

Penggunaan Seftriakson Vs Penisilin Pada Pasien Leptospirosis Berat: Tinjauan Naratif

The Use of Ceftriaxon and Penicillin for Severe Patient of Leptospirosis: Narrative Review

Dwi Pujilestari¹, Nanang Munif Yasin^{2*}, Titik Nuryastuti³

¹ Mahasiswa Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Nanang Munif Yasin: Email: nanangy@yahoo.com

Submitted: 22-12-2022

Revised: 03-01-2023

Accepted: 09-01-2023

ABSTRAK

Leptospirosis penyakit demam septik akut yang disebabkan bakteri *leptospira interrogans*. leptospirosis merupakan salah satu penyebab zoonosis yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Tatalaksana leptospirosis menggunakan panduan yang diatur oleh Kemenkes pada tahun 2017. Antibiotik yang digunakan yakni penisilin atau seftriakson. Studi ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan antibiotik seftriakson dibandingkan penisilin dengan metode tinjauan naratif menggunakan artikel dari database Cochrane, Pubmed, dan Scopus. Pencarian artikel menggunakan kata kunci, leptospirosis, *Weil's disease*, penisilin dan Seftriakson, *case study*, cohort dan *Randomized Control Trial* (RCT), yang terbit antara tahun 2012 hingga 2022. Hasil penyaringan didapatkan 8 artikel studi yang masuk kriteria inklusi dan eksklusi. Efektivitas antibiotik seftriakson lebih baik dari penisilin. Dengan luaran klinik pasien membaik. Kesimpulan pada studi tinjauan naratif ini, terapi leptospirosis selama rawat inap disesuaikan dengan kondisi klinik pasien. seftriakson dan penisilin merupakan antibiotik yang aman digunakan pada pasien leptospirosis. Penggunaan seftriakson lebih efektif digunakan sebagai pilihan terapi pada leptospirosis berat.

Kata kunci: Leptospirosis; Seftriakson; Penisilin.

ABSTRACT

Leptospirosis is an acute septic fever disease caused by *Leptospira interrogans* bacteria. Leptospirosis is one of the most important zoonotic causes of morbidity and mortality. Management of leptospirosis using guidelines regulated by the Ministry of Health in 2017. The antibiotics used are penicillin or ceftriaxone. This study aims to determine the effectiveness of the use of ceftriaxone antibiotics compared to penicillin using the narrative review method using articles from the Cochrane, Pubmed, and Scopus databases. Search articles using the keywords, leptospirosis, *Weil's syndrome*, penicillin and ceftriaxone, case studies, cohorts and the *Randomized Control Trial*, published between 2012 and 2022. The screening results obtained 8 study articles that met the inclusion and exclusion criteria. The effectiveness of the antibiotic ceftriaxone is better than penicillin. With the patient's clinical outcome improved. The conclusion in this narrative review study, leptospirosis therapy during hospitalization is adjusted to the patient's clinical condition. Ceftriaxone and penicillin are antibiotics that are safe for use in leptospirosis patients. The use of ceftriaxone is more effective as a therapeutic option for severe leptospirosis.

Keywords: Leptospirosis; Ceftriaxone; Penicillin.

PENDAHULUAN

Leptospirosis adalah penyakit zoonosis menular yang dapat menyebabkan endemi. Leptospirosis penyakit demam septik akut yang disebabkan bakteri *leptospira interrogans*. Leptospirosis banyak terjadi di daerah dengan iklim tropis, sub tropis dan curah hujan tinggi serta banjir¹. Leptospirosis termasuk ke dalam tubuh dengan menembus selaput lendir atau luka terbuka pada kulit dan menyebar melalui pembuluh darah².

Kasus leptospirosis di dunia mencapai 1,03 juta dan 58.900 kasus kematian setiap tahunnya. Atas dasar ini, leptospirosis merupakan salah satu penyebab zoonosis terpenting morbiditas dan

mortalitas³. Menurut WHO tahun 2011, diperkirakan 0,1 hingga 1 per 100.000 orang yang tinggal di daerah subtropis menderita leptospirosis pertahunnya. Kasus leptospirosis meningkat menjadi lebih dari 100.000. presentase angka kematian atau *case fatality rate* (CRF) kasus leptospirosis mencapai 5 – 40 %⁴. Indonesia merupakan salah satu negara dengan kasus leptospirosis yang tinggi. Pusdatin 2019 melaporkan, 9 provinsi melaporkan kasus leptospirosis, yaitu DKI Jakarta, Jawa Barat, Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY), Jawa Timur, Banten, Kalimantan Utara, Sulawesi Selatan, dan Maluku. Kasus leptospirosis meningkat pada setiap tahunnya.

Gejala leptospirosis rata-rata akan muncul 10 hari setelah terpapar bakteri leptospira. Adapun tanda dan gejala sangat bervariasi meliputi, demam, menggigil, sakit kepala, mual, muntah, batuk dan diare. Banyak pasien akan mengalami gejala ringan atau tidak bergejala sama sekali, dan sekitar 10 % pasien mengalami leptospirosis berat⁴. Terapi pengobatan leptospirosis berat berdasarkan panduan terapi Kemenkes tahun 2017 yaitu dengan antibiotik. Adapun antibiotik yang sering digunakan pada terapi leptospirosis derajat yaitu Penisilin terapi utama dan seftriakson sebagai alternatif terapi.

Penisilin merupakan antibiotik golongan beta-laktam yang memiliki aktivitas terhadap bakteri leptospira. Penisilin juga aktif terhadap gram negatif maupun positif. Aktivitas penisilin bekerja dengan mengganggu sintesis dinding sel bakteri selama multiplikasi aktif, menyebabkan kematian dinding sel dan aktivitas bakterisida yang dihasilkan terhadap bakteri yang rentan. Dosis penisilin yang dapat digunakan sebagai terapi leptospirosis berat yaitu 4 x 1 gram per hari selama 7 hari⁵.

Seftriakson merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang dapat digunakan sebagai terapi leptospirosis. Mekanisme kerja seftriakson adalah dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat protein pengikat penisilin (PBPs), kemudian menghambat transpeptidase akhir sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri yang mengakibatkan hambatan pada biosintesis dinding sel. Bakteri akan dilisis oleh aktivitas lanjutan enzim dinding sel autolitik (autolisin dan murein hidrolase).

Penggunaan antibiotik pada pasien leptospirosis masih memerlukan banyak penelitian untuk menentukan evolusi kemanjuran. Tinjauan naratif ini dirancang untuk menilai rejimen antibiotik muktahir pasien leptospirosis berat sesuai dengan guideline terapi. Hal ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang efektivitas antibiotik pada pasien leptospirosis berat.

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan naratif, adapun tujuan pada penelitian ini yaitu meninjau berbagai studi tentang penggunaan antibiotik pada leptospirosis berat. Data diperoleh dengan mengidentifikasi dan memilih penelitian terkait topik penelitian. Kemudian menilai penelitian yang didapatkan yang memenuhi kriteria. Serta tahapan akhir melakukan review dan ekstraksi data pada setiap studi.

Identifikasi Studi

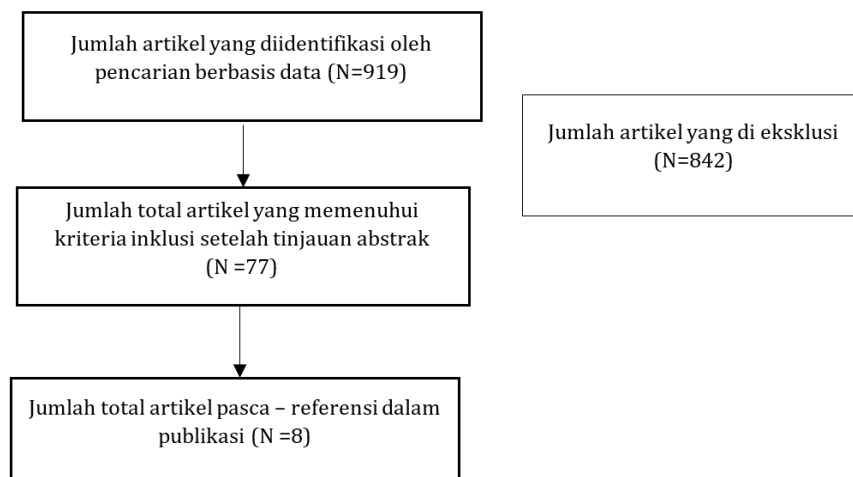
Pencarian studi yang relevan menggunakan database Cochrane, Pubmed dan Scopus pada september 2022. Pencarian literatur yang diterbitkan menggunakan bahasa inggris dengan kata kunci, leptospirosis, *Weil's disease*, penisilin dan Seftriakson, *case study*, cohort dan *Randomized Control Trial*, yang terbit antara tahun 2012 hingga 2022. Istilah penelusuran merupakan kombinasi dari "AND" dan "OR" untuk memastikan bahwa artikel yang relevan ditemukan.

Penilaian Kualitas Studi

Pencarian dengan kata kunci menghasilkan 919 Artikel di Cochrane, Pubmed, dan Scopus. Setelah meninjau artikel dan mengidentifikasi lebih lanjut artikel yang diterima, hanya 8 Artikel yang memenuhi kriteria yang dipilih.

Ekstrak Data

Ekstraksi data dilakukan secara mandiri dengan mengekstrak data dari desain penelitian, sampel penelitian, untuk setiap penelitian yang dilakukan.



Bagan 1. Diagram alur pemilihan artikel

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seftriakson

Seftriakson berbentuk serbuk kristal yang merupakan antibiotik generasi ketiga dari sefalosporin. Dosis tinggi seftriakson dapat digunakan sebagai terapi kolik bilier. Seftriakson bersifat spektrum luas terhadap bakteri gram positif maupun bakteri negatif serta merupakan turunan sefotaksim dengan waktu paruh yang sangat lama dan daya permeabilitas yang tinggi terhadap meningen, mata dan dalam telinga ⁶. Berdasarkan Faucher dkk., ⁷ seftriakson memiliki aktivitas sebagai antileptospira. Serta, seftriakson juga efektif dalam mengobati demam tifoid, non enterokolitis salmonela, dan meningitis.

Seftriakson memiliki aktivitas melawan bakteri aerob, anaerob gram positif dan gram negatif dan telah terbukti secara *in vitro*. Seftriakson bersifat bakterisida melalui aktivitas penghambatan sintesis dinding sel dan dimediasi melalui pengikatan protein yang mengikat penisilin ⁹. Seftriakson bekerja dengan cara penghambatan pada sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. Seftriakson memiliki sifat stabil terhadap hidrolisis oleh berbagai beta-laktamase. Beta-laktam inti seftriakson berikatan carboxypeptidases, endopeptidases dan transpeptidase dalam membran sitoplasma bakteri yang terlibat dalam sintesis dinding sel dan pembelahan sel. Dengan mengikat enzim-enzim ini, seftriakson menyebabkan pembentukan dinding sel yang rusak dan meningkatkan kematian sel ⁸.

Umumnya seftriakson dapat menyebabkan efek samping berupa diare terutama pada anak-anak. Pseudolithiasis billier dan kolelitiasis muncul menjadi ADR umum yang mempengaruhi satu dari lima pasien anak, tetapi sebagian besar kasus reversibel ⁹. Efektivitas seftriakson pada pasien yang terinfeksi bakteri sama baiknya dengan agen parenteral alternatif. dalam uji coba komparatif, sekali sehari administrasi seftriakson telah mencapai tingkat keberhasilan klinis lebih dari > 80 % ¹⁰. Seftriakson merupakan antibiotik alternatif pada leptospirosis berat sebagai regimen yang efisien. Pada studi multisenter acak dapat menentukan intervensi optimal pada leptospirosis berat ¹¹.

Penelitian klinik yang dilakukan secara multisenter didapatkan hasil, seftriakson dapat digunakan sebagai alternatif pada pasien leptospirosis berat ¹². Seftriakson merupakan antibiotik generasi ketiga yang bersifat spektrum luas. Pada penelitian yang dilakukan secara *in vitro*, seftriakson aktif melawan leptospirosis ¹³. Kasus yang dilaporkan oleh Suzuki dkk.,¹⁴ Seorang pria berusia 39 tahun mengunjungi rumah sakit dengan keluhan sakit kaki bagian bawah dan demam. Hari ke-10 setelah masuk, setelah pemeriksaan oleh *National Institute on Infectious Diseases*, pasien didiagnosis dia menderita leptospirosis. Pasien diduga telah terinfeksi pada prefektur Iwate dan mengalami perdarahan paru, trombositopenia, dan cedera ginjal akut (leptospirosis berat). Pasien

Tabel Ia. Karakteristik artikel

Tahun	Penulis	Judul	Rancangan	Dosis	Hasil
2021	Rioto Suzuki, Mari Terayama dan Minoru Tanda	<i>Severe leptospirosis infection in a non-epidemic area</i>	<i>Case Report</i>	Seftriakson 2 g/ hari	Penggunaan seftriakson sama efektifnya dengan penisilin G pada kasus berat.
2020	Faggion Vinholo T, Ribeiro GS, Silva NF	<i>Severe leptospirosis after rat bite: A case report</i>	<i>Case Report</i>	Seftriakson 2 g/ hari	Pasien belum membaik setelah 2 hari mendapatkan terapi seftriakson. Perlunya dilakukan ketepatan diagnosa dan kecepatan pemberian terapi antibiotik.
2015	Kang YM, Hagiwara A, Uemura Troza	<i>Leptospirosis infection in a homeless patient in December in Tokyo: a case report</i>	<i>Case report</i>	Seftriakson 4 g/ hari	Terapi dengan seftriakson efektif, pasien merespon dengan baik dan hasil terapi memuaskan.
2018	Rozalena S, Handayani L, Arman A, Permata M, Hudari H	<i>Weil's disease in a 36 years old female: a case report</i>	<i>Case Report</i>	Seftriakson 1 g/ hari	Seftriakson telah terbukti tidak kalah dengan penisilin untuk leptospirosis berat. Pasien dewasa yang rawat jalan dengan penyakit leptospirosis harus diterapi dini dengan doksisisiklin 100 mg per oral dua kali sehari atau azitromisin 500 mg per oral sekali per hari.
2012	Jaydeep Sarkar, Aditi Chopra, Bhimrai Katageri, HansRaj, Atul Goel	<i>Leptospirosis: a re-emerging infection</i>	<i>Case Report</i>	Seftriakson 1g/hari	Pasien leptospirosis berat dengan hepatitis enselopati yang mendapat terapi seftriakson 1g/ hari. Pada hari keempat pasien mengalami gagal nafas sehingga diberi methylprednisolon dan pemasangan ventilator. meninggal pada hari kesembilan.
2020	Tai-Li Chen dan Lih- shinn Wang	<i>Leptospiral presentation in Behcet's disease: A case report</i>	<i>Case Report</i>	Penisilin 4 x 1 g/ hari	Pasien baracet dengan komplikasi leptospirosis membaik setelah mendapatkan terapi injeksi penisilislin.

Tabel Ib. Karakteristik artikel

Tahun	Penulis	Judul	Rancangan	Dosis	Hasil
2014	John Wysocki, MD, Yong Liu, dan Nathan Shores, MD	<i>Leptospirosis with acute liver injury</i>	<i>Case Report</i>	Penisilin 4 x 1 g/ hari	Pasien leptospirosis berat dengan cedera hati akut serta kegagalan multi organ mendapatkan terapi antibiotik penisilin. Pemeriksaan tepat waktu, dikombinasikan dengan inisiasi antibiotik dini, menghasilkan pengobatan yang efektif untuk pasien ini.
2016	Fatma Deniz Aygün, Pınar Özge Avar-Aydın, Haluk Çokuğraş, Yıldız Camcıoğlu	<i>Different clinical spectrum of leptospirosis</i>	<i>Case Report</i>	Penisilin	Penisilin merupakan antibiotik yang aman digunakan sebagai terapi leptospirosis. Pasien membaik setelah 7 hingga 10 hari terapi penisilin.

mendapatkan terapi Seftriakson 2 g/ hari. Didapatkan hasil penggunaan seftriakson sama efektifnya dengan penisilin G pada kasus berat.

Kasus leptospirosis lainnya juga dilaporkan oleh Faggion dkk.,¹⁵ Seorang wanita berusia 43 tahun datang ke unit gawat darurat di Salvador, Brasil, dengan riwayat demam selama dua hari (39,5 sampai 40,0°C), menggigil, sakit kepala, artralgia, mialgia, dan kehilangan nafsu makan. Baru - baru ini pasien mengatakan digigit tikus. Pasien belum membaik setelah 2 hari mendapatkan terapi seftriakson. Perlunya dilakukan ketepatan diagnosa dan kecepatan pemberian terapi antibiotik. Kasus leptospirosis lainnya yang dilaporkan oleh Kang dkk.,¹⁶ seorang pasien tunawisma pada bulan desember musim dingin di tokyo dilaporkan terdiagnosa leptospirosis berat. Pasien mengalami gejala demam, nyeri betis, inflamasi berat serta memenuhi diagnosa sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS). Data laboratorium pasien menunjukkan disfungsi multiorgan, termasuk gagal ginjal, gagal hati dengan peningkatan kadar bilirubin total, dan koagulopati dengan penurunan trombosit. Pasien mendapat terapi seftriakson 4 g/ hari. Terapi seftriakson efektif, pasien merespon dengan baik dan hasil terapi memuaskan.

Rozalena dkk.,¹⁷ juga melaporkan kasus leptospirosis berat yang dialami oleh seorang wanita berusia 36 tahun. Pasien datang ke IGD dengan manifestasi klinisnya berupa ikterus, gagal ginjal, sindrom hemoragik dan gangguan kesadaran. Pasien mendapatkan terapi seftriakson 1g/ hari. Kesimpulannya seftriaakson telah terbukti tidak lebih rendah dari penisilin untuk leptospirosis serius Pasien rawat jalan dewasa dengan penyakit dini harus menerima doksisisiklin 100 mg per oral dua kali sehari atau azitromisin 500 mg per oral sekali per hari. Kasus lain juga dilaporkan oleh Sarkar dkk.,¹⁸ seorang ibu rumah tangga paruh baya datang dengan keluhan demam selama 20 hari, disertai ikterus selama 5 hari, ruam pada kedua tungkai bawah selama 3 hari dan berubah sensorium selama 2 hari. Edema pada kaki simetris dan pitting, menjalar keperut. Berdasarkan data laboratorium pasien serologi leptospira (IgM) pasien positif. Pasien didiagnosa leptospirosis berat dengan enselepati hepatik. Pasien mendapat terapi seftriakson, pada hari ke-4 pasien mengalami gagal nafas sehingga diberi methylprednisolon dan dukungan ventilator. Pasien meninggal pada hari kesembilan.

Penisilin

Penisilin merupakan antibiotik terdiri dari cincin tiazolidin yang terhubung pada cincin laktam yang diikat dengan rantai samping. Inti penisilin merupakan struktural utama sebagai aktivitas biologis. Rantai samping dapat ditambahkan untuk mengubah kerentanan senyawa yang dihasilkan untuk menonaktifkan enzim (beta-laktamase) dan mengubah aktivitas antibakteri dan sifat farmakologis obat¹⁹.

Penisilin pertama kali ditemukan pada tahun 1928 dan pertama kali digunakan secara klinis pada tahun 1928. Penisilin merupakan antibiotik yang berasal dari *Penicilium chrysogenum* yang tersedia secara komersial sebagai garam kalium, natrium, benzatin dan prokain²⁰. Penisilin merupakan antibiotik spektrum luas dengan sensitivitas lokal²¹. Penisilin merupakan garam potasium dari penisilin V. Ikatan ini bersifat tidak kompatibel dengan asma, bersifat oksidasi²².

Sebagian besar bakteri memiliki dinding sel peptidoglikan yang mengelilingi membran plasma bakteri, mencegah lisis osmotik dan menyediakan integritas struktural. Dinding peptidoglikan terus mengalami remodeling selama replikasi dan pertumbuhan. Penisilin menghambat ikatan silang peptidoglikan pada dinding sel²³. Katalis untuk reaksi ini adalah protein pengikat penisilin, seperti enzim DD-transpeptidase. Cincin beta-laktam beranggota empat penisilin dapat berikatan dengan DD-transpeptidase, untuk menonaktifkannya secara ireversibel. Oleh karena itu, bakteri tidak dapat membangun dinding selnya bahkan ketika protein lain terus menghancurkan dinding tersebut. Saat dinding sel bakteri terus melemah, tekanan osmotik mendorong air ke dalam sel dan membunuh sel. Fragmen peptidoglikan selanjutnya menghancurkan dinding sel karena fragmen ini dapat mengaktifkan autolisin dan hidrolase. Untuk meningkatkan efeknya, penisilin juga dapat dikombinasikan dengan penghambat beta-laktamase seperti asam klavulanat. Inhibitor beta-laktamase mencegah degradasi cincin beta-laktam dalam penisilin yang dapat terjadi ketika spesies bakteri tertentu mengekskresikan enzim beta-laktamase²⁴.

Umumnya penisilin dapat menyebabkan efek samping berupa mual, muntah. Sebagian besar efek samping yang serius disebabkan oleh hipersensitivitas. Semua penisilin bersifat *crosssensitizing* dan *cross-reacting*. Determinan antigenik adalah produk degradasi penisilin, khususnya asam penisilat dan produk hidrolisis basa yang terikat pada protein inang. Riwayat reaksi penisilin tidak dapat diandalkan; sekitar 5-8% orang mengklaim riwayat seperti itu, tetapi hanya sebagian kecil yang akan mengalami reaksi alergi saat diberi penisilin. Kurang dari 1% orang yang sebelumnya menerima penisilin tanpa insiden akan mengalami reaksi alergi saat diberikan penisilin.²⁵ Karena potensi anafilaksis, bagaimanapun, penisilin harus diberikan dengan hati-hati atau obat pengganti diberikan jika orang tersebut memiliki riwayat alergi penisilin yang serius.

Manifestasi klinis yang paling parah dari reaksi alergi terhadap penisilin adalah reaksi anafilaksis, yang termasuk dalam kelompok reaksi alergi tipe langsung. Reaksi-reaksi ini umumnya merupakan hasil dari reaksi IgE determinan minor dan lebih sering terjadi pada pemberian parenteral, tetapi pemberian oral dan tes kulit intradermal juga dapat menyebabkan reaksi anafilaksis yang fatal. Reaksi alergi serius lainnya adalah angioedema, serum sickness, dan fenomena arthus²⁵. Reaksi Jarisch-Herxheimer pada umumnya terjadi dalam waktu 4 – 5 jam setelah pemberian penisilin. Adapun reaksi yang ditimbulkan berupa kenaikan suhu disertai kaku dan hipotensi. Reaksi Jarisch-Herxheimer pada kehamilan memiliki kesamaan pada pasien dewasa yang tidak hamil, tetapi mungkin ada peningkatan aktivitas uterus dan gangguan keselamatan janin²⁶.

Penisilin G adalah pengobatan yang umumnya digunakan pada leptospirosis berat. Uji klinik²⁷. Berdasarkan uji klinik pemberian penisilin secara dini dapat mengurangi tingkat fatalitas kasus leptospirosis. Merupakan efektif sebagai kemoprofilaksis pada pasien leptospirosis. Uji dilakukan secara uji coba terkontrol secara acak. Pemeriksaan serologi IgM dan kultur urin untuk leptospira dapat dilakukan pada bayi baru lahir. Serta dapat diterapi menggunakan penisilin prokain hingga tes serologi IgM menjadi negatif²⁶.

Kasus leptospirosis dilaporkan oleh Wysocki dkk.,²⁸ pasien laki-laki berusia 61 tahun tanpa riwayat medis yang signifikan datang dengan demam. Hasil laboratorium dan nyeri otot, dan kelemahan. Dia ditemukan dalam kegagalan multiorgan karena leptospirosis, pasien mendapatkan terapi penisilin G parenteral. Pasien pulih sepenuhnya setelah mendapatkan terapi penisilin G. Berdasarkan laporan Daher dkk.,²⁹ evaluasi penggunaan penisilin pada pasien dengan cedera ginjal

akut terkait leptospirosis (AKI). Penggunaan penisilin pada leptospirosis berat mempercepat waktu perawatan serta komplikasi penyakit yang lebih sedikit.

Aygün dkk.,³⁰ melaporkan penggunaan penisilin pada kasus leptospirosis anak terbukti efektif dan bermanfaat. Seorang anak berusia 6 tahun yang memiliki riwayat kontak dengan tikus, pasien didiagnosa suspek leptospirosis. Hal ini karena hasil tes ELISA IgM pasien menunjukkan hasil positif. Pasien pulih dengan terapi infus penisilin kristaloid. Kasus lain yang juga dilaporkan yakni, seorang anak laki-laki berusia 8 tahun mengalami jaundis, urin berwarna gelap. Hasil pemeriksaan fisik pasien mengalami ikterik dan hepatomegali nyeri tekan 3 cm dengan tanda vital normal. Hasil serologi IgM pasien menunjukkan positif leptospirosis. Pasien mendapatkan terapi penisilin intravena. Pasien pulih dengan signifikan setelah pemberian terapi penisilin selama 10 hari.

KESIMPULAN

Kesimpulan pada studi tinjauan naratif ini, terapi leptospirosis selama rawat inap disesuaikan dengan kondisi klinik pasien. seftriakson dan penisilin merupakan antibiotik yang aman digunakan pada pasien leptospirosis. Penggunaan seftriakson lebih efektif digunakan sebagai pilihan terapi pada leptospirosis berat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada semua penulis yang berkontribusi, untuk ini saya menulis tentang *narrative review*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leptospirosis, CDC. Published March 13, 2019. Accessed August 26, 2021. <https://www.cdc.gov/leptospirosis/index.html>
2. De Brito T, Silva AMG da, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2018;60(0).
3. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. Small PLC, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0003898.
4. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. In: Adler B, ed. *Leptospira and Leptospirosis*. Vol 387. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer Berlin Heidelberg; 2015:65-97.
5. Schönfeld A, Jensen B, Orth HM, Tappe D, Feldt T, Häussinger D. Severe pulmonary haemorrhage syndrome in leptospirosis in a returning traveller. *Infection*. 2019;47(1):125-128.
6. PubChem Compound. Summary for CID 23679441, CID 23679441. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23679441>. Published 2022. Accessed October 1, 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23679441>
7. Faucher JF, Chirouze C, Hoen B, Leroy J, Hustache-Mathieu L, Estavoyer JM. Short-course treatment with ceftriaxone for leptospirosis: A retrospective study in a single center in Eastern France. *J Infect Chemother*. 2015;21(3):227-228.
8. Rawls SM. Antibiotics, β -Lactam. In: Aminoff MJ, Daroff RB, eds. *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*. Academic Press; 2014:207-209.
9. Zeng L, Wang C, Jiang M, et al. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2020;105(10):981-985.
10. Ressler RA, Griffith ME, Beckius ML, et al. Antimicrobial Susceptibilities of Geographically Diverse Clinical Human Isolates of *Leptospira*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(8):2750-2754.
11. Guzmán Pérez M, Blanch Sancho JJ, Segura Luque JC, Mateos Rodriguez F, Martínez Alfaro E, Solís García del Pozo J. Current Evidence on the Antimicrobial Treatment and Chemoprophylaxis of Human Leptospirosis: A Meta-Analysis. *Pathogens*. 2021;10(9):1125.
12. Raptis L, Pappas G, Akritidis N. Use of ceftriaxone in patients with severe leptospirosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(3):259-261.
13. Hospenthal DR, Murray CK. In Vitro Susceptibilities of Seven *Leptospira* Species to Traditional and Newer Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(8):2646-2648.

14. Suzuki R, Terayama M, Tanda M. Severe leptospirosis infection in a non-epidemic area. *IDCases*. 2021;26:e01345.
15. Faggion Vinholo T, Ribeiro GS, Silva NF, et al. Severe leptospirosis after rat bite: A case report. Caimano MJ, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(7):e0008257.
16. Kang YM, Hagiwara A, Uemura T. Leptospirosis infection in a homeless patient in December in Tokyo: a case report. *J Med Case Reports*. 2015;9(1):198.
17. Rozalena S, Handayani L, Arman A, Permata M, Hudari H. Weil's disease in a 36 years old female: a case report. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2018;125:012066.
18. Sarkar J, Chopra A, Katageri B, Raj H, Goel A. Leptospirosis: a re-emerging infection. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5(6):500-502.
19. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*.; 2018.
20. Penicillin G - ClinicalKey. Accessed October 13, 2022. https://www-clinicalkey-com.ezproxy.ugm.ac.id/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-470
21. Selvarajah S, Ran S, Roberts NW, Nair M. Leptospirosis in pregnancy: A systematic review. Casanovas-Massana A, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(9):e0009747.
22. Schlossberg D, Samuel R. *Antibiotics Manual: A Guide to Commonly Used Antimicrobials*. John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
23. Fisher JF, Mobashery S. Constructing and deconstructing the bacterial cell wall. *Protein Sci Publ Protein Soc*. 2020;29(3):629-646.
24. Yip DW, Gerriets V. Penicillin. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed October 18, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554560/>
25. Trevor AJ, Trevor, Kruidering-Hall M, Katzung BG. *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*.; 2015.
26. Puliyaath G, Singh S. Leptospirosis in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(10):2491-2496.
27. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxone Compared with Sodium Penicillin G for Treatment of Severe Leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(12):1507-1513.
28. Wysocki J, Liu Y, Shores N. Leptospirosis with Acute Liver Injury. *Bayl Univ Med Cent Proc*. 2014;27(3):257-258.
29. Daher EF, Silva GB, de Abreu KLS, et al. Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial: Penicillin in leptospirosis. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(4):420-425.
30. Aygün FD, Avar-Aydın PÖ, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y. Different clinical spectrum of leptospirosis. *Turk J Pediatr*. 2016;58(2):212.