

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fever of unknown origin (FUO) adalah demam > 3 minggu dengan suhu $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) pada beberapa kali pengukuran, yang tetap tidak terdiagnosis setelah perawatan selama satu minggu di rumah sakit.¹ Etiologi FUO dibagi menjadi infeksi (20%-40%), keganasan (20-30%), penyakit inflamasi non-infeksi (10-30%), kondisi lain-lain (10-20%), dan FUO tidak terdiagnosis/idiopatik (hingga 50%).² Durack dan Street mendefinisikan FUO sebagai periode yang dipersingkat dimana penyebab tidak terungkap meskipun telah dilakukan tes diagnostik selama tiga kali kunjungan ke departemen rawat jalan atau selama tiga hari rawat inap (bukan satu minggu di rumah sakit).³ Klasifikasi FUO oleh Durack dan Street dibagi menjadi FUO klasik, FUO *hospital acquired infections* (nosokomial), FUO neutropenia, dan FUO terkait *human immunodeficiency virus* (HIV).³

Kasus FUO di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta pada Januari 2004 sampai Maret 2017 terdapat 100 pasien anak (59% laki-laki dan 41% perempuan), penyebab terbanyak adalah penyakit infeksi (80%). *Fever of unknown origin* di negara Mesir tahun 2009-2010 terdapat 979 kasus (57,0% laki-laki dan 43,0% perempuan), dengan usia berkisar 0,2 hingga 90 tahun.⁵ Prognosis dari penyakit FUO klasik secara keseluruhan dilaporkan terdapat 12-35% pasien yang meninggal. Kematian tergantung pada sifat penyakit yang mendasarinya, dan prognosis lebih buruk jika terjadi penundaan diagnostik.¹

Feritin adalah protein yang mengikat besi untuk disimpan sebagai cadangan besi tubuh di organ hati, limpa, otot rangka, dan sumsum tulang, sangat penting untuk homeostasis besi dan terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis dan dapat digunakan sebagai penanda dari total penyimpanan besi dalam tubuh. Feritin yang berada dalam sirkulasi darah relatif sedikit. Feritin merupakan parameter yang menunjukkan berapa banyak kadar zat besi dalam tubuh individu

yang bersangkutan (neonatus 25-200 ng/ml, bayi 1-5 bulan 50-200 ng/ml, anak 7-140 ng/ml, dewasa 15-200 ng/ml). Inflamasi diduga berperan dalam peningkatan serum feritin. Peningkatan kadar feritin serum sering dianggap sebagai respon fase akut, tapi pada pasien FUO lebih mencerminkan sebagai tes diagnostik mengingat definisi pada pasien dengan FUO yaitu demam >3 minggu. Peningkatan kadar feritin serum (kecuali disebabkan oleh transfusi dan hemokromatosis), harus dipikirkan beberapa kemungkinan seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE), keganasan hematologi, penyakit hepar, *hemophagocytic syndrome* dan infeksi oportunistik akibat HIV. Beberapa peneliti menyarankan bahwa feritin serum mungkin memiliki nilai diagnostik untuk FUO.⁶

Cunha, *et al* menegaskan bahwa interpretasi kadar feritin serum harus dengan riwayat medis, pemeriksaan fisik, dan tes serologi lainnya untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit infeksi, karena kemungkinan etiologi penyakit infeksi rendah bila kadar feritin serum tinggi (≥ 500 ng/mL). Efstathiou, *et al* mendapatkan bahwa konsentrasi feritin rendah yaitu <500 ng/mL, eosinopenia ≤ 40 sel/mm³ dan protein C-reaktif tinggi (CRP) >6 mg/L dapat dikaitkan dengan penyakit infeksi. *Fever of unknown origin* yang disebabkan oleh infeksi dapat diprediksi jika memenuhi dua dari tiga faktor tersebut.^{7,8}

Penelitian Kim SE, *et al* mendapatkan rerata peningkatan kadar feritin serum >561 ng/mL pada pasien FUO terkait penyakit non-infeksi. Penelitian Nouh MA, *et al* mendapatkan bahwa rerata kadar serum feritin pasien FUO akibat penyakit infeksi yaitu 457.6 ng/mL, lebih rendah dari FUO akibat penyakit non-infeksi yaitu 1241.5 ng/mL.^{6,9}

Tingkat diagnosis pasien FUO masih sangat rendah sehingga studi tentang metode prediksi yang efektif masih sangat dibutuhkan. Masalah ini menyebabkan banyak pasien FUO tidak mendapatkan perawatan sesuai dengan penyakit yang mendasarinya. Salah satu pemeriksaan yang dapat digunakan untuk membedakan FUO dengan penyebab infeksi dan non-infeksi adalah kadar feritin serum. Berdasarkan hal tersebut di atas, penulis tertarik untuk meneliti perbandingan kadar feritin serum pada pasien FUO dengan penyebab infeksi dan non-infeksi.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah perbandingan kadar feritin serum pada pasien *fever of unknown origin* (FUO) karena penyakit non-infeksi lebih tinggi dari infeksi.

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Mengetahui perbandingan kadar feritin serum pada pasien *fever of unknown origin* (FUO) karena penyakit infeksi dan non-infeksi.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademis

Menambah pengetahuan mengenai perbandingan kadar feritin serum pada pasien *fever of unknown origin* (FUO) karena penyakit infeksi dan non-infeksi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat pemeriksaan kadar feritin serum pada pasien *fever of unknown origin* (FUO).

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Demam adalah salah satu gejala paling umum dalam suatu penyakit. Pusat pengaturan suhu tubuh diatur oleh *thermoregulator* di hipotalamus, bila *set of point thermoregulatory* meningkat maka akan mengakibatkan kenaikan suhu tubuh dan timbul demam. Demam dapat disebabkan oleh penyakit infeksi maupun non-infeksi. Demam pada penyakit infeksi dapat diakibatkan oleh

mikroorganisme, produk mikroba, dan toksin mikroba. Demam pada penyakit non-infeksi dapat disebabkan oleh mediator inflamasi, dan reaksi imun. Pirogen eksogen berasal dari luar tubuh pasien yaitu mikroorganisme yang terdiri dari bakteri, virus, parasite, jamur, dan toksin mikroba. Pirogen endogen yaitu sekelompok sitokin yang sekarang disebut sitokin pirogenik, antara lain *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Interferons* (IFNs) yang diproduksi oleh makrofag, monosit, sel endotel, dan myeloid saat inflamasi. Keduanya dapat memicu produksi dari Prostaglandin E₂ (PGE₂) yang akan melepaskan *cyclic adenosine 5' monophosphate* (cAMP) yang merupakan neurotransmitter yang dilepaskan oleh sel glial dan akan mereset *set of point thermoregulatory* lebih tinggi maka mengakibatkan demam.^{10,11}

Sitokin pro-inflamasi *Interleukin-1-β* (IL-1β), IL-6, *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α) meningkatkan sintesis feritin melalui mekanisme transkripsi dan translasi mRNA feritin.^{12,13} Peningkatan kadar feritin serum juga dikarenakan kerusakan sel sehingga terjadi kebocoran cadangan feritin dari dalam sel.¹⁴ Mikroorganisme membutuhkan zat besi untuk proses fisiologis contohnya untuk replikasi, sintesis DNA dan pembentukan adenosin trifosfat (ATP), maka zat besi intraselular dan ekstraselular akan digunakan oleh mikroorganisme akibatnya kadar feritin serum akan berkurang.^{15,16,17}

1.5.2 Hipotesis

Hipotesis penelitian yang didapat dari latar belakang dan kerangka pemikiran adalah :

Kadar feritin serum pasien *fever of unknown origin* karena penyakit non-infeksi lebih tinggi daripada infeksi.