanya ronki paru berisiko kematian pada pasien Leptospirosis 5 kali (RR= 5.2; 95% CI, 1.4-19.9; p<0.05)
	Smith et al. (2019)	Australia	<i>Retrospective</i>	402	50	Auskultasi paru abnormal meningkatkan risiko keparahan penyakit Leptospirosis 11.2 kali (OR= 11.2; 95% CI= 4.7 hingga 26.5; p <0.001)
Cedera ginjal akut (<i>acute kidney injury/ AKI</i>)	Niwattayakul et al. (2002)	Thailand	<i>Retrospective</i>	143	5	5 dari 143 pasien leptospirosis meninggal karena gagal ginjal akut
	Daher et al. (2016)	Brazil	<i>Retrospective</i>	206	26	AKI meningkatkan risiko kematian (OR= 14; CI 95%= 1.3–150; p= 0.029)
Gangguan	Kurniaatmaja (2011)	Indonesia	<i>Retrospective</i>	29	3	Pasien leptospirosis dengan gangguan

neurolo gi						neurologi berisiko kematian 30 kali lebih tinggi (OR= 4.37; CI 95%= 20 hingga 6.07; p<0.001)
Perdarahan (hemorrhage)	Wang et al. (2020)	Taiwan	<i>Retrospective</i>	46	11	Perdarahan pada pasien Leptospirosis meningkatkan risiko kematian (OR= 71.173; CI 95%= 4.95 hingga >999.9; p= 0.002)
Oliguria / anuria	Panaphut et al. (2002)	Thailand	<i>Prospective cohort</i>	104	17	Oligouria (urine output <400 cc/ hari) berisiko kematian 8.8 kali pada pasien Leptospirosis (RR= 8.8; 95% CI= 2.4 hingga 31.8; p<0.001)
	Cetin et al. (2004)	Turki	<i>Retrospective</i>	16	4	Oligouria adalah faktor risiko mortalitas pada pasien Leptospirosis (p= 0.038)
	Pappachan et al. (2004)	India	<i>Case control</i>	282	17	Oligouria (urine output <500 cc/ hari) berisiko kematian 8 kali pada pasien Leptospirosis (OR= 8.2; CI 95%= 2.5-28.6; p<0.001)
	Elizabeth et al. (2014)	Brazil	<i>Retrospective</i>	374	47	Oligouria meningkatkan risiko kematian pada pasien Leptospirosis (OR= 5.4; CI 95%= 1.6-18; p= 0.006)
	Kurniaatmaja (2011)	Indonesia	<i>Retrospective</i>	29	3	Pasien dengan oligouria menurunkan risiko kesembuhan sebesar 0.75 kali (OR= 0.75; CI 95%= 0.54 hingga 1.04; p= 0.018)
	Somasundaram et al. (2014)	Thailand	<i>Case control</i>	27	4	Oligouria meningkatkan risiko keparahan/ kematian pada pasien Leptospirosis 3 kali (OR= 3.81; CI 95%= 1.55-9.45; p= 0.002)
	Smith et al. (2019)	Australia	<i>Retrospective</i>	402	50	Oligouria (output urin ≤500 mL/24 jam) meningkatkan risiko keparahan penyakit Leptospirosis 16.4 kali (OR= 16.4; 95% CI= 6.9 hingga 38.8; p<0.001)
	Divakar et al. (2017)	India	<i>Prospective cohort</i>	83	8	Gagal ginjal oliguria secara signifikan berhubungan dengan mortalitas Leptospirosis (p <0.05).
Hiperkalemia	Panaphut et al. (2002)	Thailand	<i>Prospective cohort</i>	104	17	Hyperkalemia (K >5 mmol/L) meningkatkan risiko kematian 5.9 kali pada pasien Leptospirosis (RR= 5.9; 95% CI= 1.7 hingga 21; p<0.01),
	Pappachan et al. (2004)	India	<i>Case control</i>	282	17	Hyperkalemia meningkatkan risiko kematian 27 kali pada pasien Leptospirosis (OR= 27.3; CI 95%= 3.2–268; p= 0.001)
Hipotensi (tekanan)	Niwattayakul et al. (2002)	Thailand	<i>Prospective cohort</i>	143	5	Hipotensi (tekanan darah <70 mmHg) saat pertama kali pengukuran atau dalam

darah sistolik ≤100 mmHg)	Smith et al. (2019)	Australia	<i>Retrospective</i>	402	50	24 jam perawatan terjadi pada 94 pasien (64%). TDS ≤100 mmHg meningkatkan risiko keparahan penyakit Leptospirosis 4.3 kali dibandingkan tekanan darah normal (OR= 4.3; 95% CI= 1.7 hingga 10.7; p= 0.002)
------------------------------------	---------------------	-----------	----------------------	-----	----	--

PEMBAHASAN

Beberapa dekade terakhir, populasi manusia tumbuh dengan cepat dan menyebar ke berbagai area geografis hingga membuka lahan baru untuk dihuni. Pertumbuhan populasi manusia ini meningkatkan interaksi dengan hewan, sehingga meningkatkan potensi insiden kasus leptospirosis. Infeksi leptospirosis pertama kali diketahui sebagai penyakit akibat kerja (*occupational disease*) di antara pekerja pertanian, orang yang bekerja di saluran pembuangan, mereka yang menangani hewan, pekerja kehutanan, orang yang bekerja sebagai tukang daging, dan pekerja luar ruangan (Hem et al., 2016; Ebrahim et al., 2019). Infeksi leptospirosis menyebar ke manusia baik melalui kontak langsung dengan hewan pembawa atau secara tidak langsung melalui air, tanah, dan sayuran (Rubio, 2000).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia tua diikuti dengan adanya disfungsi organ telah dilaporkan sebagai prediktor kematian (Fann et al., 2020). Bahkan sebuah studi sebelumnya menyebutkan *case fatality rate* pada pasien leptospirosis sangat kuat dipengaruhi oleh faktor usia (Klement-Frutos et al., 2020). Keterlambatan dalam mendiagnosis infeksi leptospirosis dan rawat inap dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Pasien leptospirosis dengan cedera ginjal akut mungkin memerlukan dialisis. Pasien ini mungkin harus melakukan dialisis di rumah sakit pusat swasta dimana kondisi ini membutuhkan biaya yang tinggi terutama untuk kelompok pasien yang berpenghasilan rendah dan menengah (Goswami et al., 2014).

Manifestasi klinis pada leptospirosis dapat berbagai macam, bahkan orang yang terinfeksi dapat muncul tanpa gejala, mengalami infeksi sistemik, keparahan penyakit, dan berpotensi fatal (kematian) (Pappas et al., 2008). Gejala simtomatik dirasakan dengan munculnya sakit kepala, demam, malaise, mialgia, konjungtiva suffusion dan transien ruam. Bentuk parah ditandai dengan penyakit kuning, cedera ginjal akut, dan perdarahan. Pasien leptospirosis juga dapat mengalami keparahan penyakit tanpa adanya penyakit kuning atau gagal ginjal, seperti pneumonitis hemoragik (Adler et al., 2010). Sekitar 5% sampai 15% kasus leptospirosis mengakibatkan keparahan penyakit leptospirosis dan manifestasi leptospirosis berat termasuk gagal ginjal akut, sindrom gangguan pernapasan akut, perdarahan paru, hipotensi, ikterus, dan gangguan status mental (Spichler et al., 2008; Hinjoy et al., 2019).

Leptospirosis dapat menyebabkan hiperbilirubinemia langsung terisolasi (*isolated direct hyperbilirubinemia*) atau hiperbilirubinemia langsung (*direct hyperbilirubinemia*) di atas ambang nilai tes fungsi hati (*liver function tests/ LFT*). Penyakit kuning pada leptospirosis adalah ciri unik yang masih belum sepenuhnya dipahami; namun kolestasis intrahepatik, duodenitis yang mengakibatkan obstruksi ampulla Vater, dan hiperbilirubinemia tidak langsung dari perdarahan diperkirakan merupakan penjelasan dari kondisi hiperbilirubinemia pada pasien leptospirosis (Jiang et al., 2018). Keterlibatan kegagalan fungsi ginjal sering terjadi pada leptospirosis. Manifestasi klinis bervariasi dari sedimen urin perubahan pada gagal ginjal akut. Keterlibatan ginjal pada leptospirosis ditandai dengan interstisial akut nefritis yang mungkin berhubungan dengan nekrosis tubulus akut. Keterlibatan interstisial adalah dasar utama lesi ginjal. Vaskulitis diamati pada fase akut dari penyakit. Nekrosis tubulus dan interstisial nefritis

bertanggung jawab untuk gagal ginjal. Glomerulus perubahan biasanya tidak luar biasa. Perubahan hemodinamik, respon imun, dan nefrotoksisitas langsung bertanggung jawab untuk perkembangan lesi ginjal. Sebagai pada penyakit menular lainnya, hipovolemia, penurunan aliran darah ginjal, dan penurunan filtrasi glomerulus menyebabkan nekrosis tubular akut dan akibatnya oliguria / anuria. Gagal ginjal dilaporkan banyak terjadi pada 44-67% pasien leptospirosis. Gagal ginjal akut ditandai dengan uremia, oliguria/anuria yang biasa terlihat pada minggu kedua penyakit, dan biasanya muncul dengan ikterus (Mel'nik dan Degtiar, 2000).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat beberapa prediktor potensial kematian Leptospirosis. Prediktor tersebut adalah usia semakin tua, adanya oliguria/anuria, hiperbilirubinemia dan adanya komplikasi. Adanya faktor risiko tersebut meningkatkan mortalitas pada pasien Leptospirosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Adler B, de la Pen˜ a Moctezuma A (2010). *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol.* 40(3-4): 287-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.012>.
- Cetin BD, Harmankaya O, Hasman H, Gunduz A, Oktar M, Seber E (2004). Acute Renal Failure: A Common Manifestation of Leptospirosis. *Renal Failure.* 26(6): 655-661. <https://doi.org/10.1081/JDI-200037154>.
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. (2015). Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 9(9): e0003898. doi:10.1371/journal.pntd.0003898.
- Daher EDF, Soares DS, Fernandes ATBM, Gir˜ao MMV, Sidrim PR, Pereira EDB, et al. (2016). Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity. *BMC Infectious Diseases.* 16: 40. DOI 10.1186/s12879-016-1349-x.
- Divakar A, Pillai MGK, Thomas E (2017). Clinical profile of mortality predictors in Leptospirosis: a prospective study in a tertiary care center. *Int J Med Res Rev.* 5(09): 857-864. <https://doi.org/10.17511/ijmrr.2017.i09.05>.
- Ebrahim S, ALi D, Kouros S, Behnaz K (2019). Investigation of Risk Factors Associated with Leptospirosis in the North of Iran (2011–2017). *J Res Health Sci.* 19(2): 7–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7183546/>
- Elizabeth F. Daher EF, Junior GBS, Silveira CO, Falcao FS, Alves MP, Mota JAAA, Lima JB et al. (2014). Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clinics* 69(2): 106-110. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(02\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(02)06)
- Fann RJ, Vidya RR, Chong HE, Indralingam V, Chan WSC (2020). Clinical presentations and predictors of mortality for leptospirosis- a study from suburban area in Malaysia. *Med J Malaysia.* 75(1):52–6.
- Felzemburgh RD, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, et al. (2014). Prospective study of leptospirosis transmission in an urban slum community: role of poor environment in repeated exposures to the *Leptospira* agent. *PLoS Negl Trop Dis.* 8: e2927. doi: 10.1371/journal.pntd.0002927.

- Goswami RP, Goswami RP, Basu A, Tripathi SK, Chakrabarti S, Chattopadhyay I (2014). Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 108(12): 791-6. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru144>.
- Guerrier G, Hie P, Gourinat AC, Huguon E, Polfrit Y, Goarant C, D'Ortenzio E, Missotte I (2013). Association between age and severity to leptospirosis in children. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(9): e2436. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002436>
- Hem S, Ly S, Votsi I, Vogt F, Asgari N, Buchy P, Heng S, Picardeau M, Sok T, Ly S, et al. (2016). Estimating the burden of leptospirosis among febrile subjects aged below 20 years in Kampong Cham communities, Cambodia, 2007–2009. *PLoS ONE.* 11(4): e0151555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151555>
- Hinjoy S, Kongyu S, Doung-Ngern P, Doungchawee G, Colombe SD, Tsukayama R, Suwancharoen D (2019). Environmental and behavioral risk factors for severe leptospirosis in Thailand. *Trop Med Infect Dis.* 4(2): 79. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020079>
- Jiang K, Bazarbashi AN, Dahdal S, Voiculescu A, Khalaf N (2018). The Spiraling Case of a Yellow Chef: Isolated Hyperbilirubinemia. *Case Reports Hepatol.* 2018: 5876718. <https://doi.org/10.1155/2018/5876718>
- Klement-Frutos E, Tarantola A, Gourinat AC, Flourey L, Goarant C (2020). Age-specific epidemiology of human leptospirosis in New Caledonia, 2006-2016. *PLoS One.* 15(11): e0242886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242886>
- Kurniaatmaja ER, Priambodo D, Humardewayanti R, Loehoeri S (2011). Prognostic factors of leptospirosis patients in dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia. *Acta Interna-The Journal of Internal Medicine.* 1(2): 21-25.
- Li KY, Chou MC, Wei JCC, Lin MC, Hung YM, Chang R (2021). Newly diagnosed leptospirosis and subsequent hemorrhagic stroke-A nationwide population-based cohort study. *Stroke.* 52: 913–921. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029998>
- Martins CA, Santos MCB, Albuquerque CFG, Neto HCCF, Faria MVC, Burth P, Ibrahim MY (2021). The relationship of oleic acid/albumin molar ratio and clinical outcomes in leptospirosis. *Heliyon.* 7(3): e06420. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06420>
- McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI (2005). Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 18: 376–386.
- Mel'nik GV, Degtiar LD (2000). Renal involvement in convalescents after icterohemorrhagic leptospirosis. *Klin Men (Mosk.).* 78(12): 40–43.
- Munawaroh, S. M. A., Widiyanto, A., Atmojo, J. T., Duarsa, A. B. S., Handayani, R. T., Rokhmayanti, R., & Nugroho, A. S. D. (2022). Pengaruh Kondisi Selokan terhadap Kejadian Leptospirosis. *Jurnal Keperawatan,* 14(S1), 73-78.
- Niwattayakul K, Homvijitkul J, Niwattayakul S, Khow O, Sitprija V (2002). Hypotension, renal failure, and pulmonary complications in leptospirosis. *Ren Fail.* 24(3): 297-305. <https://doi.org/10.1081/jdi-120005363>

- Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B (2002). Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *International Journal of Infectious Diseases*. 6(1): 52-59.
- Papa A, Theoharidou D, Antoniadis A (2009). Pulmonary involvement and leptospirosis, Greece. *Emerg Infect Dis*. 15: 834–835. doi: 10.3201/eid1505.080270.
- Pappachan MJ, Mathew S, Aravindan KP, Khader A, Bharghavan PV, Kareem MMA, Tuteja U, Shukla J, Batra HV (2004). Risk factors for mortality in patients with leptospirosis during an epidemic in northern Kerala. *Natl Med J India*. 17(5):240-2.
- Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N (2008). The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis*. 12(4):351-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.09.011>
- Philip N, Than LTL, Shah AM, Yuhana MY, Sekawi Z, Neela VK (2021). Predictors of severe leptospirosis: a multicentre observational study from Central Malaysia. *BMC Infect Dis*. 21:1081. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06766-5>
- Pothuri P, Ahuja K, Kumar V, Lal S, Tumarinson T, Mahmood K (2016). Leptospirosis Presenting with Rapidly Progressing Acute Renal Failure and Conjugated Hyperbilirubinemia: A Case Report. *Am J Case Rep*. 17: 567–569. <https://doi.org/10.12659/2FAJCR.897741>
- Rubio PS (2000). Care of a patient with leptospirosis icterohemorrhagica. *Enferm Intensiva*. 11(1): 17–22.
- Sharp TM, García BR, Pérez-Padilla J, Galloway RL, Guerra M, Ryff KR, Haberling D, et al. (2016). Early Indicators of Fatal Leptospirosis during the 2010 Epidemic in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis*. 10(2): e0004482. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004482>
- Smith S, Kennedy BJ, Dermedgoglou A, Poulgrain SS, Paavola MP, Minto TL, Luc M, et al. (2019). A simple score to predict severe leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 13(2): e0007205. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007205>
- Somasundaram A, Loganathan N, Varghese J, Shivakumar S, Jayanthi V (2014). Does leptospirosis behave adversely in cirrhosis of the liver?. *Indian J Gastroenterol*. 33: 512–516. <https://doi.org/10.1007/s12664-014-0500-0>.
- Spichler AS, Vilaça PJ, Athanzio DA, Albuquerque JOM, Buzzar M, Castro B, Seguro A, Vinetz JM (2008). Predictors of Lethality in Severe Leptospirosis in Urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 79(6): 911–914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052303>
- Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat AC, et al. (2013). Risk Factors and Predictors of Severe Leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis*. 7(1): e1991. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001991>
- Wang HK, Lee MH, Chen YC, Hsueh PR, Chang SC (2018). Factors associated with severity and mortality in patients with confirmed leptospirosis at a regional hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. pii:S1684-1182(18)30161-0.