



Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Leptospirosis (Studi Kasus Kontrol di Kabupaten Pati)

Marek Samekto^{*}, Suharyo Hadisaputro^{**}, Mateus Sakundarno Adi^{**}, Suhartono^{**}, Bagoes
Widjanarko^{**}

^{*}Dinas Kesehatan Kabupaten Pati, ^{**}Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro

ABSTRACT

Background: Limitations of data regarding risk factors that affect the incidence of leptospirosis in endemic areas make leptospirosis control in Leptospirosis endemic areas not effective. Therefore, a study is needed to determine the factors that influence the occurrence of Leptospirosis in an area.

Methods: An observational analytic was conducted with case control study design. The population in this study were all patients found at the Hospital in Pati Regency who showed clinical symptoms of Leptospirosis (fever $>38^{\circ}\text{C}$, severe headache, calf muscle pain, red / yellowish red eyes) and had a laboratory examination with Leptotek Lateral Flow and recorded on medical records. The sample in this study were 44 cases and 44 controls with consecutive sampling technique. Data were analyzed by chi-square and logistic regression.

Results: Variables that influence the occurrence of leptospirosis are the characteristic of the non-ratproof house with OR = 3.14 (95% CI = 1.16-8.47), the existence of rats in and around the house with OR = 3.66 (95% CI = 1.67-12.28), the behavior of walking barefoot during outdoor activities with OR = 1.57 (95% CI = 1.31-10.28).

Conclusion: Several factors that have been proven to have an effect on the occurrence of leptospirosis are the characteristic of the non-ratproof house, the existence of rats in and around the house and the behavior of walking barefoot during outdoor activities.

Keywords: *Factors, Influence, Leptospirosis*

*Penulis korespondensi : rex_ndet@yahoo.com

Pendahuluan

Leptospirosis adalah penyakit yang masuk dalam kategori penyakit bersumber pada binatang (*zoonosis*). Penyakit leptospirosis disebabkan oleh infeksi bakteri patogen yang berbentuk spiral genus *Leptospira* dan bisa menular dari hewan ke manusia.¹ Infeksi bakteri leptospira dapat disebabkan kontak dengan air atau tanah yang terkontaminasi oleh urin atau cairan tubuh lainnya dari hewan yang terinfeksi bakteri *Leptospira*. *Leptospira* masuk lewat kulit yang luka atau membran mukosa.^{2,3}

Leptospirosis pertama kali dilaporkan oleh Adolf Weil pada tahun 1886, dengan gejala panas tinggi disertai beberapa gejala saraf serta pembesaran hati dan limpa. Setahun kemudian penyakit dengan gejala tersebut diatas oleh Goldsmith (1887) disebut sebagai “*Weil’s Disease*”.^{4,5}

Leptospirosis merupakan penyakit bersumber binatang yang paling tersebar luas di dunia, khususnya negara – negara yang beriklim tropis dan subtropis yang memiliki curah hujan tinggi.⁵ Di negara subtropik infeksi leptospira jarang ditemukan. Iklim yang sesuai untuk perkembangan leptospira adalah udara yang hangat, tanah yang lembab/basah dan pH alkalis. Keadaan yang demikian dapat dijumpai di negara tropis sepanjang tahun.⁶ Di negara beriklim tropis, kejadian leptospirosis lebih banyak 100 kali dibandingkan dengan negara subtropik dengan risiko penyakit lebih berat.⁷

Berdasarkan data organisasi kesehatan dunia (WHO), kasus leptospirosis di daerah beriklim subtropis diperkirakan berjumlah 0,1-1/100.00 penduduk setiap tahun, sedangkan di daerah beriklim tropis kasus ini meningkat menjadi 10/100.00 penduduk tiap tahunnya. Pada saat terjadi wabah, sebanyak 100

orang dapat terinfeksi dari 100.000 orang pada kelompok berisiko. Insiden leptospirosis di negara tropis basah 5-20/100.000 per tahun.⁸ Kasus leptospirosis sebagian besar menyerang pada usia 15-69 tahun sehingga dapat mempengaruhi produktifitas dan perekonomian dengan hilangnya hari kerja karena menderita penyakit leptospirosis.⁹

Beberapa wilayah di Indonesia merupakan daerah endemis leptospirosis dan selama bertahun-tahun menjadi masalah kesehatan. Angka kematian akibat leptospirosis dari tahun ke tahun menunjukkan kecenderungan peningkatan. Pada tahun 2010 CFR sebesar 11,2 %, Tahun 2011 CFR sebesar 9,6%, tahun 2012 CFR sebesar 12,6 %, tahun 2013 CFR 9,4 %, tahun 2014 CFR mencapai 13,6 %, tahun 2015 CFR 17,7% dan pada tahun 2016 dilaporkan CFR mencapai 19,2%.¹⁰

Berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, kasus Leptospirosis tahun 2008-2016 terjadi di 12 kota/kabupaten, salah satunya adalah kabupaten Pati. Jumlah kasus leptospirosis di Jawa Tengah sejak tahun 2008-2016 mengalami fluktuasi. Di wilayah kabupaten Pati, kasus leptospirosis banyak dilaporkan di daerah-daerah yang sering mengalami bencana banjir. Dilaporkan bencana banjir besar terakhir pernah melanda kabupaten Pati tahun 2014, kemudian disusul dengan peningkatan kasus leptospirosis dan dinyatakan dalam situasi Kejadian Luar Biasa (KLB) oleh Dinas Kesehatan setempat.¹¹

Kasus Leptospirosis yang selalu ada dari tahun ke tahun dan cenderung meningkat jumlahnya meskipun beberapa intervensi pernah dilakukan namun dirasa belum optimal. Intervensi yang pernah dilakukan dalam rangka penanggulangan leptospirosis di kabupaten Pati antara lain pengobatan penderita di Puskesmas dan

Rumah Sakit, *trapping* tikus, pemeriksaan darah pada masyarakat di daerah risiko tinggi leptospirosis, ceramah klinis terhadap tenaga kesehatan dalam rangka penegakan diagnosis leptospirosis, penyuluhan kesehatan masyarakat, desinfeksi lingkungan pada daerah risiko tinggi, dan lain-lain. Keterbatasan data mengenai faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis di wilayah endemis membuat pengendalian leptospirosis di wilayah endemis Leptospirosis tidak memiliki latar belakang yang kuat sehingga berjalan tidak efektif. Oleh karena itu diperlukan suatu studi untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis di wilayah kabupaten Pati.

Metode

Jenis penelitian observasional dan analitik. Studi deskriptif dengan desain menggunakan desain studi kasus kontrol.^{12,13} Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang ditemukan di Rumah Sakit di wilayah kabupaten Pati yang menunjukkan gejala klinis Leptospirosis (demam $>38^{\circ}\text{C}$, sakit kepala berat, nyeri otot betis dan mata merah merah/kekuningan) dan pernah dilakukan pemeriksaan laboratorium dengan *leptotek lateral flow* serta tercatat pada rekam medis. Kriteria inklusi kasus adalah pasien yang ditemukan di Rumah Sakit di wilayah kabupaten Pati dalam kurun waktu Januari 2013-Maret 2017, mempunyai gejala klinis Leptospirosis, pemeriksaan *Leptotek Lateral Flow* menunjukkan hasil positif, tinggal di wilayah kabupaten Pati dan bersedia menjadi responden penelitian. Kriteria inklusi kontrol adalah pasien yang masuk Rumah Sakit dalam kurun waktu Januari 2013-Maret 2017, mempunyai gejala klinis Leptospirosis, pemeriksaan *Leptotek Lateral Flow* menunjukkan hasil

negatif, bertempat tinggal di wilayah Kabupaten Pati dan bersedia menjadi responden.

Sampel dalam penelitian ini terdiri dari 44 kasus dan 44 kontrol dengan teknik *consecutive sampling*. Instrumen yang digunakan adalah kuesioner. Variabel yang diteliti dalam penelitian ini meliputi keberadaan genangan air sekitar rumah, keberadaan sampah dekat rumah, karakteristik kedekatan rumah, kondisi selokan, keberadaan tikus, pekerjaan, penghasilan, kebiasaan memakai alas kaki, kebiasaan mandi dan cuci di sungai, dan sosialisasi terkait leptospirosis. Pengolahan dan analisa data dilakukan dengan program *SPSS for Windows* meliputi analisis univariat, bivariat menggunakan uji chi square dan multivariat dengan regresi logistik ganda.^{14,15}

Hasil Penelitian

Subyek penelitian diambil dari data pasien leptospirosis yang ditangani di seluruh Rumah Sakit yang ada di kabupaten Pati selama bulan Januari 2013–Maret 2017. Jumlah responden penelitian sebanyak 88 orang, terdiri 44 kasus dan 44 orang sebagai kontrol.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa responden laki-laki dan perempuan memiliki proporsi yang hampir sama baik pada kelompok kontrol maupun kasus. Pada tingkat pendidikan responden tamat SD merupakan tingkat pendidikan paling banyak baik pada kelompok kasus (38,6%) maupun pada kelompok kontrol (52,3%). Keberadaan variabel jenis kelamin dan tingkat pendidikan sebagai perancu/*confounding* terbukti secara statistik tidak berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis dikarenakan nilai $p < 0,05$ yang disajikan pada Tabel 1.

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat adanya hubungan antara variabel bebas dengan terikat melalui nilai “ p ”

(nilai $p < 0,05$) yang menunjukkan signifikansi variabel, juga untuk mengidentifikasi variabel independen yang berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis serta menentukan variabel yang dapat masuk dalam pemodelan multivariat menggunakan regresi logistik ($p < 0,25$).

spiroosis serta menentukan variabel yang dapat masuk dalam pemodelan multivariat menggunakan regresi logistik ($p < 0,25$).

Tabel 1. Distribusi karakteristik subyek penelitian

No.	Karakteristik responden	Kasus		Kontrol		<i>p</i>
		n	(%)	n	%	
1.	Jenis Kelamin					
	Laki-laki	32	72,7	33	75,0	0,808 ^a
	Perempuan	12	27,3	11	25,0	
2.	Tingkat Pendidikan					
	Tidak sekolah	2	4,5	0	0	0,939 ^b
	Tidak tamat SD	0	0	5	11,4%	
	Tamat SD	17	38,6	23	52,3	
	Tamat SMP	11	25,0	9	20,5	
	Tamat SMA	13	29,5	6	13,6	
	Tamat PT	1	2,3	1	2,3	

Tabel 2. Rangkuman hasil analisis bivariat

No.	Variabel	OR	95% CI	<i>p</i>
1.	Genangan air (ada genangan)	1,73	0,75-4,03	0,200*
2.	Keberadaan sampah dalam rumah (ada)	2,54	1,07-6,03	0,032*
3.	Karakteristik rumah (tidak kedap tikus)	3,75	1,55-9,07	0,003*
4.	Kondisi selokan (buruk)	2,09	0,89-4,88	0,088*
5.	Keberadaan tikus (ada)	5,95	2,34-15,16	<0,001*
6.	Pekerjaan (berisiko)	2,03	0,83-4,95	0,118*
7.	Penghasilan (tidak layak)	0,86	0,30-2,49	0,787
8.	Kebiasaan tidak memakai alas kaki	4,26	1,66-10,92	0,002*
9.	Kebiasaan mandi dan cuci di sungai	0,83	0,36-1,93	0,669
10./	Tidak ada sosialisasi penyakit leptospirosis	1,92	0,82-4,50	0,133*

Keterangan : * = Variabel yang menjadi kandidat dalam uji regresi logistik ($p < 0,25$)

Tabel 3. Hasil analisis multivariat beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis

No	Variabel	Nilai B	OR	95% CI	<i>p</i>
1	Karakteristik rumah tidak kedap tikus	1,143	3,14	1,16-8,47	0,024
2	Keberadaan tikus di dalam dan sekitar rumah	1,506	4,51	1,67-12,28	0,003
3	Kebiasaan tidak memakai alas kaki	1,298	3,66	1,31-10,28	0,014
	Konstanta	-2,274			

Pembahasan

Analisis multivariat menunjukkan bahwa bahwa karakteristik rumah tidak kedap tikus terbukti terbukti merupakan faktor risiko kejadian leptospirosis. Karakteristik rumah tidak kedap tikus mempunyai risiko 3,14 kali lebih besar terjadi leptospirosis dibandingkan karakteristik rumah kedap tikus ($p=0,024$, 95% CI=1,16-8,47). Penularan leptospirosis ke manusia melalui tikus lebih besar kemungkinannya terkait beberapa jenis tikus yang habitatnya berada di sekitar tempat tinggal manusia.¹⁶

Karakteristik rumah yang memungkinkan mobilitas tikus akan meningkatkan jumlah tikus pada suatu rumah, sehingga akan meningkatkan risiko terjadinya leptospirosis pada penghuni rumah. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Brazil yang hasilnya menunjukkan bahwa melihat lima ekor tikus atau lebih di dalam rumah mempunyai risiko 4 kali lebih tinggi terkena leptospirosis (OR= 3,9; 95% CI = 1,35-11,27), sedangkan melihat tikus di sekitar rumah mempunyai risiko 4 kali lebih tinggi terkena leptospirosis (OR= 4,49; 95% CI = 1,57-12,83).¹⁷

Analisis multivariat menunjukkan bahwa keberadaan tikus terbukti merupakan faktor risiko kejadian leptospirosis. Keberadaan tikus di dalam dan di sekitar rumah memiliki risiko 4,51 kali lebih besar terkena leptospirosis dibandingkan tidak ada tikus di dalam dan sekitar rumah ($p = 0,003$; 95% CI=1,66-12,28). Infeksi bakteri leptospira terjadi karena kondisi lingkungan perumahan yang banyak dijumpai tikus. Tikus berperan sebagai reservoir beberapa penyakit seperti Leptospirosis, Pes, *Schub* *Thypus* dan *Salmonellosis*.

Pada kasus leptospirosis, bakteri leptospira banyak menyerang tikus besar seperti tikus got (*Rattus norvegicus*) dan tikus rumah (*Rattus diardii*), bakteri

leptospira ada pada *tubulus renalis* tikus, kontaminasi air, tanah maupun makanan oleh urin tikus yang mengandung bakteri leptospira maupun kontak langsung dengan tikus. Bakteri leptospira masuk ke dalam tubuh melalui selaput lendir (mukosa), mata, hidung atau kulit yang lecet, dapat pula melalui saluran cerna dari makanan yang terkontaminasi bakteri leptospira, sehingga menyebabkan seseorang terjangkit leptospirosis.¹⁸ Penelitian ini sejalan dengan penelitian Rejeki yang menyatakan bahwa adanya tikus di dalam dan sekitar rumah mempunyai risiko 38,7 kali lebih besar terhadap kejadian leptospirosis berat ($p < 0,0001$; 95% CI =7,7 – 194,4).¹⁹

Analisis multivariat menunjukkan bahwa pemakaian alas kaki terbukti berpengaruh terhadap kejadian Leptospirosis. Tidak memakai alas kaki saat beraktivitas di luar rumah akan berisiko 3,66 kali lebih besar terjadi leptospirosis dibandingkan dengan memakai alas kaki ($p = 0,014$; 95%, CI=1,31-10,28). Hal ini disebabkan bakteri leptospira akan masuk ke dalam peredaran darah yang ditandai dengan munculnya demam dan berkembang pada organ target serta akan menunjukkan gejala infeksi pada organ tersebut.

Gambaran klinis bergantung pada kondisi manusia, spesies hewan serta umur. Kondisi pori-pori kaki dan tangan yang lama terendam air berperan meningkatkan risiko infeksi. Oleh sebab itu penggunaan alat pelindung khususnya alas kaki memiliki peran penting untuk menghindari masuknya bakteri leptospira ke dalam tubuh.²⁰ Penelitian ini sejalan dengan penelitian Priyanto yang menyatakan bahwa kebiasaan tidak memakai alas kaki saat bekerja mempunyai risiko 24,04 kali lebih besar untuk terjadi leptospirosis ($p= 0,001$; 95% CI =3,812-151,640).¹⁶

Beberapa variabel yang terbukti tidak pengaruh terhadap kejadian lepto-

spiroosis yaitu keberadaan genangan air di sekitar rumah, keberadaan sampah dalam rumah, kondisi selokan yang buruk, pekerjaan berisiko, penghasilan yang rendah, kebiasaan mandi dan cuci di sungai dan tidak ada sosialisasi penyakit leptospirosis. Variabel keberadaan genangan air di sekitar rumah tidak terbukti sebagai faktor risiko disebabkan proporsi paparan pada kelompok kasus dan kontrol tidak berbeda secara signifikan. Proporsi yang hampir sama ini dapat disebabkan karena variabel lain yang lebih kuat pengaruhnya mengingat variabel yang berpengaruh dianalisis sekaligus sehingga kemungkinan dikontrol variabel yang lebih besar.

Genangan yang berisiko menyebabkan leptospirosis adalah genangan air yang mengandung bakteri leptospirosis akibat kontaminasi dari urin tikus, jika ada genangan air namun genangan air itu tidak terkontaminasi urin tikus yang terinfeksi bakteri leptospira maka tidak akan menyebabkan leptospirosis.²¹ Pada variabel keberadaan sampah di dalam rumah, hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara keberadaan sampah di dalam rumah dengan kejadian leptospirosis. Namun, hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa keberadaan sampah di dalam rumah tidak berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis.

Perbedaan hasil analisis bivariat dan multivariat ini karena analisis multivariat sudah memperhitungkan variabel-variabel secara bersama-sama, sehingga ketika sendiri dia menjadi prediktor kuat dan ketika bersama-sama dia tidak terbukti sebagai prediktor. Tidak adanya hubungan yang bermakna kemungkinan disebabkan oleh adanya pengaruh variabel lain yang lebih kuat karena variabel yang berhubungan dianalisis sekaligus sehingga kemungkinan dikontrol oleh variabel yang pengaruhnya

lebih kuat untuk terjadi leptospirosis. Setelah dilakukan analisis silang antara variabel keberadaan sampah dengan karakteristik rumah, diperoleh bahwa 67,4% responden dengan keberadaan sampah di dalam rumah, ternyata memiliki karakteristik rumah yang tidak kedap tikus.

Dalam hal dapat dimungkinkan bahwa bukan keberadaan sampah dalam rumah yang berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis, namun karakteristik rumah tidak kedap tikus yang lebih kuat sebagai faktor risiko leptospirosis. Variabel kondisi selokan yang buruk terbukti bukan merupakan faktor risiko disebabkan proporsi paparan pada kelompok kasus dan kontrol tidak berbeda secara signifikan. Pekerjaan berisiko terbukti bukan merupakan faktor risiko disebabkan oleh adanya pengaruh variabel lain yang lebih kuat karena variabel yang berhubungan dianalisis sekaligus sehingga kemungkinan dikontrol oleh variabel yang pengaruhnya lebih kuat untuk terjadi leptospirosis. Setelah dilakukan analisis silang antara variabel pekerjaan dengan kebiasaan memakai alas kaki, diperoleh bahwa 67,7% responden dengan pekerjaan berisiko, ternyata memiliki kebiasaan tidak memakai alas kaki ketika beraktivitas di luar rumah.

Dalam hal dapat dimungkinkan bahwa bukan pekerjaan yang berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis, namun kebiasaan tidak memakai alas kaki saat beraktivitas di luar rumah yang lebih kuat sebagai faktor risiko leptospirosis. Variabel Penghasilan tidak layak dan variabel kebiasaan mandi dan cuci di sungai terbukti bukan merupakan faktor risiko kejadian leptospirosis disebabkan karena proporsi paparan pada kelompok kasus dan kontrol tidak berbeda secara signifikan. Variabel tidak adanya sosialisasi mengenai penyakit leptospirosis terbukti bukan merupakan faktor risiko kejadian leptospirosis.

Hal mungkin disebabkan oleh adanya pengaruh variabel lain yang lebih kuat karena variabel yang berhubungan dianalisis sekaligus sehingga kemungkinan dikontrol oleh variabel yang pengaruhnya lebih kuat untuk terjadi leptospirosis. Setelah dilakukan analisis silang antara variabel sosialisasi penyakit leptospirosis dengan kebiasaan memakai alas kaki saat beraktivitas di luar rumah, diperoleh bahwa 66,7% responden yang tidak pernah mendapatkan sosialisasi leptospirosis, ternyata memiliki kebiasaan tidak memakai alas kaki ketika beraktivitas di luar rumah.

Dalam hal ini dapat dimungkinkan bahwa bukan karena tidak adanya sosialisasi mengenai penyakit leptospirosis yang berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis, namun kebiasaan tidak memakai alas kaki saat beraktivitas di luar rumah yang lebih kuat sebagai faktor risiko leptospirosis.

Kesimpulan

Beberapa faktor yang terbukti berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis adalah keberadaan tikus di dalam dan sekitar rumah, karakteristik rumah tidak kedap tikus dan kebiasaan tidak memakai alas kaki.

Beberapa faktor yang terbukti tidak berpengaruh terhadap kejadian leptospirosis yaitu keberadaan genangan air di sekitar rumah, keberadaan sampah dalam rumah, kondisi selokan yang buruk, pekerjaan berisiko, penghasilan yang rendah, kebiasaan mandi dan cuci di sungai dan tidak ada sosialisasi penyakit leptospirosis.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada masyarakat di Kabupaten Pati yang bersedia menjadi

obyek penelitian dan memberikan kontribusi dalam pengumpulan data.

Daftar Pustaka

1. Hickey P.W., Demers D. 2014. Leptospirosis., [internet]. [cited 2017 July 4]. Available from : <http://www.eme-dicine.com>.
2. Ashford DA., Kaiser RM, Spiegel RA, Perkins BA, Weyant RS, Bragg SL, et. al. 2000. Asymptomatic Infection and Risk Factors for Leptospirosis in Nicaragua. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* pp.249-254.
3. Anonymous. Leptospirosis, Harrison's. 2002. Manual of Medicine International edition. New York:McGraw-Hill.pp.463-464.
4. Levett Paul N. 2001. Leptospirosis. *Clinical Microbiology Reviews* 2001. University of the West Indies, School of Clinical Medicine & Research and Leptospira Laboratory, Ministry of Health, Barbados; 14(2).pp.296-326.
5. WHO. 2003. Human Leptospirosis : Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. International Leptospirosis Society: World Health Organization.
6. Everard, C., Bennett, S., Edward, C. 1992. An Investigation of Some Risk Factor for Severe Leptospirosis on Barbados. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* pp.13-22.
7. Bovet P., Yersin C, Merien F, Davis CE, Perolat P. 1999. Factor Associated with Clinical Leptospirosis, A Population Based-Control Study in Seychelles. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999.pp.583-590.
8. World Health Organization. 2011. Report of the Second Meeting of the

- Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group. WHO. ISBN 9789241501521. NLM classification: WC 420. Geneva, Switzerland.
9. Hadisaputro S. 2011. Faktor-faktor Risiko Leptospirosis. Dalam : B. Riyanto, MH Gasem, MAU Sofro. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP.pp.32-44.
 10. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah 2016. Buku Saku Kesehatan . [internet]. [cited 2017 Jan 7]. Available from Buku Saku Kesehatan 2016. http://www.dinkes.jatengprov.go.id/v2015/dokumen/buku_saku_th_2016.
 11. Dinas Kesehatan kab. Pati. 2014. Laporan hasil Penyelidikan Kejadian Luar Biasa Leptospirosis di Kabupaten Pati tahun. Pati : Dinkes Kab. Pati.
 12. Hennekens, C.H., Buring, J.E. 1987. Case Control Studies, Epidemiology In Medicine. Little, Brown and Company Boston/Toronto. pp.132-150.
 13. Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellstrom, T. 1997. Jenis-Jenis Penelitian, Dasar-Dasar Epidemiologi (terjemahan). Gadjah Mada University Press.pp: 53-92.
 14. Sastroasmoro, S. 2007. Dasar- Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: Binarupa Aksara.
 15. Lemeshow S., David. Hosmer, Klar J., Lwanga S . 1990. Sample Size for Case Control Studies, Adequacy of Sample Size in Health Studies. Published on behalf on the WHO by Wiley,Chichester, England. pp: 16-20.
 16. Priyanto A. 2008. ‘Faktor-Faktor Risiko Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Leptospirosis (Studi Kasus di Kabupaten Demak) (Tesis). Program Magister Epidemiologi Program Pascasarjana Universita Diponegoro.
 17. Sarkar, U., Nascimento SF., Barbosa R., Martinis R, Nuevo H., Kalafanos I., et. al. 2002. Population Based case control Investigation of risk factors for Leptospirosis during an urban epidemic. American Journal tropical medicine and hygiene: 2002.pp.605-610.
 18. Chin, J., E. 2000. Manual Pemberantasan Penyakit Menular. 17 ed., Editor Penterjemah : I Nyoman Kandun.pp.351-354.
 19. Rejeki, D.S.S. 2005. Faktor Risiko Lingkungan Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Leptospirosis Berat (Studi Kasus Di Rumah Sakit Kariadi Semarang) (Tesis). Program Magister Epidemiologi, Program Pasca Sarjana. Universitas Diponegoro, Semarang.
 20. Watt, G. 2013. Leptospirosis. Hunter’s Tropical Medicine W.B. Saunders Company, Philadelphia.pp: 597-601.
 21. Djunaedi, D. 2007. Kapita Selektta Penyakit Infeksi (Ehrlichiosis, Leptospirosis, Riketsiosis, Antraks, Penyakit Pes). UMM Press.pp.19-40.