

Fever of Unknown Origin

Mulya Rahma Karyanti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Fever of Unknown Origin (FUO) adalah peningkatan suhu di atas 38,3°C selama lebih dari 3 minggu dengan rawat jalan, atau selama satu minggu rawat inap setelah dilakukan pemeriksaan penunjang di fasilitas kesehatan. Diagnosis FUO merupakan diagnosis sementara di fasilitas kesehatan dengan fasilitas diagnostik yang tersedia dan sering dihadapi oleh para klinisi. Belum adanya protokol maupun algoritma yang jelas mengenai FUO menjadi salah satu kendala dalam mengevaluasi kasus FUO. Selain itu, banyaknya faktor yang memengaruhi etiologi FUO serta perlunya ketelitian dan kesabaran dalam melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang merupakan salah satu penyulit dalam mencari etiologi dari FUO. **Sari Pediatri** 2019;21(3):202-6

Kata kunci: FUO, demam kronis, anak

Fever of Unknown Origin

Mulya Rahma Karyanti

Fever of Unknown Origin (FUO) is an increase of body temperature above 38,3° C for more than 3 weeks in outpatient, or a week with hospitalization and laboratory examination has been done in the health facility. Diagnosis of FUO is a temporary diagnosis in health facility with the available diagnostic tools there and often faced by clinical practitioners. The lack of a clear protocol or algorithm regarding FUO is one of the obstacles in evaluating the FUO case. In addition, the large number of factors affecting the etiology of FUO as well as the need for thoroughness and patience in performing anamnesis, physical examination, and investigation are among the problems in finding the etiology of FUO. **Sari Pediatri** 2019;21(3):202-6

Keywords: FUO, chronic fever, children

Alamat korespondensi: Mulya Rahma Karyanti, Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUPN Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jl. Diponegoro No.71 Salemba, Jakarta Pusat. Email: karyanti@ikafkui.net

Demam merupakan salah satu gejala tersering yang membawa pasien datang ke pelayanan kesehatan. Demam didefinisikan sebagai peningkatan suhu rektal di atas 38°C. Demam bukanlah suatu penyakit melainkan respon tubuh terhadap stimulus eksternal maupun internal melalui sistem saraf pusat. Peningkatan suhu tubuh terjadi melalui produksi prostaglandin E2 (PGE2) dari sel endotel hipotalamus yang akan menaikkan *set-point* di hipotalamus dengan mengaktifkan sistem saraf simpatis (vasokonstriksi perifer dan inhibisi keringat untuk mencegah pengeluaran panas), mengaktifkan metabolisme, dan reaksi menggigil.^{1,2}

Demam dapat terjadi karena infeksi, autoimun, proses metabolik, malignansi, neurologis, hingga kondisi inflamasi merupakan penyebab terjadinya demam. Peningkatan suhu tubuh dapat menghambat replikasi bakteri dan virus serta menguatkan respon imun terhadap patogen.⁽²⁾

Fever with unknown origin (FUO) merupakan diagnosis sementara di fasilitas kesehatan dengan fasilitas diagnostik yang tersedia maka perlu di rujuk ke rumah sakit dengan sarana fasilitas diagnostik yang lebih lengkap agar etiologi penyebab FUO dapat ditemukan. Sebanyak 42% penyebab dari FUO adalah infeksi, diikuti oleh gangguan imun (11%), penyakit kolagen-vaskular (10%) dan keganasan (6%).⁽¹⁾

Isi

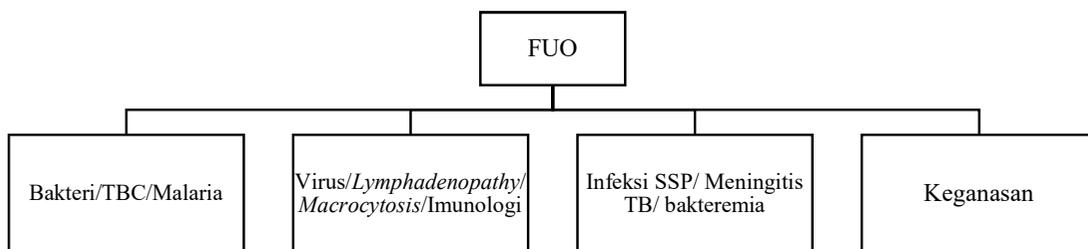
Definisi *Fever of Unknown Origin* (FUO) adalah peningkatan suhu di atas 38,3°C selama lebih dari 3 minggu dengan rawat jalan, atau selama satu minggu rawat inap telah dilakukan pemeriksaan penunjang di fasilitas kesehatan.³ Pada anak, definisi dari FUO

sangatlah beragam. Rerata lama demam dari seorang anak dengan FUO adalah demam yang menetap selama 10 hingga lebih dari 3 minggu dan tanpa penyebab yang jelas setelah dilakukan pemeriksaan di tingkat pelayanan di RS setempat.^{4,5}

Penyebab FUO sering digolongkan menjadi 5 kategori, yaitu (1) penyakit infeksi, (2) penyakit kolagen-vaskular, (3) keganasan, (4) gangguan imunologi, dan (5) idiopatik. Frekuensi dan jenis penyakit di setiap kategori beragam karena dipengaruhi oleh letak geografis, endemisitas penyakit, usia, serta status sosioekonomi.⁶ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penyebab tersering dari FUO adalah infeksi.^{1,4,6-8}

Di Indonesia, data penelitian mengenai etiologi FUO masih kurang, tetapi beberapa penelitian menunjukkan hasil yang sama, penyakit infeksi merupakan penyebab utama dari demam yang berkepanjangan. Penelitian di RSUP Fatmawati pada tahun 2008-2010 ditunjukkan bahwa penyebab terbanyak demam berkepanjangan adalah penyakit infeksi (97%). Pada usia 3-36 bulan, penyakit infeksi tersering adalah tuberkulosis paru dan infeksi saluran kemih. Pada usia >6 tahun penyebab tersering adalah demam tifoid. Temuan bakteri terbanyak pada penelitian ini adalah *Salmonella typhi* pada biakan darah dan *Escherichia coli* pada biakan urine.⁽⁹⁾

Penelitian di Asia pada tahun 2010-2011 mengenai penyebab demam akut menunjukkan salah satu penyebab tersering adalah demam dengue. Pada penelitian ini, demam dengue terkonfirmasi secara laboratorium pada 11,4% kasus dan 23,9% kasus *probable dengue*. Selain demam dengue, penyebab tersering demam akut di Indonesia adalah *Salmonella typhi* (38,1%), diikuti dengan chikungunya (24,6%), *Influenza A* (14,3%), rickettsia (7,6%), dan Hepatitis A (3,8%).¹⁰ Penelitian di Indonesia mengenai *Acute*



Gambar 1. Klasifikasi penyebab FUO

Febrile Illness Requiring Hospital juga menunjukkan infeksi sistemik merupakan etiologi terbanyak (40,9%). Pada anak usia <5 tahun, 35,5% penyebab masih belum diketahui, 18,7% disebabkan oleh virus dengue, 15,3% disebabkan oleh HHV-6, dan 5,9% oleh virus influenza. Patogen penyebab demam pada anak usia 5-18 tahun tersering adalah virus dengue (46,9%), diikuti dengan *Salmonella* (11,8%), rickettsia (4,9%), influenza (2,7%), chikungunya (2,2%), dan leptospira (1,7%).¹¹

Penelitian di RSCM juga menunjukkan hasil yang sama, penyakit infeksi merupakan penyebab terbanyak (80%) terjadinya demam berkepanjangan, diikuti dengan penyakit kolagen-vaskular (6%), dan keganasan (5%), tidak terdiagnosis (9%). Bakteri terbanyak yang ditemui dalam penelitian ini adalah *Staphylococcus epidermis* pada darah, *Escherichia coli* pada biakan urin dan feses.¹²

Penyebab FUO pada anak sangatlah beragam sehingga pendekatan terhadap FUO berbeda dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti letak geografis, negara maju/berkembang, musim, epidemiologi penyakit, umur, serta gender.¹³ Evaluasi dalam mencari penyebab FUO dapat dilakukan dengan menggunakan pendekatan *four-stage protocol* (Tabel 1). Keempat tahapan ini dilakukan dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang yang berkesinambungan. Pada penelitian ini didapatkan 45,6% pasien dapat teridentifikasi pada tahap ke-3 diikuti dengan 35,4% pasien terdiagnosis pada tahap ke-2.⁴

Anamnesis merupakan komponen penting dalam pendekatan pada pasien dengan FUO. Informasi yang perlu digali lebih rinci dibandingkan dengan anamnesis pada umumnya, dikarenakan klinisi perlu lebih teliti

dalam menilai berbagai kemungkinan etiologi dari penyakit pasien. Riwayat berpergian merupakan salah satu komponen anamnesis yang perlu ditanyakan. Dimulai dari riwayat berpergian sejak lahir, berpergian ke wilayah endemis, kebun binatang, maupun ke peternakan. Riwayat kontak juga ditanyakan lebih mendalam, dimulai dari kontak dengan pasien penyakit menular, kontak dengan keluarga pulang umroh/haji, kontak dengan tenaga medis, kontak dengan turis, maupun kontak atau tergigit hewan (hewan peliharaan, peternakan, hewan liar). Riwayat medis juga perlu ditanyakan, riwayat pengobatan, transfusi/transplantasi organ/jaringan, hingga riwayat pengobatan immunosupresan/kemoterapi/radioterapi/alternatif. Selain itu, riwayat tumbuh kembang, imunisasi, riwayat makan maupun pica, serta stresor keluarga maupun masalah perilaku juga masuk ke dalam anamnesis.⁵

Pemeriksaan penunjang merupakan salah satu modalitas yang sangat membantu dalam mencari penyebab etiologi dari FUO. Prosedur paling efektif adalah dengan melakukan anamnesis serta pemeriksaan fisik yang cermat dan teliti, pemeriksaan penunjang sederhana yang sesuai dengan indikasi seperti pemeriksaan darah lengkap perifer, hitung jenis, LED, gambaran darah tepi, eritrosit, retikulosit, CRP, prokalsitonin, kultur darah, urinalisis lengkap, serta Rontgen thorax AP dan lateral. Ciftci dkk¹⁸ menjelaskan prosedur diagnostik tambahan yang dapat dilakukan adalah biopsi, aspirasi, serologi, bakteriologi, radiologi, dan observasi gejala klinis. Chantada dkk¹⁹ menjelaskan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang cermat dan teliti maka diagnosis dapat diperoleh hingga 81%.

Pada anak usia di bawah 36 bulan, pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan lebih terbatas. Selain

Tabel 1. *Four-stage* protokol evaluasi etiologi fever of unknown origin⁴

Stage	Prosedur investigasi	Pemeriksaan
1	Anamnesis, pemeriksaan fisik, tes skrining	Darah lengkap perifer, gambaran darah tepi, LED, CRP, PCT, tes mantoux, urinalisis lengkap, biokimia rutin, radiografi thorax AP dan lateral dan sinus, kultur urine/feses/darah
2	Anamnesis lebih mendalam, pemeriksaan fisik ulang, tes skrining spesifik	ANA, ds DNA, RA, ASTO, C3/C4, C-ANCA, tes serologi bakteri/virus, panel virus, CD4, level immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE), USG abdomen/dada/nodul limfe
3	Tes diagnostik spesifik, tes invasif	CT, MRI, gallium scan, aspirasi dan biopsi sumsum tulang, biopsi nodul/massa, PCR untuk EBV, CMV dan HIV, echocardiography, pungsi lumbal, analisis kuantitatif molekuler DNA
4	Percobaan terapeutik	Terapi antibiotik empirik, NSAID/steroid

itu, kejadian *serious bacterial infection* (SBI) pada neonatus cukup tinggi membuat klinisi untuk lebih memperhatikan tanda dan gejala SBI seperti sianosis, gangguan sirkulasi kapiler perifer, petekie, serta gaduh gelisah.¹⁵ Frekuensi SBI pada bayi usia kurang dari 3 hari sebesar 10%, sedangkan pada usia 1-3 bulan frekuensi SBI menurun hingga 5%, penyebab tersering adalah infeksi *respiratory syncytial virus* (RSV).¹

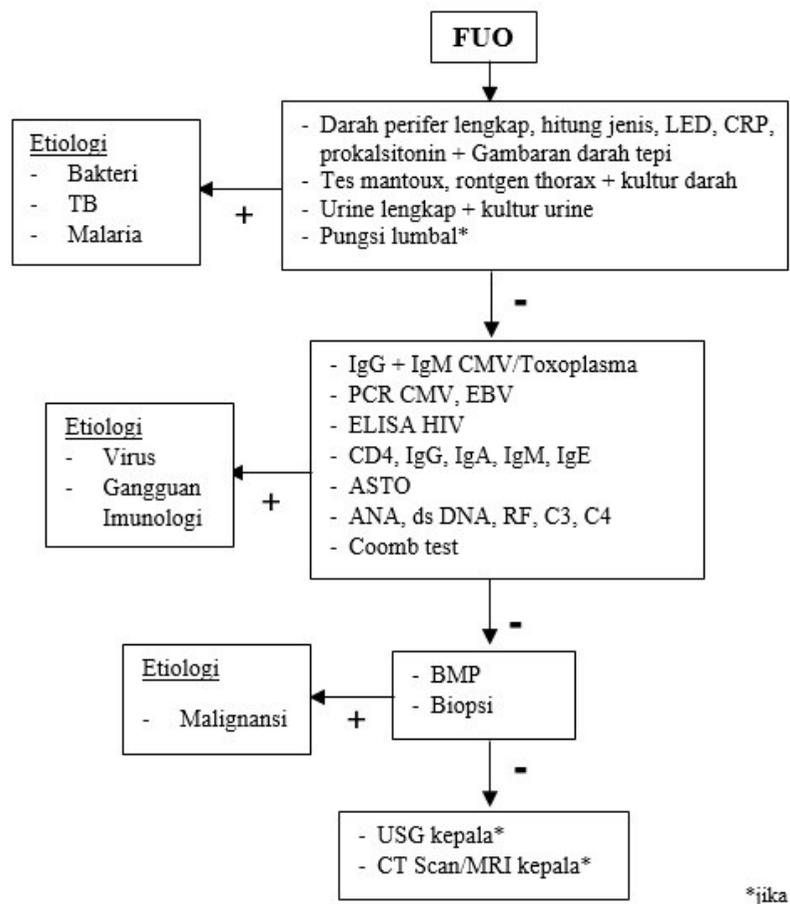
Dalam beberapa penelitian, didapatkan penyebab dari FUO berdasarkan dengan usia. Pada anak usia di bawah 3 bulan didapatkan bahwa infeksi saluran kemih merupakan penyebab utama FUO dengan etiologi tersering adalah *Eschericia coli* dan *Klebsiella, sp.* Karena angka infeksi saluran kemih tinggi maka pemeriksaan urinalisis juga merupakan pemeriksaan penunjang yang penting. Pada anak dengan usia kurang dari 24 bulan dengan demam yang tidak jelas membutuhkan pemeriksaan urin dengan sampel yang valid. Sampel dapat diambil melalui pengambilan urin pagi hari

melalui kateter atau aspirasi suprapubik.¹⁵

Pada pemeriksaan darah dibandingkan dengan hitung leukosit, CRP dan prokalsitonin memiliki sensitivitas yang lebih tinggi. Pemeriksaan level CRP (>2 mg/dL) pada neonatus, bayi, dan bayi memiliki sensitivitas lebih besar dibanding perhitungan leukosit. (WBC <5000/mm³ atau >15.000/mm³). Peningkatan prokalsitonin juga memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan nilai duga positif yang lebih tinggi dibandingkan dengan perhitungan leukosit.¹⁵

Pemeriksaan pungsi lumbal hanya dilakukan jika ada indikasi berupa gejala klinis meningitis/ensefalitis, seperti kejang, penurunan kesadaran, rigiditas, petekie, atau temuan neurologis lainnya. Pemeriksaan Rontgen thoraks juga direkomendasikan pada anak dengan usia lebih dari satu bulan dengan gejala distres pernapasan, demam >39°C dan leukosit lebih dari 20.000.¹⁵

Dalam kategori penyakit kolagen-vaskular, beberapa penyebab tersering dari FUO adalah



*jika a

Gambar 2. Alur pendekatan diagnosis pada FUO

inflammatory bowel disease, juvenile rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE). Sedangkan, pada kategori keganasan beberapa penyebab terbanyak adalah leukemia dan limfoma maligna.^{13, 14, 16} Terdapat beberapa penyebab lainnya yang tidak masuk dalam kategori manapun seperti demam karena obat, vaksinasi, hipertiroid, dan hematoma.¹⁵

Terdapat beberapa kategori tambahan pada FOU, yaitu *Healthcare-Associated Infection (HAI)* FOU, neutropenia FOU, serta *HIV-associated* FOU. Diagnosis klinis HAI FOU adalah demam di atas 38,3°C pada pasien rawat inap, dan tidak ditemukan pada saat masuk perawatan. Hal ini menyebabkan kultur negatif dan diagnosis tidak dapat ditegakkan setelah 3 hari pemeriksaan. Neutropenia FOU meliputi pasien dengan demam disertai *absolute neutrophil count (ANC)* <1000/mm³, dengan kultur negatif dan diagnosis tidak dapat ditegakkan setelah 3 hari. Sementara *HIV-associated* FOU adalah pasien dengan HIV positif dengan demam lebih dari 4 minggu pada pasien rawat jalan atau 3 hari pada pasien rawat inap, dengan diagnosis yang tidak pasti setelah 3 hari pemeriksaan.¹⁷

Kesimpulan

Diagnosis *fever of unknown origin (FUO)* masih merupakan diagnosis sementara dengan telah dilakukan pemeriksaan penunjang diagnostik di RS tertentu yang sering dihadapi oleh klinisi. Sampai saat ini belum ada protokol maupun algoritma yang tetap dalam mengevaluasi FOU serta kurangnya penelitian mengenai FOU di Indonesia. Dalam pendekatan FOU dibutuhkan ketelitian dan kesabaran dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang yang rinci dan berulang. Hingga saat ini, penyebab tersering dari FOU adalah penyakit infeksi, diikuti dengan penyakit kolagen-vaskular, dan keganasan.

Daftar pustaka

1. Niehues T. The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:764-73.
2. Chusid MJ. Fever of unknown origin in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:205-30.

3. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
4. Chien YL, Huang FL, Huang CM, Chen PY. Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:893-8.
5. Tolan RW. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr* 2010;49:207-13.
6. Gundeslioglu OO, Kocabas E. Fever of unknown origin: evaluation of 30 pediatric patient. *Cukurova Med J* 2019;44:215-20.
7. Kim YS, Kim KR, Kang JM, Kim JM, Kim YJ. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15-year experience in a single center. *Korean J Pediatr* 2017;60:77-85.
8. Antoon JW, Peritz DC, Parsons MR, Skinner AC, Lohr JA. Etiology and resource use of fever of unknown origin in hospitalized children. *Hosp Pediatr* 2018;8:135-40.
9. Latupeirissa D. Demam berkepanjangan pada anak di RSUP Fatmawati Tahun 2008-2010. *Sari Pediatri* 2012;14:241-5.
10. Capeding MR, Chua MN, Hadinegoro SR, dkk. Dengue and other common causes of acute febrile illness in Asia: an active surveillance study in children. *PLoS Neglect Trop Dis* 2013;7:e2331.
11. Utama MS, Lukman N, Sukmawati, dkk. Dengue viral infections in Indonesia: epidemiology, diagnostic challenges, and mutations from an observational cohort study. *Plos Negl Trop Dis* 2019;13:1-19.
12. Army Bakry B, Roland Tumbelaka A, Chair I. Etiologi dan karakteristik demam berkepanjangan pada anak di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Sari Pediatri* 2008;10:83-8.
13. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect* 2014;68 Suppl 1:S83-93.
14. Mahmoudi S, Mehrzmay A, Salesi M, Mamishi S. Fever of unknown origin: a retrospective study of 95 children in an Iranian referral hospital. *Br J Biomed Sci* 2014;71:40-2.
15. Hamilton JL, John SP. Evaluation of fever in infants and young children. *Am Fam Physician* 2013;87:254-60.
16. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011;7:5-10.
17. Dayal R, Agarwal D. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian J Pediatr* 2016;83:38-43.
18. Ciftci E, Ince E, Dogru U. Pyrexia of unknown origin in children: A review of 102 patients from Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2003;23:259-632.
19. Chantada G, Casak S, Plata JD, Pocięcha J, Bologna R. Children with fever of unknown origin in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:260-3.