

Children with Ongoing Fever After 5 Days of Antibiotics: Stop, Continue, or Change?

Mulya Rahma Karyanti

Tujuan:

1. Mengetahui epidemiologi demam di Indonesia
2. Peran *diagnostic stewardship* dalam menentukan etiologi infeksi
3. Tata laksana demam sesuai etiologi

Demam pada anak merupakan alasan keluhan tersering ke dokter spesialis anak dan dokter umum, yaitu sekitar 30% dari seluruh total kunjungan. Demam dapat merupakan tanda permulaan adanya infeksi, namun demam juga bisa disebabkan oleh adanya kelainan metabolismik dan sebab-sebab lain.¹ Setiap dokter spesialis anak harus mencoba menemukan kegawatan yang diderita anak dengan demam, apakah demam tersebut merupakan tanda penyakit yang gawat yang perlu segera ditangani secara serius atau tidak. Tindak lanjut pemantauan (*follow-up*) adalah praktik terbaik untuk menangani demam berkepanjangan pada kasus dengan temuan laboratorium yang tidak spesifik.² Tulisan ini terutama menitikberatkan pada tindakan yang perlu dilakukan pada pasien dengan demam, sesuai dengan klasifikasinya dan pentingnya pemeriksaan penunjang *diagnostic stewardship* untuk mencari etiologi.

Epidemiologi

Suatu studi yang meneliti etiologi demam akut yang dirawat di rumah sakit (RS) di Indonesia yang melibatkan 1.486 pasien dewasa dan anak datang dengan keluhan berbagai organ (768 subjek; 51,7%), gastrointestinal (497 subjek; 33%), pernapasan (114 subjek; 7,7%), konstitusional (62 subjek; 4,2%), kulit dan jaringan lunak (24 subjek; 1,6 %), manifestasi sistem saraf pusat (17 subjek; 1,1%), atau genitourinari (4,0,3%).³ Diagnosis mikrobiologis ditemukan pada 1.003 subjek (67,5%), dimana sebanyak 351 diantarnya (35,0%) tidak terdiagnosis selama dirawat di rumah sakit menggunakan tes diagnostik *standard of care* (SOC) di RS.³ Diagnosis mencakup semua kasus

yang disebabkan oleh *Rickettsia spp.*, chikungunya, influenza, dan virus Seoul. Penyebab etiologi yang paling umum diidentifikasi adalah virus dengue (467 subjek, 46,6%), *Salmonella spp.* (103 subjek, 10,3%), dan *Rickettsia spp.* (103 subjek, 10,3%).³

Penelitian kohort prospektif multisenter dan surveilans aktif terhadap demam akut dilakukan di pusat-pusat tertentu di Indonesia, Malaysia, Filipina, Thailand dan Vietnam untuk menentukan kejadian episode demam akut (suhu 38⁰ Celsius selama 2 hari) pada 1.500 anak sehat berusia 2–14 tahun tahun, diikuti selama rata-rata 237 hari. Penyebab demam dinilai dengan diperiksa serum akut dan konvalesen dari peserta demam untuk infeksi dengue, chikungunya, hepatitis A, influenza A, leptospirosis, *Rickettsia*, dan *Salmonella Typhi*. Secara keseluruhan, sebanyak 289 subjek menderita demam akut dengan kejadian 33,6 per 100 orang-tahun (95% IK: 30,0-37,8); sebanya 57% subjek memiliki immunoglobulin M (IgM) positif untuk setidaknya satu dari penyakit ini. Penyebab demam yang paling umum dengan IgM ELISA adalah chikungunya (pada 35,0% peserta demam) dan *S. Typhi* (pada 29,4%). Kepadatan kejadian demam berdarah secara keseluruhan per 100 orang-tahun adalah 3,4 berdasarkan antigen positif protein nonstruktural1 (NS1) dengue (95% IK: 2,4-4,8) dan 7,3 (95% IK: 5,7-9,2) berdasarkan serologis. Infeksi dengue didiagnosis pada 11,4% (95% IK: 8,0-15,7) dan 23,9% (95% IK: 19,1-29,2) peserta demam berdasarkan hasil positif NS1 dan serologi.⁴

Klasifikasi demam untuk menentukan tindakan

Demam dapat merupakan satu-satunya gejala yang ada pada pasien infeksi. Panas dapat dibentuk secara berlebihan pada hipertiroid, intoksikasi aspirin atau adanya gangguan pengeluaran panas, misalnya *heatstroke*. Klasifikasi dilakukan berdasarkan tingkat kegawatan pasien, etiologi demam, dan umur.^{5,6}

Klasifikasi berdasarkan umur pasien dibagi menjadi kelompok umur kurang dari 2 bulan, 3-36 bulan dan lebih dari 36 bulan. Pasien berumur kurang dari 2 bulan, dengan atau tanpa tanda SBI (*serious bacterial infection*). Infeksi seringkali terjadi tanpa disertai demam. Pasien demam harus dinilai apakah juga menunjukkan gejala yang berat.⁷ Menurut *Yale Acute Illness Observation Scale* atau *Rochester Criteria*, yang menilai adakah infeksi yang menyebabkan kegawatan. Pemeriksaan darah (leukosit dan hitung jenis) dapat merupakan petunjuk untuk perlunya perawatan dan pemberian antibiotik empirik.

Klasifikasi berdasarkan lama demam pada anak, dibagi menjadi:

1. Demam kurang 7 hari (demam pendek) dengan tanda lokal yang jelas, diagnosis etiologik dapat ditegakkan secara anamnestik, pemeriksaan fisis, dengan atau tanpa bantuan laboratorium, misalnya tonsilitis akut.

2. Demam lebih dari 7 hari, tanpa tanda lokal, diagnosis etiologik tidak dapat ditegakkan dengan amanensis, pemeriksaan fisis, namun dapat ditelusuri dengan tes laboratorium, misalnya demam tifoid.
3. Demam yang tidak diketahui penyebabnya, sebagian terbesar adalah sindrom virus.

Di samping klasifikasi tersebut di atas, masih ada klasifikasi lain yaitu klasifikasi kombinasi yang menggunakan tanda kegawatan dan umur sebagai entry, dilanjutkan dengan tanda klinis, lama demam dan daerah paparan sebagai kriteria penyebab.

Diagnostik stewardship (DS)

Dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang cermat dan teliti maka diperlukan pemeriksaan penunjang untuk mendukung infeksi bakteri vs non-bakteri, seperti hematologi lengkap dengan hitung jenis, morfologi darah tepi. Untuk mengetahui etiologi pasti mikroorganisme diperlukan pemeriksaan penunjang *diagnostic stewardship*, meliputi kultur, pemeriksaan PCR, antigen atau antibodi IgM suatu penyakit infeksi atau *rapid diagnostic test* malaria dan sebagainya sesuai epidemiologi penyakit daerah endemis tertentu. Pemeriksaan radiologi dilakukan sesuai indikasi klinis.

Pemeriksaan *point of care* (POC) terjangkau, sensitif, spesifik, mudah digunakan, dan dapat diakses dengan cepat di fasilitas kesehatan diperlukan untuk mencari etiologi infeksi. Ini memiliki keuntungan besar, khususnya di negara-negara berpenghasilan rendah dan sedang, dimana sumber daya untuk memajukan DS dan *antimicrobial stewardship* (AMS) masih terbatas. Dengan mengidentifikasi secara cepat etiologi patogen dapat diketahui sehingga menentukan antimikroba yang sesuai.

Pemeriksaan penunjang yang berkembang saat ini adalah *Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry* (MALDITOF MS), yaitu alat diagnostik baru, cepat dan andal memungkinkan waktu penyelesaian yang cepat dan biaya bahan habis pakai yang minimal. Teknik ini bergantung pada penentuan waktu penerbangan partikel terionisasi organisme mikroba untuk mengidentifikasi terisolasi patogen (termasuk mikobakteri dan jamur) dan bahkan mendeteksi penanda resistensi. Waktu penyelesaian kurang dari 1 jam jauh lebih singkat dibandingkan metode kultur konvensional dan menghemat waktu identifikasi hingga 48 jam. Namun hal tersebut dibatasi oleh perlunya melakukan budaya konvensional terlebih dahulu. Selain itu, kinerjanya suboptimal dalam sampel polimikroba dan jarang dapat diakses di negara-negara berpenghasilan rendah dan sedang⁸

Pemeriksaan diagnostik molekuler *Polymerase Chain Reaction* (PCR) mendeteksi mikroorganisme dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Misalnya, PCR-sistem deteksi berbasis yang dirancang untuk mengidentifikasi *Methicillin-resistant Staphilococcus aureus* (MRSA) atau *Methicillin-susceptible Staphilococcus aureus* (MSSA) pada kultur darah positif atau spesimen luka telah terbukti memiliki sensitivitas 98,3–100% dan spesifisitas 98,6–99,4%. Pemeriksaan GeneXpert MRSA dapat mendeteksi MRSA secara PCR dengan transkriptase terbalik atau (RT)-PCR dalam waktu sekitar 1 jam, termasuk mutasi gen MecA dengan sensitivitas 98,1% dan spesifisitas 99,6%.⁸

Deteksi banyak patogen dan beberapa gen resistensi dimungkinkan dengan berbasis *microarray* yang sangat sensitif dan spesifik teknik dengan waktu penyelesaian 1–2,5 jam. Faktanya, penggunaan pemeriksaan PCR untuk mengidentifikasi mikroorganisme dengan cepat telah dikaitkan dengan pengurangan waktu untuk pemberian lama antibiotik, lama rawat dan biaya perawatan. Menggunakan PCR multipleks cepat untuk *bacterial stream infection* (BSI) telah terbukti mengurangi penggunaan antibiotik spektrum luas.⁹ Beberapa pemeriksaan panel PCR respiratori dan gastrointestinal telah tersedia di Indonesia, dengan hasilnya cepat dalam 1 hari. Tantangan menerapkan *diagnostic stewardship* dengan pemeriksaan PCR adalah biaya yang tinggi dan belum dijamin Jaminan Kesehatan Nasional (JKN).

Tatalaksana demam yang disebabkan penyakit infeksi

Pengobatan dilakukan sesuai dengan klasifikasi etiologi. Kesulitan yang dihadapi adalah pola penyakit yang berbeda baik dari aspek geografik maupun umur pasien. Tata laksana tidak dapat diterapkan begitu saja pada daerah endemik malaria atau daerah endemik demam berdarah dengue. Sekali lagi, sifat paparan, letak geografik sangat mempengaruhi etiologi demam pada anak. Pemberian antibiotik empiris juga dipengaruhi oleh fasilitas sarana perawatan dan pemeriksaan penunjang. Setiap rumah sakit seharusnya memiliki pedoman diagnosis dan Panduan Pemberian Antibiotik (PPAB) tersendiri, sesuai pola bakteri di tempat.¹⁰

Demam yang berlangsung 5 hari atau lebih dengan belum ada hasil kultur, maka pemeriksaan hematologi darah perifer lengkap ulang diperlukan. Jika kadar leukosit dan hitung jenis dari neutrofil segmen menurun dibanding pemeriksaan awal, maka menunjukkan perbaikan infeksi bakteri sehingga antibiotik dapat deescalasi atau dihentikan. Apalagi jika puncak demam di hari ke-5 menurun dan interval demam menjadi jarang dengan klinis membaik seperti anak lebih aktif, asupan makan membaik dan keluhan berkurang. Namun, jika klinis dan parameter nilai leukosit dan neutrofil segmen meningkat maka dapat dipertimbangkan tambah kombinasi antibiotik dengan golongan

yang berbeda, sambil menunggu hasil kultur 7 hari. Jika ada hasil kultur maka antibiotik diberi sesuai sensitivitas antibiotik sebagai indikasi terapi definitif. Pemeriksaan kadar prokalsitonin memiliki sensitifitas dan spesivisitas tinggi untuk menilai respons antibiotik mengatasi infeksi bakteri. Jika parameter klinis, hematologi, dan marker infeksi prokalsitonin bertambah berat, sampai terjadi sepsis/syok sepsis, maka eskalasi antibiotik perlu segera diberikan.¹⁰ Tentunya tidak ada satu pemeriksaan penunjang yang sempurna dapat menggantikan penilaian klinis, sehingga diperlukan anamnesis, pemeriksaan fisis yang cermat, teliti dan diulang kembali untuk menilai apakah diperlukan pemeriksaan penunjang tambahan sesuai indikasi medis.

Simpulan

Menentukan tata laksana pada anak dengan demam lima hari atau lebih maka perlu dilakukan pemeriksaan penunjang tambahan. Implementasi *diagnostic stewardship* dengan pemeriksaan kultur, PCR, MALDITOF MS membantu mengidentifikasi etiologi patogen, sehingga pemberian antibiotik dapat disesuaikan untuk di deeskalsasi, dihentikan atau dieskalasi. Dengan menerapkan *Diagnostik stewardship* maka penggunaan antibiotik berlebihan dapat ditekan, diberi sesuai indikasi dan tepat sasaran sesuai etiologi sehingga mencegah meningkatnya resistensi antibiotik.

Daftar pustaka

1. Management of fever (antipyretics). Dalam: Radli SE, Carroll J, Klein N, penyunting. Clinical manual of fever in children. Edisi pertama. Springer: Berlin, 2009, h. 223-250.
2. Sandoughi M, Fazeli SA, Ramroudi FN, Barzkar F. Best practice for prolonged fever primary care setting: close follow-up or empiric antibiotic therapy? Korean J Fam Med. 2018;39:318-321.
3. Gasem MH, Kosasih H, Thtra E, Alisjahbana C, Karyana M, Lokida D, dkk. An observational prospective cohort study of the epidemiology of hospitalized patients with acute febrile illness in Indonesia. Plos Negl Trop Dis. 2020;14: e0007927.
4. Capeding MR, Chua MN, Hadinegoro SR, Hussain II, Nallusamy R, Pitissutthithum P, dkk. Dengue and other common causes of acute febrile illness in Asia: an active surveillance study in children. Plos Negl Trop Dis. 2013;7: e2331. doi: 10.1371/journal.pntd.0002331.
5. Dechovitz AB, Moffet HL. Classification of acute febrile illness in childhood. Clin Pediatr. 1968;7:649-54.
6. Finkelstein J, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management and outcomes. Pediatr. 2000;105:260-6.
7. Prober CG. Managing the febrile infant: norules are golden. J Paed Obs and Gyn. 2000;26:13-20.

8. Zakhour J, Haddad SF, Kerbage A, Wertheim H, Tattevin P, Voss A, dkk Diagnostic stewardship in infectious diseases: a continuum of antimicrobial stewardship in the fight against antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 2023;62:106816.
9. Prasetyo DS, Karyanti MR, Yuniar I, Saharman YR, Holowono L. Application of a sepsis flow chip (SFC) assay for the molecular diagnosis of paediatric sepsis. *Access Microb*. 2023;5:000474.v4.
10. Tam PI, Obaro SK, Storch G. Challenges in the etiology and diagnosis of acute febrile illness in children in low- and middle-income countries. *J Ped Inf Dis Soc*. 2016;5:190-205.