

Paradigma Baru Terapi Leptospirosis Melalui Inovasi dalam Pengobatan Farmakologis dan Non-Farmakologis: *Literature Review*

Aura Audhilla Khadiamsi¹, Nur Azizah¹, Siti Khodijah Nur'Aini Jusuf^{1*}

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar, Indonesia

*Email: Sitikh966@gmail.com

Abstrak

Leptospirosis merupakan penyakit zoonosis yang disebabkan oleh *Leptospira spp.*, termasuk dalam kelompok *Neglected Tropical Diseases* (NTDs) dengan prevalensi tinggi di wilayah tropis. Di Indonesia, kasus meningkat pada musim hujan maupun kemarau akibat faktor lingkungan, aktivitas manusia, dan ekologi reservoir. Manifestasi klinis bervariasi dari gejala ringan hingga bentuk berat (penyakit Weil) dengan risiko gagal multi-organ. Selama beberapa dekade, penatalaksanaan leptospirosis bergantung pada terapi antibiotik dan pencegahan konvensional. Namun, keterbatasan efektivitas, potensi resistensi, serta angka mortalitas pada kasus berat menegaskan kebutuhan akan inovasi pengobatan yang lebih komprehensif. Kajian literatur ini mengulas perkembangan terapi farmakologis meliputi formulasi antibiotik terbaru, kombinasi terapi, penggunaan kortikosteroid sebagai adjuvan untuk menekan badai sitokin, serta pengembangan imunoterapi berbasis antibodi monoklonal dan terapi genomik. Di sisi lain, pendekatan non-farmakologis meliputi eksplorasi vaksin generasi baru (rekombinan, DNA, multi-epitop) yang berpotensi memberikan proteksi lintas serovar, meskipun masih menghadapi kendala efektivitas dan kebutuhan uji klinis. Selain itu, terapi herbal seperti *Quercus infectoria*, *Piper betle*, dan ekstrak *Angelica sinensis* menunjukkan aktivitas antimikroba dan imunomodulator menjanjikan, meski memerlukan validasi farmakokinetik dan uji *in vivo* lebih lanjut. Dengan demikian, manajemen leptospirosis ke depan menuntut integrasi terapi farmakologis dan non-farmakologi.

Kata kunci : Profil Pasien Epilepsi, Instalasi Rawat Jalan, Rumah Sakit Mangusada.

Abstract

A New Paradigm in Leptospirosis Therapy Through Pharmacological and Non-Pharmacological Innovations: A Literature Review

Leptospirosis is a zoonotic disease caused by Leptospira spp., categorized as a Neglected Tropical Disease (NTD) with a high prevalence in tropical regions. In Indonesia, cases increase during both rainy and dry seasons due to environmental factors, human activities, and reservoir ecology. Clinical manifestations range from mild, influenza-like symptoms to severe forms such as Weil's disease, which may progress to multi-organ failure. For decades, leptospirosis therapies have relied primarily on antibiotic therapy and conventional preventive measures. However, limited effectiveness, antimicrobial resistance, and high mortality in severe cases emphasize the need for innovative therapeutic approaches. This literature review discusses pharmacological developments, including new antibiotic formulations, combination therapies, corticosteroids as adjuvants to mitigate cytokine storms, and advanced approaches such as monoclonal antibody-based immunotherapy and genomic-targeted therapies. Meanwhile, non-pharmacological strategies include exploring next-generation vaccines (recombinant, DNA, multi-epitope) that potentially offer cross-serovar protection, though their efficacy and clinical validation remain challenges. Additionally, several herbal extracts, such as Quercus infectoria, Piper betle, and Angelica sinensis, demonstrate promising antimicrobial and immunomodulatory activities but require further pharmacokinetic studies and in vivo validation. Therefore, future leptospirosis management should integrate both pharmacological and non-pharmacological strategies, complemented by environmental interventions and community education, to establish more effective, sustainable, and context-specific disease control.

Keywords : Profile of Epilepsy Patients, Outpatient Installation, Mangusada Hospital

PENDAHULUAN

Leptospirosis merupakan penyakit zoonosis yang disebabkan oleh bakteri *Leptospira spp.* Penyakit ini menjadi masalah kesehatan global, khususnya di negara beriklim tropis dengan tingkat curah hujan yang tinggi yaitu Asia Tenggara, Afrika, dan Amerika Latin.¹⁻³ Penyakit ini digolongkan sebagai salah satu *Neglected Tropical Diseases* (NTDs) yang kerap terabaikan dibanding penyakit tropis lainnya.⁴ Secara global, prevalensi leptospirosis dapat mencapai 1,03 juta orang dan menyebabkan 58.900 kematian setiap tahunnya.^{5,6} Sebagai negara endemik, kasus leptospirosis di Indonesia umumnya meningkat pada musim hujan, terutama wilayah dengan sanitasi buruk, kepadatan penduduk tinggi, dan paparan lingkungan berisiko.⁷ Angka morbiditas leptospirosis diperkirakan mencapai 39,2 kasus per 100.000 penduduk per tahun di Indonesia.⁸ Laporan triwulanan *World Health Organization* (WHO) tahun 2025 mencatat adanya lonjakan kasus suspek leptospirosis pada April hingga Juni (minggu 14–26), yang bertepatan dengan musim kemarau di Indonesia.⁹ Fenomena ini mengindikasikan kemampuan *Leptospira* bertahan selama berminggu-minggu dalam tanah lembab, saluran irigasi, dan lumpur meski curah hujan rendah.¹⁰⁻¹² Selain itu, aktivitas pertanian pada musim kemarau, khususnya di area persawahan, meningkatkan risiko paparan.¹³ Perilaku reservoir utama, tikus *Rattus norvegicus*, yang mencari sumber air saat kekeringan juga memperbesar peluang kontak dengan manusia.¹⁴ Dengan demikian, dinamika penularan leptospirosis dipengaruhi tidak hanya oleh curah hujan, tetapi juga oleh interaksi kompleks antara faktor mikroklimatik, aktivitas manusia, dan ekologi reservoir.^{13,15}

Gejala klinis leptospirosis bervariasi dari keluhan ringan menyerupai influenza seperti demam, sakit kepala, dan mialgia.¹ Bentuk berat dari leptospirosis yang dikenal sebagai penyakit Weil, ditandai dengan ikterus, gagal ginjal, perdarahan, serta komplikasi seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) atau kegagalan multi-organ.^{1,16,17} Selama beberapa dekade,

pengendalian leptospirosis masih berfokus pada penggunaan terapi antibiotik dan strategi pencegahan konvensional.⁴ Namun, efektivitas pengobatan sering terkendala oleh potensi resistensi antimikroba.¹⁸ Kondisi ini menegaskan pentingnya inovasi dalam pendekatan manajemen leptospirosis yang tidak hanya bergantung pada terapi farmakologis, tetapi juga mengintegrasikan strategi non-farmakologis.^{1,4,19}

Perkembangan ilmu biomedis dan teknologi kesehatan telah membuka peluang munculnya terapi inovatif, mulai dari formulasi antibiotik terbaru yang lebih tepat sasaran, adjuvan kortikosteroid, imunoterapi berbasis monoklonal antibodi, hingga terapi berbasis genomik.^{1,2,20} Selain itu, pengembangan vaksin untuk manusia dan hewan serta potensi pemanfaatan pengobatan herbal juga tengah dieksplorasi.²¹⁻²³ Oleh karena itu, kajian komprehensif diperlukan untuk menelaah potensi integrasi kedua pendekatan tersebut sebagai strategi manajemen leptospirosis yang lebih efektif dan berkelanjutan.

INOVASI TERAPI LEPTOSPIROSIS

Terapi Antibiotik

Terapi antibiotik yang tepat sangat penting untuk mencegah perkembangan bakteri *Leptospira* ke bentuk yang lebih berat.² Pendekatan terapi antibiotik pada leptospirosis bergantung pada kondisi tingkat keparahan infeksi, yaitu ringan dan berat.^{2,24} Pada kasus ringan dan tanpa penyakit komorbid dapat diberikan terapi rawat jalan dengan memberikan antibiotik oral.¹⁶ Terapi antibiotik oral yang umum digunakan meliputi doksisiklin^{1,2,4,16,25}, amoksisilin^{2,24}, ampicilin^{2,24}, dan azitromisin². Doksisiklin direkomendasikan sebagai pilihan utama, dengan dosis 100 mg dua kali sehari selama 7 hari untuk orang dewasa² dan 2 mg/kgBB dua kali sehari selama 7 hari untuk anak di atas 8 tahun²⁴. Doksisiklin dipilih sebagai antibiotik utama karena efektivitasnya melawan *Leptospira spp.* sekaligus patogen penyebab lainnya, khususnya di wilayah endemik dengan tingginya risiko penyakit.^{1,4} Alternatifnya, amoksisilin atau ampicilin dapat diberikan dengan dosis 500

mg sehari selama 7 hari. Azitromisin juga efektif dengan dosis 500 mg sehari selama 3 hari.² Pilihan terapi yang aman untuk anak dengan usia di bawah 8 tahun dan ibu hamil adalah azitromisin atau amoksisilin. Dosis terapi untuk kedua individu tersebut yaitu amoksisilin 25-50 mg/kgBB/hari terbagi atas tiga dosis sehari selama 7 hari.²⁵

Selain sebagai terapi utama, doksisisiklin juga dapat diberikan sebagai terapi profilaksis untuk orang yang bepergian ke wilayah endemik leptospirosis dengan pemberian oral 200 mg per minggu selama risiko paparan.^{2,6,19,26} Maksimum lama konsumsi doksisisiklin sebagai terapi profilaksis adalah 6 bulan.⁶

Untuk kasus dengan klinis berat ditandai dengan gagal ginjal dan hepar atau memiliki penyakit komorbid harus menjalani rawat inap dengan memberikan antibiotik secara intravena.^{2,16,24} Terapi antibiotik intravena yang utama adalah penisilin G 1,5 juta unit setiap 6 jam atau ceftriaxone 1 gr dua kali sehari selama 7 hari.^{4,16} Penisilin menjadi pilihan terapi utama pada kasus leptospirosis berat terutama ketika terdapat potensi komplikasi sistemik seperti meningitis, sedangkan ceftriaxone dapat digunakan sebagai alternatif bagi pasien yang memiliki alergi atau resisten terhadap penisilin.¹ Kedua pilihan terapi tersebut sama efektifnya untuk leptospirosis berat.²⁷ Akan tetapi, penggunaan penisilin kurang efektif apabila terapi dimulai lebih dari 4 hari setelah masa inkubasi.²⁸

Kombinasi antibiotik perlu untuk diperhatikan baik dari segi efektivitas dan keterjangkauan biaya yang lebih hemat terutama dalam kondisi sumber daya terbatas dan tingginya kasus leptospirosis. Chetan et al telah melakukan uji kombinasi terapi doksisisiklin 100 mg dan ceftriaxone 1 gr dua kali sehari selama 7 hari menunjukkan adanya perbaikan gejala sistemik berat seperti demam, batuk, dan ruam di berbagai bagian tubuh. Perbaikan gejala dikonfirmasi melalui pemantauan darah rutin dan ELISA *Leptospira* IgM negatif setelah mendapat pengobatan.²⁷

Walaupun terapi antibiotik terbukti efektif dalam pengobatan leptospirosis, sebagian pasien dapat mengalami reaksi *Jarisch-Herxheimer* (JHR).^{2,25,27} JHR merupakan respons imun sementara yang sering muncul selama pengobatan leptospirosis, sifilis, dan infeksi spiroketa lainnya. Secara klinis, reaksi ini ditandai oleh gejala konstitusional singkat seperti demam, menggigil, sakit kepala, dan nyeri otot, yang biasanya muncul sekitar 24 jam setelah antibiotik diberikan. Kejadian ini menjadi perhatian penting secara global dalam praktik terapi antibiotik leptospirosis.² Selain itu, resistensi antibiotik juga menjadi hambatan dalam terapi leptospirosis. Terdapat tiga mekanisme utama resistensi meliputi modifikasi target antibiotik, penurunan konsentrasi obat di dalam sel, dan inaktivasi antibiotik.^{1,29} Meskipun bakteri *Leptospira* belum menunjukkan resistensi yang meluas, penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat meningkatkan risiko terbentuknya *strain* resisten. Munculnya resisten ini dapat menurunkan efektivitas antibiotik lini pertama, meningkatkan risiko kegagalan terapi, morbiditas, dan mortalitas, terutama pada pasien dengan kasus berat. Jika antibiotik lini utama seperti doksisisiklin atau penisilin kehilangan efektivitas terhadap *strain* resisten, hal ini dapat berdampak pada meningkatnya biaya pengobatan, durasi rawat inap yang lebih lama, dan manajemen terapi lebih kompleks. Oleh karena itu, penerapan penggunaan antibiotik yang tepat dan sesuai anjuran dosis sangat diperlukan agar meminimalkan risiko resistensi dan meningkatkan hasil klinis pasien.²

Terapi Kortikosteroid

Patogenesis leptospirosis memegang peran krusial, di mana pada fase imun terjadi pelepasan berbagai sitokin inflamasi.³⁰ Pelepasan sitokin yang berlebihan dapat memicu badai sitokin yang dapat memperparah progresivitas penyakit, memicu ARDS, dan meningkatkan mortalitas.³¹⁻³³

Studi menunjukkan peran kortikosteroid sebagai terapi pada leptospirosis berat terutama dengan komplikasi pada paru seperti ARDS hingga gagal multi-organ.^{34,35} Penggunaan kortikosteroid dalam dosis terapeutik diduga dapat menangani respon imun, mengurangi kasus mortalitas dan morbiditas pada kasus leptospirosis berat dan meminimalisir reaksi Jarish-Herxheimer.³⁶⁻⁴⁵ Hal ini didukung dalam *systematic review* oleh Petakh *et al.* (2024), di mana empat studi dari lima studi menunjukkan angka mortalitas yang rendah pada kelompok yang diberikan kortikosteroid intravena dibandingkan kelompok kontrol dengan rerata 12,5% dan meminimalisir kemungkinan penggunaan ventilasi mekanik.³¹

Adanya beragam bukti belum dapat membantu dalam menetapkan dengan pasti penggunaan kortikosteroid pada kasus leptospirosis berat.³¹ Jumlah studi yang terbatas serta kelemahan metodologisnya menjadi tantangan dalam menarik kesimpulan yang meyakinkan.⁴¹ Beragam jenis studi, variasi dosis, hingga cara pemberian kortikosteroid dapat menambah variabilitas dalam penilaian *outcome* terapi.^{31,36}

Potensi Terapi Target Monoklonal Antibodi dan Berbasis Genomik

Terapi utama dari leptospirosis adalah pilihan antibiotik yang tepat.^{1,2,46} Meskipun terapi antibiotik seperti doksisisiklin untuk kasus ringan, pengobatan untuk kasus berat sering kali memerlukan pendekatan tambahan.^{1,2} Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian telah mengarah pada pengembangan monoklonal antibodi⁴⁷ dan terapi berbasis genomik¹ sebagai alternatif terapi untuk leptospirosis.

Pengembangan dan penerapan monoklonal antibodi memainkan peran penting dalam identifikasi antigen *Leptospira*, menyediakan alat dasar untuk diagnostik imun dan pengembangan vaksin.^{21,48,49} Antibodi monoklonal merupakan antibodi yang diproduksi oleh satu klon sel tunggal dan dapat menargetkan antigen spesifik pada patogen.

Dalam konteks leptospirosis, terapi monoklonal antibodi yang menargetkan protein LipL32, salah satu protein permukaan bakteri *Leptospira*, telah menunjukkan potensi sebagai terapi profilaksis dan terapeutik. Selain itu, dapat digunakan sebagai alat untuk mengidentifikasi antigen target dan membantu pengembangan vaksin. Sebuah studi oleh Gomes *et al.* melaporkan bahwa monoklonal antibodi anti-LipL32 memberikan perlindungan profilaksis terhadap tantangan leptospirosis yang mematikan pada model hewan. Penelitian ini menunjukkan bahwa monoklonal antibodi dapat menghambat pertumbuhan *Leptospira* *in vitro* dan meningkatkan respons imun terhadap infeksi.⁴⁷

Di sisi lain, terapi berbasis genomik berfokus pada pemahaman mekanisme molekuler patogenesis leptospirosis dan identifikasi target terapi baru.¹ Studi genomik komparatif terhadap isolat *Leptospira santarosai* dari ginjal dan genital telah mengungkapkan perbedaan dalam gen virulensi, yang dapat memberikan wawasan tentang patogenesis dan potensi terapi berbasis genomik.⁴⁶ Selain itu, analisis genomik dari 69 spesies *Leptospira* telah mengidentifikasi keberadaan gen terkait resistensi antibiotik, seperti beta-laktamase, vancomycin, dan pompa efluks, yang menunjukkan pentingnya pemantauan resistensi antibiotik dalam pengelolaan leptospirosis.⁴⁶

Kombinasi terapi monoklonal antibodi dan pendekatan berbasis genomik menawarkan harapan baru dalam pengobatan leptospirosis. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan terapi ini pada manusia. Terapi monoklonal antibodi⁴⁷ dan terapi berbasis genomik⁴⁸ masih dalam tahap penelitian pre-klinis (hewan) dan belum ada penggunaan klinis pada manusia. Hal ini dikarenakan variasi antigenik *Leptospira* dimana satu monoklonal antibodi tidak efektif untuk semua serovar dan keamanan imunogenisitasnya harus diuji lebih lanjut.^{21,47-49} Penggunaan implikasi

potensial di masa depan jika berhasil dikembangkan, kedua terapi ini dapat menjadi terapi tambahan untuk kasus berat atau komplikasi leptospirosis.⁴⁷

Terapi Herbal

Pemanfaatan terapi herbal saat ini mengalami perkembangan yang pesat baik sebagai pilihan terapi komplementer maupun alternatif dalam bidang kesehatan yang dipimpin oleh Asia dibuktikan secara ilmiah manfaatnya.⁵⁰ Pada penyakit leptospirosis dikembangkan beberapa terapi herbal baik sebagai pencegahan, alternatif pengobatan, bahkan sebagai terapi gada utama dalam memberantas leptospirosis. Salah satu penelitian terbaru yang dikembangkan mengenai pemanfaatan dari ekstrak herbal *Angelica sinensis polysaccharides* (ASP) terhadap Leptospirosis sebagai proteksi imunitas dengan bekerja pada modulasi mikrobata usus, meningkatkan hematopoiesis, dan meningkatkan produksi dan aktivitas makrofag.⁵¹ Penelitian ini terbukti berpengaruh ($p < 0.01$) dengan penurunan bakteri *Leptospira* pada hari ke-2 dan ke-4 pasca infeksi pada tikus coba di organ ginjal, hati, dan paru dibandingkan kontrol dengan kerusakan jaringan secara histopatologi yang sedang hingga ringan. Pada sistem imunitas, sitokin inflamasi (IL-1 β & TNF- α) menurun dibanding kontrol, serta sel induk hematopoietik (HSCs), monosit, dan makrofag meningkat dibanding kontrol sehingga imunitas dari tikus yang diberikan ASP lebih baik daripada yang kontrol.⁵¹

Ekstrak herbal lainnya sebagai pengganti antimikroba menggunakan tiga ekstrak herbal dari *Momordica charantia*, *Cassia alata*, dan *Allium sativum* terhadap Leptospirosis.⁵² Dalam uji menggunakan *broth microdilution assay* dengan indikator *resazurin-resorufin* didapatkan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) dari *M. charantia* menghambat pertumbuhan leptospira pada konsentrasi 1,25 mg/mL, dan *C. alata* aktif pada konsentrasi 2,5 mg/mL, sedangkan *A. sativum* tidak menunjukkan efektivitas yang signifikan.⁵² Walaupun angka tersebut masih cukup

lemah dibandingkan antibiotik seperti doksisisiklin maupun penisilin G, namun inovasi tersebut masih terus dikembangkan lebih lanjut dengan metode lainnya agar dapat digunakan.

Penelitian yang dikembangkan mengenai ekstrak air gallae dari *Quercus infectoria* (manjakani) yang sering digunakan sebagai pengobatan tradisional karena kandungan tanin yang dimiliki dan dalam penelitiannya dikembangkan sebagai salah satu antimikroba dari *Leptospira* dengan cara merusak membran sel bakteri serta mencegah adhesi ke sel inang sehingga menghambat dan membunuh patogen *Leptospira*.⁵³ Nilai MIC didapatkan 0,125 mg/mL sedangkan nilai *Minimum Bactericidal Concentration* (MBC) 0,125 - 0,250 mg/mL dengan perubahan morfologi bakteri yang signifikan. Temuan ini, mendukung bahwa *Q. infectoria* berpotensi tinggi sebagai alternatif dalam pengobatan Leptospirosis.⁵³ Terapi herba lainnya yang bekerja merusak membran sel *Leptospira* juga ditemukan pada ekstrak kloroform dari *Piper betle* (daun sirih) dengan kelebihan aman digunakan pada pasien yang memiliki komorbid pada penyakit ginjal maupun hati.⁵⁴ Nilai MIC *P. betle* yang didapatkan tergantung serovar 200 - 800 μ g/mL dengan uji kinetika didapatkan 99,9%, maka dari itu *P. betle* menjadi kandidat kuat sebagai fitoterapi antileptospirosis.⁵⁴ Pada akhirnya begitu banyak terapi herbal yang masih dikembangkan oleh para peneliti dalam pengobatan leptospirosis baik sebagai pencegahan, terapi alternatif, ataupun sebagai terapi utama dalam pengobatan leptospirosis. Perlu dilakukan kajian lebih lanjut untuk aspek keamanan, dosis herbal, farmakokinetik, maupun uji *in vivo* sebagai dasar kuat dalam pengobatan.

Vaksin Leptospirosis

Vaksinasi menjadi pilihan preventif utama dan sudah diimplementasikan sejak abad ke-20 dengan percobaan awal menggunakan *bacterin* (sel utuh yang diinaktivasi) pada hewan.⁵⁵ Komponen aktif pada vaksin ini yaitu Leptospiral LPS

(lipopolisakarida) yang dapat mengaktivasi jalur antibodi dengan cepat.⁵⁶ Akan tetapi, proteksinya hanya berlaku pada serovar spesifik, durasi imunitas yang pendek sehingga memerlukan *booster* dan dapat menimbulkan reaksi lokal atau sistemik.⁵⁷ Oleh karena itu, penggunaannya pada manusia masih terbatas, di mana beberapa negara (Jepang, Tiongkok, Cuba dan Prancis) hanya menggunakannya pada kelompok berisiko (pekerja di bidang pertanian dan peternakan) dan sebagai respon pada kondisi banjir dan epidemi.⁵⁸ Dosis yang disarankan adalah satu kali dan dilanjutkan dua kali booster. Imunisasi kemudian diulangi tiap 2 tahun.⁵⁷

Pada akhirnya, meskipun vaksin leptospirosis sudah tersedia, keterbatasan

efektivitas dan cakupan masih menjadi hambatan utama.⁵⁸ Beberapa tantangan dalam pengembangan vaksin yang ideal yaitu: 1) heterogenitas antigen dan banyaknya serovar; 2) perbedaan model dan hasil pra-klinis; 3) keterbatasan imunogenisitas antigen tunggal; 4) kebutuhan validasi dan uji klinis; 5) potensi reaksi silang autoimunitas (alergi) dan 5) regulasi, biaya dan akses.⁵⁹ Oleh karena itu, upaya pengembangan vaksin generasi baru, khususnya berbasis protein rekombinan, DNA dan multikomponen menjadi fokus riset terkini untuk menghasilkan formulasi yang aman, efektif dan bersifat protektif terhadap berbagai serovar patogenik *Leptospira*.⁶⁰

Tipe Vaksin	Antigen/ Agen	Kelebihan	Kekurangan	Bukti Proteksi (Pra- klinis)
<i>Bacterin</i> ^{61,62}	Sel utuh <i>Leptospira</i> yang diinaktivasi (LPS-dominant)	Tersedia komersial (hewan) Hasilkan antibodi dengan cepat	Proteksi serovar spesifik Durasi imunitas pendek Efek samping	Proteksi terbatas pada serovar homolog
Protein Rekombinan (<i>Outer Membrane Protein/OMP</i>) ⁶³⁻⁶⁵	LipL32, LigA, LigB, OmpL1, LipL41, Lsa proteins	Aman Antigen konservatif Potensi lintas serovar	Antigen tunggal kurang protektif Perlu adjuvan/multikomponen	Proteksi parsial (pada hamster dan guinea pig)
DNA Vaccine ⁶⁶⁻⁶⁸	Plasmid mengkode <i>hemolysin-associated</i> protein, OMP (OmpL1, LipL41)	Aktivasi imunitas humoral dan selular Stabil Mudah diproduksi	Efikasi manusia belum konsisten Butuh optimasi adjuvan	Proteksi parsial pada model hewan

<i>Epitope-based/Multi-epitope</i> ⁶⁹⁻⁷²	Epitope (LigA, LigB, OMP, r4R chimeric)	Potensi proteksi lintas serovar	Imunogenisitas rendah tanpa adjuvan	Respon imun kuat
		Aman		Proteksi parsial pada hamster
		Produksi efisien	Perlu validasi klinis	
Vaksin hidup yang dilemahkan/ vektor ⁶⁰	Mutan yang dilemahkan Vektor viral/bakteri	Imunogenisitas tinggi (mirip infeksi alami)	Risiko reaktivasi Masalah keamanan atau regulasi	Proteksi baik pada hewan

Kemajuan teknologi menciptakan peluang baru terutama dalam pengembangan vaksin Leptospira.⁷³ Akan tetapi, sampai sekarang, penggunaan dan manfaat proteksinya terutama terhadap manusia masih terbatas.^{74,75} Penelitian lebih lanjut diperlukan terutama dari segi patogenesis molekular dan imunitas untuk dapat menciptakan vaksin yang aman dan efektif terutama untuk manusia,^{76,77} mengingat semakin meningkatnya kejadian resistensi antibiotik⁷⁸ di dunia sehingga program pencegahan dengan vaksin sangat dibutuhkan.

SIMPULAN

Dari sekumpulan artikel dapat disimpulkan bahwa manajemen Leptospirosis pada masa kini berbasis integratif dengan berbagai inovasi baik dari formulasi antibiotik generasi terbaru, adjuvan kotrikosteroid, imunoterapi monoklonal, serta terapi berbasis genomik. Di sisi lain, pengembangan vaksin dan terapi herbal berpotensi menjadi terapi non farmakologi yang menjanjikan walaupun masih dibutuhkan uji klinis terkontrol agar dapat digunakan diberbagai lapisan masyarakat. Dengan demikian, pada artikel selanjutnya diharapkan mengintegrasikan dengan pendekatan secara holistik yang membahas mengenai intervensi lingkungan dan edukasi kepada masyarakat guna mencapai pengendalian penyakit yang

lebih efektif, berkelanjutan, dan kontekstual.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Universitas Negeri Alauddin Makassar, dosen pembimbing, dan semua pihak yang telah memberikan dukungan, arahan, serta bantuan dalam proses penyusunan penelitian ini. Sehingga penelitian dengan judul “Paradigma Baru Terapi Leptospirosis Melalui Inovasi dalam Pengobatan Farmakologis dan Non-Farmakologis” terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murugalakshmi T, Akila R, Gopinathan R, Suriakumar J. Emerging Trends in Leptospirosis: Advancements in Diagnosis, Treatment, and Prevention Strategies. South East Eur J Public Heal. 2025;XXVI:1266–76.

2. Petakh P, Behzadi P, Oksenysh V, Kamyshnyi O. Current treatment options for leptospirosis: a mini-review. Front Microbiol. 2024;15 (April):1–9.

3. Ji Z, Jian M, Su X, Pan Y, Duan Y, Ma W, et al. Efficacy and safety of antibiotics for treatment of leptospirosis: a systematic review and network meta-

- analysis. Syst Rev [Internet]. 2024;13(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02519-y>
4. Muñoz-Zanzi C, Dreyfus A, Limothai U, Foley W, Srisawat N, Picardeau M, et al. Leptospirosis - Improving Healthcare Outcomes for a Neglected Tropical Disease. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2025;12(2):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf035>
5. Sohm C, Steiner J, Jöbstl J, Wittek T, Firth C, Steinparzer R, et al. A systematic review on leptospirosis in cattle: A European perspective. One Heal. 2023;17(April).
6. Gupta N, Wilson W, Ravindra P. Leptospirosis in India: a systematic review and meta-analysis of clinical profile, treatment and outcomes. Infez Med. 2023;31(3):290–305.
7. Diyana S, Sutiningsih D, Adi MS, Hitipeuw D. Detection of *Leptospira* sp. Bacteria and Factors Related to the Incidence of Leptospirosis in Semarang City. Int J Integr Heal Sci. 2024;12(1).
8. Purnama SE, Hartono B. Faktor Risiko Kejadian Leptospirosis di Indonesia: Literature Review. J Kesehat Masy. 2022;6(3):2010–22.
9. World Health Organization. Quarterly Report WHO Health Emergencies April-June 2025 [Internet]. Vol. 30, WHO. 2025. Available from: <http://www.health.gov.au/cda%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cagh&AN=20063133301%0Ahttp://oxfordsfh.hosted.exlibrisgroup.com/oxford?sid=OVID:caghd&id=pmid:&id=doi:&issn=0725-3141&isbn=&volume=30&issue=1&spage=i&page>
10. Davignon G, Cagliero J, Guentas L, Bierque E, Genthon P, Gunkel-Grillon P, et al. Leptospirosis: toward a better understanding of the environmental lifestyle of *Leptospira*. Front Water. 2023;5.
11. Yanagihara Y, Villanueva SYAM, Nomura N, Ohno M, Sekiya T, Handabile C, et al. *Leptospira* Is an Environmental Bacterium That Grows in Waterlogged Soil. Microbiol Spectr. 2022;10(2):1–9.
12. Cucchi K, Liu R, Collender PA, Cheng Q, Li C, Hoover CM, et al. Hydroclimatic drivers of highly seasonal leptospirosis incidence suggest prominent soil reservoir of pathogenic *Leptospira* spp. In rural western China. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(12):1–18.
13. Sunaryo S, Priyanto D. Leptospirosis in rats and livestock in Bantul and Gunungkidul district, Yogyakarta, Indonesia. Vet World. 2022;15(6):1449–55.
14. Dwisiswanarum B, Umniyati SR, Qaimumanazalla H, Wiratama BS, Ramadana AL. Relationship of Environmental Factors with Leptospirosis Incidence in Southeast Asia. Kemas. 2024;19(4):616–22.
15. Dias CS, Pinna MH. *Leptospira* biofilms: implications for survival, transmission, and disease management. Am Soc Microbiol. 2025;91(2):395–417.
16. Rajapakse S. Leptospirosis: Clinical aspects. Clin Med J R Coll Physicians London. 2022;22(1):14–7.
17. Wickramasinghe M, Chandraratne A, Doluweera D, Weerasekera MM, Perera N. Predictors of severe leptospirosis: a review. Eur J Med Res [Internet]. 2025;30(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02518-2>
18. Pinto GV, Senthilkumar K, Rai P, Kabekkodu SP, Karunasagar I, Kumar BK. Current methods for the diagnosis of leptospirosis: Issues and challenges. J Microbiol Methods [Internet]. 2022;195

- (March);106438. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2022.106438>
19. 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).
20. Petakh P, Oksenysh V, Kamyshnyi O. Corticosteroid Treatment for Leptospirosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(15).
21. Barazzone GC, Teixeira AF, Azevedo BOP, Damiano DK, Oliveira MP, Nascimento ALTO, et al. Revisiting the Development of Vaccines Against Pathogenic *Leptospira*: Innovative Approaches, Present Challenges, and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2022;12(January):1–11.
22. Grassmann AA, Kremer FS, Santos JC dos, Souza JD, Pinto L da S, McBride AJA. Discovery of novel leptospirosis vaccine candidates using reverse and structural vaccinology. *Front Immunol*. 2017;8(APR).
23. Uluiviti V. Killers in our midst (Leptospires): Potential Fijian Herbal Remedies for Leptospirosis. 2022;(October). Available from: https://researchoutput.csu.edu.au/en/publications/killers-in-our-midst-leptospires-potential-fijian-herbal-remedies%0Ahttps://researchoutput.csu.edu.au/files/259840555/Killers_In_Our_Midst_Leptospires_Potential_Fijian_Herbal_Remedies_for_Leptospirosis.pdf
24. Khairullah AR, Kusala MKJ, Fauziah I, Furqoni AH, Suhendro I, Effendi MH, et al. Deciphering leptospirosis: Insights into an emerging global threat. *J Adv Vet Res*. 2024;14(6):1065–71.
25. Babamahmoodi F, Babamahmoodi A. Leptospirosis: New Insights and Researches. 2025;1–19.
26. Win TZ, Perinpanathan T, Mukadi P, Smith C, Edwards T, Han SM, et al. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;2024(3).
27. Timande CA, Kanyal DR, Bhargava AK, Sabale SR, Mahajan S, Dakre SM. Effective Management of Leptospirosis: A Case Report of Combined Doxycycline and Ceftriaxone Therapy. *Cureus*. 2024;16(8):6–11.
28. Varughese M, Anjali R, Mohan CA, Thomas P. A study to compare the role of various antibiotics in reducing the mortality and morbidity among patients with leptospirosis. *Indian J Med Sci*. 2025;0(December 2024):1–6.
29. Pradipa IGYL, Tammubua JS, Lestari PMC, Rindawan MY, Wiguna IMBK. Analyzing Antibiotic Use in Leptospirosis Treatment To Overcome Resistance and Enhance Therapeutic Success. *Essent Essence Sci Med J*. 2025;22(2):1.
30. R FT, S BA, L I. Leptospirosis: Aspects of Innate Immunity, Immunopathogenesis and Immune Evasion From the Complement System. *Scand J Immunol*. 2011;73:408–19.
31. Petakh P, Oksenysh V, Kamyshnyi O. Corticosteroid Treatment for Leptospirosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(15):4310.
32. Senavirathna I, Rathish D, Agampodi S. Cytokine Response in Human Leptospirosis with Different Clinical Outcomes: A Systematic Review. *BMC Infect Dis*. 2020;20:268.
33. Reis E, Hagan J, Ribeiro G, Carvalho A, Filho O,

- Monthgomery R. Cytokine Response Signatures in Disease Progression and Development of Severe Clinical Outcomes for Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2457.
34. Limothai U, Lumlertgul N, Sirivongrangson P, Kulvichit W, Tachaboon S, Dinhuzen J, et al. The Role of Leptospiremia and Specific Immune Response in Severe Leptospirosis. *Sci Rep*. 2021;11:14630.
35. Day NPJ. Leptospirosis: Treatment and Prevention. UpToDate. 2024.
36. Petakh P, Nykyforuk A. Predictors of Lethality in Severe Leptospirosis in Transcarpathian Region of Ukraine. *Infez Med*. 2022;30:272–6.
37. Butler T. The Jarisch-Herxheimer Reaction After Antibiotic Treatment of Spirochetal Infections: A Review of Recent Cases and Our Understanding of Pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(1):46–52.
38. Rodrigo C, Lakshitha N de S, Goonaratne R, Samarasekara K, Wijesinghe I, Parththipan B, et al. High Dose Corticosteroids in Severe Leptospirosis: A Systematic Review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108(12):743–50.
39. Hingorani R V., Kumar R, Hedge A V., Soman RN, Sirsat RA, Rodrigues C, et al. Is it Time to Rethink the Use of Steroids for Pulmonary Leptospirosis? *J Assoc Physicians India*. 2016;64(3):78–9.
40. Minor K, Mohan A. Severe Leptospirosis: Treatment with Intravenous Corticosteroids and Supportive Care. *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):449.
41. Lee N, Han SM, Mukadi P, Edwards T, Maung HT, Smith C, et al. Corticosteroids for Treatment of Leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;7(7):CD014935.
42. Turhan V, Hatopoglu M. Steroid May be Beneficial in Patients with Pulmonary Leptospirosis. *J Assoc Physicians India*. 2017;65:110.
43. Thunga G, John J, Sam KG, Khera K, Khan S, Pandey S, et al. Role of High-Dose Corticosteroid for the Treatment of Leptospirosis-Induced Pulmonary Hemorrhage. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(1):114–6.
44. Kularatne S, Budagoda B, Alwis V de. High Efficacy of Bolus Methylprednisolone in Severe Leptospirosis: A Descriptive Study in Sri Lanka. *Postgrad Med J*. 2011;87(1023):13–7.
45. Paramitha MS, Sutrisuna, Puspitasari M. The Role of Treatment with High-Dose Corticosteroids in Severe Leptospirosis With Pulmonary Complications. *Int J Appl Pharm*. 2019;11(6):63–71.
46. Pineda S, Martínez Garro JM, Salazar Flórez JE, Agudelo-Pérez S, Monroy FP, Peláez Sánchez RG. Detection of Genes Related to Antibiotic Resistance in *Leptospira*. *Trop Med Infect Dis*. 2024;9(9).
47. Gomes CK, Pacce VD, de Oliveira NR, Jorge S, Collares TF, Pinto Seixas Neto AC, et al. Monoclonal antibodies against LipL32 confer prophylactic protection against lethal leptospirosis challenge in animal model. *Microb Pathog* [Internet]. 2020;141(September 2019):103975. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.103975>
48. Villarreal-Julio RG, Ordoñez B, Yepes-Blandón JA. Comparative genomic analysis of a Colombian strain of *Leptospira santarosai* serogroup Autumnalis serovar Alice and inference of its virulence factors. *bioRxiv*. 2024;
49. Wu X, Wu H, Wang H, Luo L, Wang J, Wu B, et al. A new strategy to develop pseudorabies virus-based bivalent vaccine with high immunogenicity of porcine

- circovirus type 2. *Vet Microbiol.* 2021;255.
50. Shah PAD, Stefani W, Putri DI, Halim S, Abidah S, Muhammad A. Herbal medicine and leptospirosis in Southeast Asia: a comprehensive bibliometric analysis (1973-2023). *BIO Web Conf.* 2025;154:1–15.
51. Gong L, Lv T, Diao L, Tian H, Liu Y, Ding Y, et al. Angelica sinensis polysaccharides enhance the production and bactericidal ability of macrophages for resisting leptospiral infection through the gut microbiota. 2024;1–16.
52. Vista FES, De Galicia BPD. Antibacterial Activity of Crude *Momordica charantia*, *Cassia alata*, and *Allium sativum* Methanolic Extracts on *Leptospira interrogans* serovar Manilae. *Acta Med Philipp.* 2024;58(22):29–34.
53. Mustafa H, Ismail N, Wan Abdul Wahab WN amilah. Anti-microbial Activity of Aqueous *Quercus infectoria* Gall Extract against Pathogenic. *Malaysian J Med Sci* [Internet]. 2018;25(3):42–50. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422538/pdf/04mjms25042018_oa1.pdf
54. Nagarajan P, Jothiraj M, Asirwatham AR, Kalimuthu N, Alagappan U. In vitro anti leptospiral activity of chloroform extract of *Piper betle* L. *World J Pharm Sci.* 2014;2(8):711–5.
55. Haake D, Levett P. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65–97.
56. Wang Z, Jin L, Wegrzyn A. Leptospirosis Vaccines. *Microb Cell Fact.* 2007;6:39.
57. Babamahmoody F, Babamahmoody A. Leptospirosis: New Insights and Researches. *IntechOpen.* IntechOpen; 2025.
58. Yocyny S, Mahalingan N, Syafinaz AN, Kumar DS, RhidhuanMohd AM, Narcisse J. Vaccine Development for Leptospirosis: A Systematic Review. *Asian Pasific J Trop Med.* 2023;16(12):533–45.
59. Bashiru G, Bahaman A. Advances and Challenges in Leptospiral Vaccine Development. *Indian J Med Res.* 2018;147(1):15–22.
60. Azevedo I, Amamura T, Isaac L. Human Leptospirosis: In Search for A Better Vaccine. *Scand J Immunol.* 2023;98:e13316.
61. Adler B. Vaccines Against Leptospirosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:251–72.
62. Yan W, Faisal S, McDonough S, Chang Y. *Leptospira* Immunoglobulin-like Proteins: Roles in Bacterial Virulence and Immunity. *Vet Microbiol.* 2021;259(109–163).
63. Koizumi N, Watanabe H. Leptospiral Immunoglobulin-Like Proteins Elicit Protective Immunity. *Vaccine.* 2005;23:1544–52.
64. Palaniappan R, CHANG Y, Hassan F. Expression Of Leptospiral *Omp11* And *Lip141* In *E. Coli* And Evaluation Of The Immune Response In Hamster Model. *Infect Immun.* 2006;74:1745–51.
65. Conrad N, McBride FC, Souza J. *Liga* And *LigB* Contribute To Leptospiral Virulence In Animal Models Of Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005414.
66. Forster K, Hartwig D, Seixas F. A Prime-Boost Strategy Using DNA And Recombinant Proteins Elicits Protective Immunity Against Leptospirosis. *Vaccine.* 2013;31:1008–15.
67. Haake D, Mazel M, McCoy A. Leptospiral Outer Membrane Proteins *Omp11* And *Lip141* For Use In A Subunit Vaccine. *Infect Immun.* 1999;67:6572–82.
68. Branger C, Chatrenet B, Gauvrit A. *Leptospira Interrogans* In

- Guinea Pigs By DNA Immunization With The Gene Encoding Hemolysin-Associated Protein 1. *Infect Immun.* 2005;73:4062–9.
69. Bandeira M, Santos C, Souza G de. Novel *Leptospira* Interrogans Proteins With Potential Role In Bacterial Pathogenesis Identified By Reverse Vaccinology. *Vaccine.* 2017;35:1104–11.
70. Bitencourt N, Oliveira T, Souza JF de. In Silico Identification Of B- And T-Cell Epitopes In *Leptospira* Outer Membrane Proteins For Vaccine Development. *Int J Biol Macromol.* 2019;121:1106–16.
71. Fernandes L, Teixeira A, Felix S. A Chimeric Protein Containing B- And T-Cell Epitopes Protects Hamsters Against Leptospirosis. *J Infect Dis.* 2017;215:1832–41.
72. Lin X, Chen Y, Yan J. Construction And Immunoprotective Effect Of A Multi-Epitope Chimeric Protein Against Leptospirosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23:889–97.
73. Barazzone G, Teixeira A, Azevedo B. Revisiting The Development Of Vaccines Against Pathogenic *Leptospira*: Innovative Approaches, Present Challenges, And Future Perspectives. *Front Immunol.* 2022;12:760291.
74. Grassmann A, Souza J, McBride A. A Universal Vaccine against Leptospirosis: Are We Going in the Right Direction? *Front Immunol.* 2017;8:256.
75. Carolina FR, Bianca SS, Liana BN, Gabriela TR, McFadden J, Alan AMJ. An Overview Of Human Leptospirosis Vaccine Design And Future Perspectives. *Expert Opin Drug Discov.* 2020;15(2):179–88.
76. Sette A, Rappuoli R. Reverse Vaccinology: Developing Vaccines in the Era of Genomics. *Immunity.* 2010;33(4):530–41.
77. Murray G. The Molecular Basis Of Leptospiral Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:139–85.
78. Masyeni S, Sukmawati H, Siskayani AS, Dharmayanti S, Sari K. Antimicrobial susceptibility pattern of pathogen isolated from various specimens in Denpasar Bali: a two-year retrospective study. *Biomed Pharmacol J* 2018;11(1).