

Faktor Prediktor Nefritis pada Anak dengan Purpura Henoch-Schonlein

Ahmad Wisnu Wardhana, Cahya Dewi Satria, Sunartini

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Latar belakang. Penyakit purpura Henoch-Schonlein (PHS) dapat menyebabkan komplikasi nefritis. Nefritis PHS dapat membaik sendiri atau berkembang menjadi penyakit ginjal kronik. Beberapa faktor prediktor telah diketahui berhubungan dengan kejadian nefritis PHS.

Tujuan. Menentukan usia ≥ 10 tahun, purpura persisten, gejala abdomen berat dan relaps sebagai faktor prediktor nefritis pada PHS.

Metode. Dilakukan studi kohort retrospektif. Sampel penelitian adalah anak berusia 1 tahun – 18 tahun dengan PHS yang dirawat di Instalasi Kesehatan Anak RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2008-Agustus 2016 yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel diambil secara konsekutif, kemudian diidentifikasi adanya faktor prediktor nefritis berdasarkan data rekam medis. Analisis bivariat untuk menghitung nilai p serta analisis multivariat dengan regresi logistik.

Hasil. Diikutsertakan 80 pasien yang yang diikuti selama 6 bulan. Didapatkan nefritis pada 31 pasien (38,75%). Analisis bivariat dan multivariat menunjukkan bahwa hanya gejala abdomen berat yang merupakan faktor prediktor nefritis dengan nilai $p=0,027$ dan $p=0,021$, dan RR 3,759 (IK95%: 1,222-11,562).

Kesimpulan. Gejala abdomen berat merupakan faktor prediktor pada kejadian nefritis PHS dan meningkatkan risiko 3,75 kali terjadinya nefritis PHS. Usia ≥ 10 tahun, purpura persisten, dan relaps tidak terbukti berpengaruh pada kejadian nefritis PHS. **Sari Pediatri** 2016;18(3):209-13

Kata kunci: purpura Henoch-Schonlein, faktor prediktor, nefritis, gejala abdomen berat, purpura persiste

Nephritis Predictive Factors in Children with Henoch-Schonlein Purpura

Ahmad Wisnu Wardhana, Cahya Dewi Satria, Sunartini

Background. Nephritis could be a complication of Henoch-Schonlein purpura (HSP). Henoch-schonlein purpura nephritis (HSPN) could be self limited or develop to chronic kidney disease. Some predictive factor for nephritis Henoch-Schonlein purpura has been identified .

Objective. To determine age ≥ 10 years, persistent purpura, severe abdominal symptom and relaps are predictive factors for HSPN.

Methods. A retrospective study was performed. Samples were children aged 1 years - 18 years with HSP who came to the Pediatric Department of Dr. Sardjito hospital during January 2008-August 2016 and met the inclusion criteria. Samples were taken consecutively. We looked for the presence of predictive factors for HSP based on medical records. Bivariate analysis using chi-square test to calculate p value and multivariate analysis with logistic regression were conducted.

Results. A total of 80 patients were included in the study. Their followed during six month after onset. There were 31 patients (38,75%) with nephritis. Bivariate and multivariate analysis showed that only severe abdominal symptom as a predictive factors for nephritis. (p value= 0,027 and p value=0,021, RR 3,759 95% CI 1,222 – 11,562).

Conclusion. Severe abdominal symptom as a predictive factors for HSPN and it increase risk 3,7 times develop HSPN. Age ≥ 10 years at onset, persistent purpura and relapse were not affect HSPN. **Sari Pediatri** 2016;18(3):209-13

Keywords: Henoch-Schonlein purpura, predictive factors, nephritis, severe abdominal symptom, persistent purpura

Purpura Henoch-Schonlein (PHS) merupakan salah satu penyebab tersering vaskulitis sistemik pada anak usia 3-10 tahun. Etiologi belum diketahui secara pasti. Diagnosis berdasarkan temuan purpura *palpable*, nyeri abdomen difus, artritis/artralgia akut, keterlibatan ginjal- baik hematuria atau proteinuria- serta biopsi kulit yang menunjukkan deposisi IgA predominan pada dinding pembuluh darah kulit.¹

Pada sebagian besar kasus, keterlibatan ginjal bersifat ringan dan membaik dengan sendirinya. Anak nefritis PHS mempunyai risiko lebih rendah untuk terjadinya insufisiensi ginjal dibandingkan dewasa. Morbiditas rendah pada pasien yang mengalami hematuria dan proteinuria ringan saat onset. Sementara risiko lebih tinggi didapatkan pada nefritis, nefrotik, atau tanda nefritis-nefrotik.²

Beberapa peneliti mengidentifikasi faktor prognostik anak PHS menjadi nefritis dengan analisis univariat dan multivariat. Faktor independen yang berpengaruh pada nefritis adalah purpura persisten, nyeri abdomen berat, dan usia di atas 4 atau 7 atau 10 tahun. Faktor independen lain yang memengaruhi relaps adalah penurunan aktivitas faktor XIII.³⁻⁵

Faktor prediktor yang memengaruhi nefritis adalah usia lebih dari 8 tahun saat onset (OR:2,7), nyeri abdomen (OR: 2,1), rekurensi PHS (OR: 3,1). Pasien dengan dua faktor prediktor menderita nefritis 63% dan tiga faktor risiko 87% kasus.⁶ Penelitian di Indonesia didapatkan hasil lebih tinggi untuk usia 11-15 tahun dengan rasio Odds 3,1, dengan menganalisis usia saat onset sebagai faktor prediktor nefritis pada anak PHS.⁷

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan usia ≥ 10 tahun, purpura persisten, gejala abdomen berat dan relaps sebagai faktor prediktor nefritis pada anak dengan PHS.

Metode

Dilakukan penelitian kohort retrospektif pada anak dengan PHS di Instalasi Kesehatan Anak RSUP Dr. Sardjito kemudian diikuti sampai dengan 6 bulan setelah onset. Penelitian dilakukan pada bulan September 2016 dengan mengambil data rekam medis periode Januari 2008 - Agustus 2016. Kriteria inklusi adalah anak dengan gejala trias PHS atau terdiagnosis sebagai PHS yang berusia 1 - 18 tahun yang dirawat

di Instalasi Kesehatan Anak RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kriteria eksklusi adalah pasien sudah terdiagnosis nefritis saat onset dan data tidak lengkap.

Besar sampel penelitian dihitung dengan rumus besar sampel minimal untuk studi faktor prognostik. Besar sampel yang diperlukan 80 anak. Sampel dipilih secara *consecutive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelusuran faktor prediktor berupa usia ≥ 10 tahun, purpura persisten, gejala abdomen berat, dan relaps dilakukan melalui rekam medis dan dilakukan analisis secara statistik. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program statistik SPSS versi 23. Analisis bivariat digunakan untuk menghitung nilai p faktor prediktor terhadap kejadian nefritis. Variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat kemudian dianalisis multivariat menggunakan regresi logistik.

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

Karakteristik	n (%)
Rata-rata usia, rentang usia (tahun)	8,05 (3-17)
Jenis kelamin	
Laki-laki	36 (45)
Perempuan	44 (55)
Nefritis	31 (38,8)
Tidak nefritis	49 (61,3)
Manifestasi klinis saat onset	
Purpura <i>palpabel</i>	80 (100)
Nyeri abdomen difus	61 (76,25)
Artritis/artralgia	41 (51,25)
Gejala neurologi (kejang)	1 (1,25)
Hasil laboratorium saat onset	
Anemia	20 (25)
Leukositosis	32 (40)
Trombositosis	47 (58,75)
Tinja berdarah	17 (21,25)
Hasil biopsi kulit positif	22 (100)
Terapi analgesik	40 (50)
Ibuprofen	39 (97,5)
Parasetamol	1 (2,5)
Terapi kortikosteroid	80 (100)
Metilprednisolon	72 (90)
Prednison	8 (10)
Terapi immunosupresif	5 (6,3)
Siklofosamid	4 (80)
Azatiopirin	1 (20)

Hasil

Didapat 108 pasien PHS, diambil 80 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan telah melewati kriteria eksklusi. Rentang usia 3-17 tahun. Tidak ada perbedaan signifikan pada rasio jenis kelamin. Nefritis terjadi pada 31 pasien (38,8%). Manifestasi klinis terbanyak selain purpura *palpable* adalah nyeri abdomen difus. Dari 22 pasien yang dilakukan biopsi kulit, seluruhnya mendukung diagnosis PHS. Semua pasien mendapatkan terapi kortikosteroid. Terapi immunosupresif diberikan pada 5 pasien yang menderita nefritis. Karakteristik dasar yang dinilai tertera pada Tabel 1.

Rentang waktu kejadian nefritis terbanyak adalah ≥ 7 hari sampai 30 hari. Hematuria mikroskopik didapatkan paling banyak diikuti oleh hematuria dengan proteinuria. Manifestasi klinis nefritis tertera pada Tabel 2.

Analisis faktor prediktor nefritis dengan bivariat dan multivariat mendapatkan perbedaan bermakna, hanya pada gejala abdomen berat masing-masing dengan nilai $p=0,027$ dan $p=0,076$, dan RR 3,759 (IK95%:1,222–11,562) untuk analisis multivariat (Tabel 3).

Tabel 2. Manifestasi klinis nefritis

Manifestasi	n (%)
Rentang waktu kejadian nefritis (hari)	
<7	4 (12,9)
$\geq 7-30$	15 (48,39)
>30-90	10 (32,26)
>90-180	2 (6,45)
Hematuria mikroskopik	28 (90,32)
Hematuria makroskopik	3 (9,68)
Hematuria dengan proteinuria	22 (70,9)
Hipertensi	2 (6,45)

Pembahasan

Rentang usia pasien didapatkan 3 -17 tahun dan tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada jenis kelamin laki-laki: perempuan (1:1,2). PHS paling sering terjadi pada usia antara 3-15 tahun dan laki-laki sedikit lebih sering terkena dibandingkan dengan perempuan (1,5:1). Selain itu, PHS juga jarang ditemukan pada usia kurang dari 2 tahun.⁸ Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara rasio jenis kelamin laki-laki dan perempuan (1,1:1).⁹

Manifestasi klinis terbanyak saat onset setelah purpura *palpable* adalah nyeri abdomen (76,25%). Manifestasi lain yang sering muncul pada anak laki-laki dengan PHS adalah orkitis dan pembengkakan skrotum (35% kasus).¹⁰ Biopsi kulit yang dilakukan pada 22 pasien, seluruhnya memberikan gambaran histologi mendukung PHS. Sensitivitas dan spesifisitas biopsi kulit pada PHS masing-masing adalah 93% dan 89%.¹¹ Indikasi dilakukan biopsi kulit hanya pada manifestasi kulit atipikal atau gejala dari penyakit yang tidak lengkap.¹²

Pemeriksaan darah rutin mendapatkan anemia, leukositosis, dan trombositosis masing-masing pada 25%, 40%, dan 58,7%. Leukositosis dan trombositosis berhubungan dengan perdarahan gastrointestinal.¹³ Trombositosis sering ditemukan pada fase akut dan dihubungkan dengan derajat penyakit. Pada PHS didapatkan sitokin proinflamasi IL-6 menginduksi trombositosis reaktif.¹⁴

Buang air besar disertai darah merupakan manifestasi gejala abdomen berat. Pada penelitian ini ditemukan 21,25% kasus. Penyebab manifestasi ini di antaranya adalah perdarahan submukosa atau intramural, ulserasi dan intususepsi dengan atau tanpa vaskulitis intestinal dan mesenterium. Intususepsi terjadi pada 2-3% pasien dan sebagian besar pada

Tabel 3. Analisis bivariat dan multivariat faktor prediktor nefritis pada anak dengan PHS

Variabel	Bivariat		Multivariat		
	n (%)	Nilai p	Nilai p	RR	IK95%
Usia ≥ 10 tahun	12 (52,2)	0,117	0,076	2,553	0,908-7,179
Purpura persisten	0 (0,0)	1,000			
Gejala abdomen berat	11 (61,1)	0,027*	0,021*	3,759	1,22-11,562
Relaps	0 (0,0)	0,519			

Keterangan: * uji *chi-square* dan uji regresi logistik bermakna secara statistik jika $p < 0,05$

ileo-ileal.¹⁰ Studi sebelumnya juga melaporkan hasil serupa.^{7,15}

Semua pasien mendapatkan terapi kortikosteroid, yaitu metilprednisolon dan prednison. Kortikosteroid berfungsi menghambat proliferasi sel T, *T-cell dependent immunity*, dan transkripsi gen sitokin (IL-1, IL-2, IL-6, interferon gamma, TNF- α).¹⁶ Terdapat bukti pemberian terapi awal prednison dengan dosis 1-2 mg/kg/hari selama 2 minggu menurunkan intensitas nyeri sendi dan nyeri abdomen pada anak dengan PHS.⁵ Pemberian terapi awal prednison juga menurunkan rata-rata waktu resolusi nyeri abdomen pada anak dengan PHS.¹⁷ Metaanalisis yang dilakukan pada lima penelitian acak terkontrol didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap kejadian penyakit ginjal persisten (hematuria mikroskopik, proteinuria, hipertensi, penurunan fungsi ginjal) pada pemberian prednison selama 2-4 minggu dan yang tidak diberi terapi.¹⁸

Angka kejadian nefritis pada studi kami didapatkan pada 31 anak (38,7%) pasien PHS. Nefritis dilaporkan terjadi pada 12-92% PHS, tetapi paling sering pada 20%-60% kasus PHS. Studi sebelumnya melaporkan hasil serupa, yaitu 29%.¹⁹ Rentang waktu antara kejadian nefritis dan onset PHS terbanyak pada ≥ 7 hari sampai dengan 30 hari. Hal tersebut serupa dengan studi sebelumnya yang melaporkan rentang <1 bulan (87%).⁶ Interval terpanjang didapatkan pada 3 (26,6%), 6 (31,2%), dan 12 bulan (35,4%) setelah onset pertama PHS.³

Manifestasi nefritis dapat berupa hematuria, proteinuria, sindrom nefrotik, sindrom nefritis, gangguan ginjal, dan hipertensi.²⁰ Terbanyak, ditemukan hematuria mikroskopik pada 28 (90,32%) kasus, diikuti oleh hematuria dengan proteinuria dan hematuria makroskopik. Pada kelainan glomerulus, selain hematuria juga bisa ditemukan sedimen eritrosit, eritrosit dismorfik serta proteinuria persisten dan berat $\geq 2+$.²¹ Hematuria makroskopik diduga berhubungan dengan tingginya angka kresens pada biopsi ginjal dan fungsi ginjal yang buruk.²² Rekomendasi pada pasien dengan hasil urinalisis normal atau hematuria perlu dilakukan urinalisis tiap bulan selama enam bulan untuk mendeteksi tanda keterlibatan ginjal.²³

Analisis bivariat yang dilakukan untuk mengetahui faktor prediktor yang berpengaruh terhadap kejadian nefritis mendapatkan perbedaan bermakna hanya gejala abdomen berat. Hasil serupa juga didapatkan pada analisis bivariat sebelumnya.²⁴ Analisis multivariat

mendapatkan hasil bermakna pada gejala abdomen berat terhadap kejadian nefritis. Gejala abdomen berat juga meningkatkan risiko terjadinya nefritis 3,7 kali dibanding tanpa gejala abdomen berat. Gejala abdomen berat merupakan vaskulitis aktif dan ekstensif yang merupakan faktor risiko kejadian nefritis PHS.⁶ $CD_4^+CD_{25}^+$ *Treg cells* berperan menjaga toleransi melalui inhibisi aktivasi dan proliferasi sel T autoreaktif. $CD_4^+CD_{25}^+$ *Treg cells* menurun pada pasien nefritis PHS. Percobaan pada tikus didapatkan $CD_4^+CD_{25}^+$ *Treg cells* mencegah inflamasi gastrointestinal pada penyakit autoimun.²⁵ Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan gejala abdomen berat meningkatkan risiko 3,26 kali terhadap kejadian nefritis.³

Kelemahan penelitian kami adalah penggunaan desain penelitian retrospektif dan tidak dilakukan biopsi ginjal untuk penegakan nefritis PHS. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara prospektif dan biopsi ginjal untuk diagnosis definitif nefritis PHS

Kesimpulan

Gejala abdomen berat merupakan faktor prediktor pada kejadian nefritis PHS dan meningkatkan risiko 3,7 kali terhadap kejadian nefritis PHS. Usia ≥ 10 tahun, purpura persisten, dan relaps tidak terbukti berpengaruh pada kejadian nefritis PHS.

Daftar pustaka

1. Zafanello M. Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: an update of glomerulopathies clinical and treatment aspects. Sharma Prabhakar, penyunting. Diunduh tanggal 3 Oktober 2016. Didapat dari: www.intechopen.com.
2. Bogdanovic R. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatrica* 2009;98:1882-9.
3. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53:1755-59.
4. Shin JJ, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006;35:56-60
5. Ronkainen J, Koskimies O, Ala Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, dkk. Early prednisone therapy in

- Henoch-Schonlein purpura : a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:241-7.
6. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, dkk. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child* 2010;95:877-82.
 7. Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, Setabudiawan B. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Asia Pac Allergy* 2014;4:42-7.
 8. Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic vasculitis. Dalam: *Textbook of pediatric rheumatology*. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier; 2016.h.483-97.
 9. Haghghat M, Hashemi G, Hashemi L. Henoch-Schonlein purpura in children: our experience with 165 cases from southern Iran. *MJIRI* 2002;16:5-8.
 10. Gedalia A. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:195-202.
 11. Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R dkk. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis, and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II. Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
 12. Murgu A, Mihaila D, Cozma L, Chiforeanu AM. Indications and limitations of histopathological skin investigation of Henoch-Schonlein purpura in children. *Rom J Morphol* 2012;53:769-73.
 13. Lin SJ, Huang JL, Hsieh KH. Clinical and laboratory correlation of acute Henoch-Schonlein purpura in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Zha Zhi* 1998;39:94-8.
 14. Elmas TA, Tabel Y. Platelet counts in children with Henoch-Schonlein purpura-relationship to renal involvement. *J Clin Lab Anal* 2016;30:71-4.
 15. Chen AC, Lin CL, Shen TC, Li TC, Sung FC, Wei CC. HSP and HSP nephritis: a population based study. *Pediatric Res* 2016;79:559-64.
 16. Kawasaki Y, Suzuki H. Henoch-Schonlein Nephritis. Dalam: Geary D, Shaefer F, penyunting. *Comprehensive pediatric nephrology*. Edisi ke-1. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.h.343-51.
 17. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schonlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007;120:1079-87.
 18. KDIGO. Chapter 11: Henoch-Schonlein purpura nephritis. *KIS* 2012;2:218-20.
 19. Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch-Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1648-50.
 20. Tizard EJ, Ayres MJ. Henoch-schonlein purpura. *Arch Dis Child Ed Pract* 2008;93:1-8.
 21. Yap KH, Lau PY. Hematuria and proteinuria. Dalam: *Comprehensive pediatric nephrology*. Missouri: Mosby; 2008.h.179-93.
 22. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schonlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2367.
 23. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:916-20.
 24. de-Almeida JLJ, Campos LMA, Paim LB, Leone C, Koch VHK, Silva CAA. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:259-66.
 25. Huang H, Sun W, Liang Y, Long XD, Peng Y, Liu Z dkk. CD₄⁺CD₂₅⁺Treg cells in Henoch-Schonlein Purpura nephritis patients. *J Aller Immuno* 2014;1:008.