

UNIVERSITAS INDONESIA

**ANGKA KEJADIAN DAN FAKTOR RISIKO TERJADINYA NEFRITIS PADA
ANAK DENGAN PURPURA HENOCH-SCHONLEIN**

TESIS

YAULIA YANRISMET

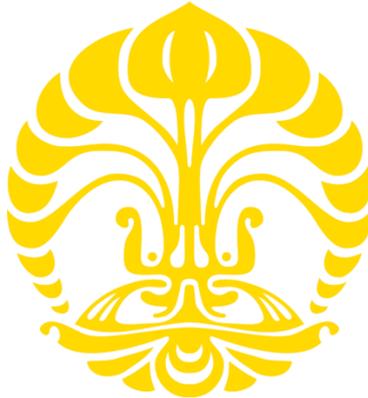
1506795924

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

JAKARTA

2020



UNIVERSITAS INDONESIA

**ANGKA KEJADIAN DAN FAKTOR RISIKO TERJADINYA NEFRITIS PADA
ANAK DENGAN PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Anak**

YAULIA YANRISMET

1506795924

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

JAKARTA

2020

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Yaulia Yanrismet

NPM : 1506795924

Tanda tangan :



Tanggal : 26 Mei 2020

HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa karya ilmiah berupa tesis berikut ini, dengan judul:

ANGKA KEJADIAN DAN FAKTOR RISIKO TERJADINYA NEFRITIS PADA ANAK DENGAN PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN

Saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan tindakan yang terbukti sebagai plagiarisme atas karya ilmiah saya ini, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Jakarta, 26 Mei 2020



Yaulia Yanrismet

NPM: 1506795924

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur Saya panjatkan bagi Allah SWT karena berkat rahmat dan kuasa-Nya Saya dapat menjalankan Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia hingga akhirnya dapat menyelesaikan tesis ini.

Tesis ini yang merupakan penutupan dari proses pendidikan saya bukanlah hasil karya saya semata. Banyak pihak yang memberikan inspirasi, kontribusi dan dukungan dalam bentuk doa dan semangat dalam menyelesaikannya. Oleh karena itu, saya ingin mengucapkan terima kasih dan hormat kepada seluruh pihak yang saya sebutkan di bawah ini:

1. Prof. Dr. dr. Zakiudin Munasir, SpA(K), dr.Eka Laksmi, SpA(K) dan dr.Klara Yuliarti, SpA(K) sebagai pembimbing tesis saya yang dengan dedikasi tinggi membimbing pada seluruh murid-muridnya. Beliau-beliau ini juga menyumbangkan ide serta ilmu dalam pengembangan dan penyelesaian tesis ini.
2. dr. Fatima Safira Alatas, SpA(K), PhD dan dr.Titits Prawitasari, SpA(K) sebagai penguji tesis ini, telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan ide dan kontribusi yang membangun untuk menyempurnakan penyelesaian tesis ini.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, pengurus harian serta Direktur RSCM yang telah memberikan Saya kesempatan untuk mengenyam pendidikan dokter spesialis pada salah satu pusat pendidikan terbaik di Indonesia.
4. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM yang tanpa pamrih memberikan ilmu, keterampilan dan pengalaman kepada seluruh murid-muridnya.
5. Seluruh staf Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM, perawat dan seluruh karyawan RSCM yang telah bekerja sama dan membantu saya selama masa pendidikan.
6. Seluruh teman-teman PPDS IKA-FKUI, terutama angkatan SINERGI Juli 2015, yang sejak awal sudah mau bersama-sama bekerja sama dalam suka dan duka dalam menyelesaikan pendidikan kita. Serta para sahabat dan teman lain yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

7. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) yang telah memberikan dukungan penuh pada saya sejak awal mulai masa pendidikan sampai proses akhir ini. Terima kasih telah memberikan kesempatan pada saya dan ribuan anak Indonesia lain untuk mendapatkan pendidikan terbaik baik di dalam maupun luar negeri.
8. Yanrismet Bahar dan Zuraswati, kedua orang tua yang sangat saya cintai, yang telah membesarkan dan mendidik saya sejak lahir ke dunia. Kedua orang tua yang tidak kenal lelah memberikan dukungan moril, spiritual dan doa atas apapun yang saya lakukan serta terus memberikan bimbingan dan arahan agar menjadi manusia yang lebih baik. Kedua orang tua yang tidak lelah menyemangati Saya untuk menyelesaikan pendidikan ini dan menjadi pribadi yang berguna tidak hanya bagi diri sendiri, namun bagi orang banyak.
9. Rafli Syamsudin dan almarhum mama Edwina, mertua tercinta yang selalu memberi dukungan dan semangat pada pendidikan saya.
10. Yuanda Yanrismet dan Yuandri Yanrismet, adik-adik tersayang yang selalu mendukung dan memberikan doa pada saya.
11. Lia Juliawati, Pretty Fitria, Bambang Rafli, Resnawati Zwei, Wina Rafiani, Fintri yang telah menjadi saudara yang menyayangi dan mendukung saya. Beserta semua anak soleh solehah yang saya sayangi Shaddad, Shadleen, Ama dan Nara.
12. Rif Abrar Rafli, suami yang sangat saya cintai yang selalu menyayangi, memberikan dukungan dan semangat pada saya agar dapat menyelesaikan pendidikan dan tesis ini secepatnya. Suami yang sangat pengertian akan sulitnya pendidikan dokter spesialis ini sehingga merelakan waktunya untuk dibagi sementara waktu.
13. Syifaa Naadhira Abrar, putri kesayangan saya yang telah menjadi penyemangat dalam menyelesaikan pendidikan dan tesis ini, yang telah merelakan waktunya untuk ditinggal selama masa pendidikan. Terima kasih telah tumbuh menjadi anak solehah yang sehat, kuat dan pintar.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan kebahagiaan dan karunia-Nya kepada semua pihak yang telah berperan dalam kehidupan saya dan membantu menyelesaikan pendidikan ini. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dalam ilmu kedokteran.

Jakarta, 26 Mei 2020

Yaulia Yanrismet

LEMBAR PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Yaulia Yanrismet

NPM : 1506795924

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Judul : Angka Kejadian dan Faktor Risiko Terjadinya Nefritis pada Anak dengan Purpura Henoch-Schonlein

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar spesialis anak pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing Materi I : Prof. Dr. dr. Zakiudin Munasir, Sp.A(K)

Pembimbing Materi II : dr. Eka Laksmi, SpA(K)

Pembimbing Metodologi : dr. Klara Yuliarti, Sp.A(K)

Penguji : dr. Fatima Safira Alatas, Sp.A(K), Ph.D

Penguji : dr. Titis Prawitasari, Sp.A(K)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 26 Mei 2020

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yaulia Yanrismet

NPM : 1506795924

Program studi : Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Nonexclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Angka Kejadian dan Faktor Risiko Terjadinya Nefritis pada Anak dengan Purpura Henoch-Schonlein

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan namanya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Jakarta

Pada tanggal: 26 Mei 2020

Yang menyatakan



(Yaulia Yanrismet)

*Karya Ilmiah: karya akhir, makalah nonseminar, laporan kerja praktik, laporan magang, karya profesi dan karya spesialis

ABSTRAK

Nama : Yaulia Yanrismet

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Judul : Angka Kejadian dan Faktor Risiko Terjadinya Nefritis pada Anak dengan Purpura Henoch-Schonlein

Pembimbing : Zakiudin Munasir, Eka Laksmi, Klara Yuliarti

Purpura Henoch-Schonlein (PHS) merupakan vaskulitis pembuluh darah kecil yang paling sering terjadi pada anak dengan prognosis PHS yang umumnya baik, namun angka mortalitas dan morbiditas akan meningkat apabila terjadi nefritis Henoch-Schonlein (NHS). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian dan faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS. Penelitian ini merupakan sebuah studi kohort retrospektif dengan rekam medis anak usia 1 bulan-18 tahun yang terdiagnosis PHS sesuai kriteria EULAR/PRINTO/PRES 2008 selama periode waktu 9 tahun di rumah sakit Cipto Mangunkusumo. Data rekam medis diikuti minimal 3 bulan untuk melihat faktor risiko terjadinya NHS berdasarkan karakter demografis, klinis, laboratorium dan terapi. Terdapat 112 pasien PHS dengan rentang usia 2-17 tahun dengan rentang usia paling sering adalah 6-12 tahun. Nefritis Henoch-Schonlein didapatkan pada 40 pasien (35,7%) yang terjadi rata-rata pada 14 minggu setelah onset pertama PHS dengan mayoritas terjadi pada 4 minggu pertama. Melalui analisis multivariat, didapatkan bahwa purpura persisten ($p=0,011$, OR 3,306, IK 95% 1,315-8,31) dan leukositosis pada fase akut ($p=0,039$, OR 2,585, IK 95% 1,047-6,385) merupakan faktor risiko yang secara bermakna meningkatkan risiko terjadinya NHS. Penggunaan kortikosteroid tidak menurunkan risiko terjadinya NHS pada anak dengan PHS. Akumulasi jumlah faktor risiko meningkatkan jumlah kejadian NHS. Berdasarkan hasil di atas, purpura persisten dan leukositosis pada fase akut merupakan faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya NHS. Oleh karena itu selain evaluasi klinis dan urinalisis perlu dilakukan pemeriksaan darah untuk menilai risiko NHS.

Kata kunci: Purpura Henoch-Schonlein, nefritis, anak, faktor risiko

ABSTRACT

Name : Yaulia Yanrismet

Study Program : Child Health Department

Title : Proportion and Risk Factors of Nephritis in Childhood Henoch-Schonlein Purpura

Supervisor : Zakiudin Munasir, Eka Laksmi, Klara Yuliarti

Henoch-Schonlein Purpura (HSP) is a small blood vessel vasculitis that most often occurs in children with generally good HSP, yet its mortality and morbidity rates will increase if Henoch-Schonlein nephritis (HSN) occurs. This study aimed to identify the proportion and risk factors of nephritis in childhood HSP. This was a retrospective cohort study reviewing medical records of children aged 1 month-18 years diagnosed with Henoch-Schonlein purpura according to EULAR / PRINTO / PRES 2008 criteria during 9 years period at Cipto Mangunkusumo Hospital. Medical record data were followed for a minimum of 3 months to see risk factors for HSN based on demographic, clinical, laboratory and therapeutic parameters. There were 112 HSP patients with an age range of 2-17 years with the most frequent age range being 6-12 years. Henoch-Schonlein nephritis was found in 40 patients (35.7%) which occurred a median of 14 weeks, and within 4 weeks in the majority of cases. Through multivariate analysis, it was found that persistent purpura ($p = 0.011$, OR 3.306, 95% CI 1.315-8.315) and leukocytosis in the acute phase ($p = 0.039$, OR 2.585, 95% CI 1.047-6.3385) were significantly increased the risk of HSN. The corticosteroid use did not reduce the risk of HSN. An accumulation of risk factors increased the risk of HSN. Based on the results, persistent purpura and leukocytosis in the acute phase were significant risk factors for HSN. Therefore, in addition to clinical evaluation and urinalysis, blood tests were also needed to assess the risk of HSN.

Keywords: Henoch-Schonlein purpura, nephritis, childhood, risk factors

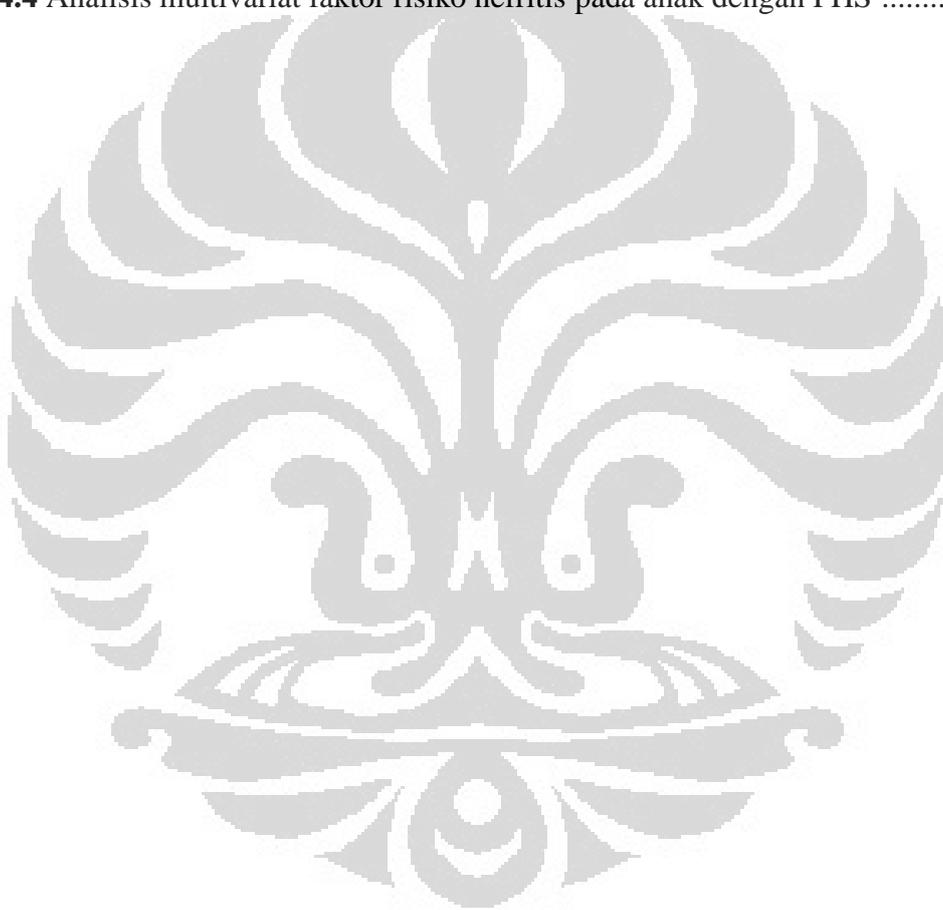
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR.....	vii
ABSTRAK.....	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Pertanyaan penelitian	3
1.3 Hipotesis penelitian.....	4
1.4 Tujuan penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan umum.....	4
1.4.2 Tujuan khusus	4
1.5 Manfaat penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat dalam bidang penelitian.....	4
1.5.2 Manfaat dalam bidang pelayanan	5
1.5.3 Manfaat dalam bidang pendidikan.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Definisi purpura Henoch-Schonlein.....	7
2.2 Epidemiologi.....	8
2.3 Patofisiologi	8
2.4 Patologi	10
2.5 Gejala klinis	11
2.5.1. Manifestasi kulit	11
2.5.2.Gangguan sauran cerna	12
2.5.3.Gangguan persendian	12
2.5.4.Nefritis Henoch-Schonlein	12
2.6 Faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS.....	14
2.7 Pemeriksaan penunjang.....	18
2.8 Tata laksana.....	18
BAB 3 METODE PENELITIAN	23
3.1 Desain penelitian.....	23
3.2 Tempat dan waktu penelitian	23

3.3 Populasi penelitian	23
3.4. Kriteria penelitian.....	23
3.4.1 Kriteria inklusi.....	23
3.4.2 Kriteria eksklusi.....	23
3.5 Estimasi besar sampel	24
3.6 Metode pengambilan sampel.....	25
3.7 Alur penelitian.....	26
3.8 Identifikasi variabel.....	27
3.9 Definisi operasional	27
3.10 Analisis data	29
3.11 Kaji etik.....	30
BAB 4 HASIL PENELITIAN.....	31
4.1 Rekrutmen subjek penelitian.....	31
4.2 Karakteristik subjek penelitian.....	32
4.3 Analisis univariat faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan NHS.....	35
4.4 Analisis multivariat faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan NHS.....	35
BAB 5 PEMBAHASAN.....	37
5.1 Kelebihan dan keterbatasan penelitian	37
5.2 Karakteristik subyek penelitian	37
5.3 Faktor risiko terjadinya NHS pada anak dengan PHS.....	41
5.3.1. Jenis kelamin	42
5.3.2. Usia onset	42
5.3.3. Nyeri abdomen	43
5.3.4. Arthritis.....	44
5.3.5. Purpura persisten	45
5.3.6. Purpura Henoch-Schonlein rekuren.....	45
5.3.7. Leukositosis pada onset akut	46
5.3.8. Trombositosis pada onset akut	48
5.3.9. Penggunaan kortikosteroid	49
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN	51
6.1 Simpulan	51
6.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	57
Lampiran 1. Surat keterangan ijin penelitian.....	57
Lampiran 2. Surat keterangan lolos kaji etik.....	58
Lampiran 3. Anggaran penelitian	59
Lampiran 4. <i>Dummy table</i> data demografi dan karakteristik pasien PHS	59
Lampiran 5. <i>Dummy table</i> analisis univariat faktor risiko terjadinya NHS	60
Lampiran 6. <i>Dummy table</i> analisis multivariate faktor risiko terjadinya NHS	60

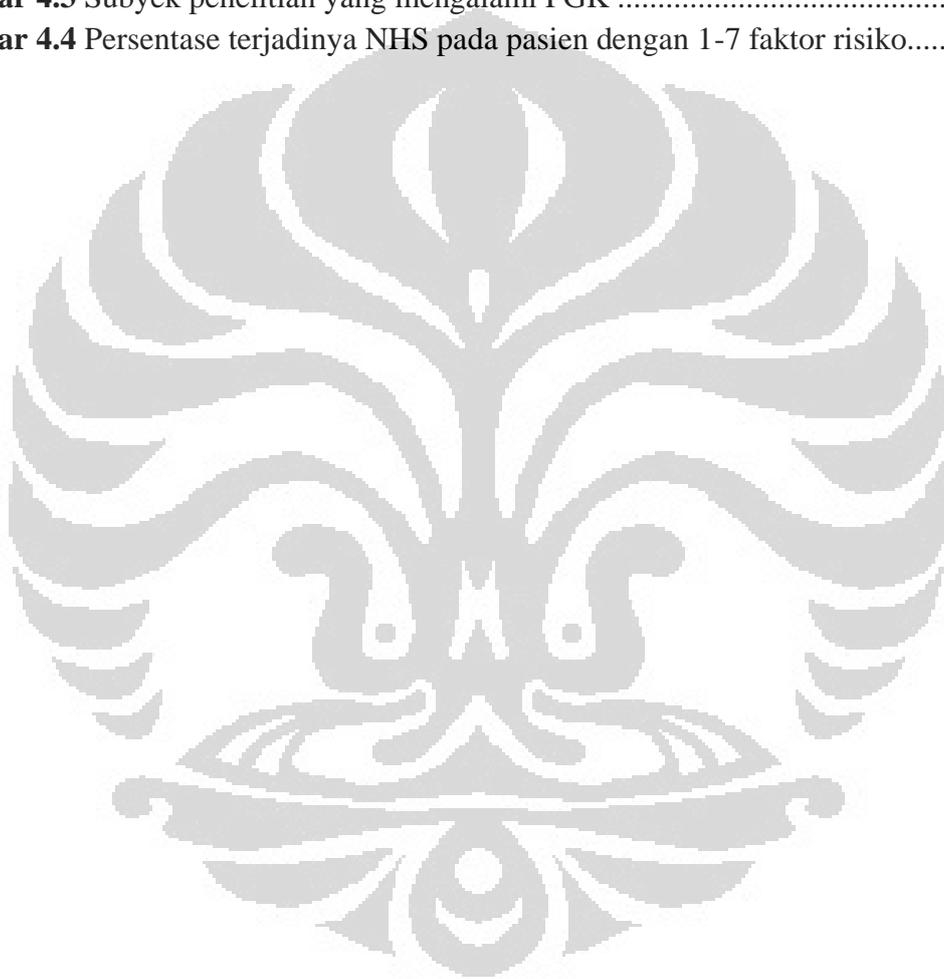
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Patogen yang dapat menginduksi PHS	9
Tabel 2.2 Klasifikasi NHS berdasarkan ISKDC	11
Tabel 3.1 Besar sampel masing-masing variabel independen	25
Tabel 3.2 Kriteria nefritis Henoch-Schonlein	28
Tabel 3.3 Nilai leukosit darah normal berdasarkan usia	29
Tabel 4.1 Karakteristik subyek penelitian	32
Tabel 4.2 Detail penggunaan kortikosteroid	34
Tabel 4.3 Analisis univariat faktor risiko nefritis pada anak dengan PHS	35
Tabel 4.4 Analisis multivariat faktor risiko nefritis pada anak dengan PHS	36



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi nefritis Henoch-Schonlein	14
Gambar 2.2 Perbedaan sistem imun berdasarkan kelompok usia dan jenis kelamin..	16
Gambar 2.3 Kerangka teori.....	20
Gambar 2.4 Kerangka konsep.....	21
Gambar 3.1 Alur penelitian.....	26
Gambar 4.1 Rekrutmen subyek penelitian	31
Gambar 4.2 Waktu terjadinya nefritis sejak onset pertama PHS	33
Gambar 4.3 Subyek penelitian yang mengalami PGK	33
Gambar 4.4 Persentase terjadinya NHS pada pasien dengan 1-7 faktor risiko.....	34



DAFTAR SINGKATAN

ANCA	: <i>IgA-antineutrophil cytoplasmic antibodies</i>
ASO	: Antistreptolisin O
EULAR	: <i>The European League Against Rheumatism</i>
GGK	: Gagal ginjal kronik
IgA	: Immunoglobulin A
IKA	: Ilmu kesehatan anak
IL	: <i>Interleukin</i>
ISKDC	: <i>The International Study of Kidney Disease in Children</i>
KDIGO	: <i>The Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
LFG	: Laju filtrasi glomerulus
NHS	: Nefritis Henoch-Schonlein
PHS	: Purpura Henoch-Schonlein
PGK	: Penyakit ginjal kronik
PRES	: <i>The Paediatric Rheumatology European Society</i>
PRINTO	: <i>The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation</i>
RSCM	: Rumah sakit Cipto Mangunkusumo
TNF	: <i>Tumor necrotizing factor</i>
TPO	: Trombopoietin

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Purpura Henoch-Schonlein (PHS) merupakan vaskulitis leukositoklastik yang paling banyak terjadi pada anak yang ditandai dengan deposit Imunoglobulin A (IgA) pada pembuluh darah kecil.¹ Oleh karena kelainan ini mengenai pembuluh darah secara sistemik, manifestasi klinisnya dapat beragam dan sistemik, termasuk purpura non-trombositopenia sebagai manifestasi klinis utama, artritis, kelainan pada saluran cerna dan nefritis.² Penyebab pasti PHS hingga saat ini belum diketahui, namun beberapa penelitian menemukan peningkatan kadar IgA, kompleks imun yang mengandung IgA, dan faktor reumatoid IgA pada anak dengan PHS sehingga dipikirkan merupakan suatu kelainan yang dimediasi oleh kompleks imun.²

Penyakit ini paling banyak mengenai anak Asia dan kulit putih, dan jarang mengenai anak-anak Afrika-Amerika.³ Insidens PHS di dunia berkisar antara 10-20 kasus per 100.000 anak⁴ namun demikian data di Indonesia belum diketahui secara pasti. Berdasarkan data rekam medis di rumah sakit Cipto Mangunkusumo, terdapat peningkatan kasus baru dari 23 kasus pada rentang 1998-2003 menjadi 71 kasus ditemukan pada penelitian Sugiarti dkk⁴ pada tahun 2009-2012.

Hingga saat ini belum terdapat baku emas diagnosis PHS. Diagnosis ditegakkan berdasarkan kriteria klinis yaitu purpura atau petekiae predominan pada ekstremitas bawah ditambah minimal satu dari empat kriteria yaitu nyeri abdomen, kelainan histopatologi, artritis/artralgia, dan nefritis.⁵ Pada beberapa laporan, disebutkan pula ada gejala klinis lain yang jarang terjadi misalnya kelainan pada paru, sistem persyarafan dan testis.⁶

Prognosis PHS pada anak pada umumnya baik dan akan sembuh sendiri, namun keadaan nefritis Henoch-Schonlein (NHS) atau akan disebut sebahai nefritis saja pada makalah ini, akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Lebih dari 50% anak dengan PHS akan mengalami nefritis dalam 4-6 minggu setelah gejala klinis awal muncul. Manifestasi nefritis dapat berupa gejala klinis ringan seperti hematuria dan atau

proteinuria ringan yang memiliki prognosis baik, hingga timbulnya sindrom nefrotik dan gagal ginjal pada sejumlah kecil anak.² Proteinuria masif pada onset awal memiliki prognosis yang lebih buruk. Proporsi nefritis pada PHS yang menjadi gagal ginjal bervariasi mulai 1-17%.^{7,8,9,10} Pada suatu studi jangka panjang selama 20 tahun di sebuah pelayanan kesehatan tersier, didapatkan bahwa NHS berakhir dengan penyakit ginjal kronik (PGK) pada 20% anak.^{6,11} Meadow dkk mendapatkan bahwa 55% persen pasien anak nefritis akan normal dalam rentang waktu 2 tahun, 10% mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) atau abnormalitas urinalisis, dan 8% mengalami penurunan LFG serta membutuhkan dialisis atau meninggal karena gagal ginjal.⁷

Manifestasi nefritis ini pada umumnya muncul pada 1 bulan pasca onset akut PHS, namun bisa terjadi hingga 10 tahun kemudian.³ Penelitian yang dilakukan oleh Kaku dkk.¹² menyatakan hubungan antara durasi dan gangguan ginjal pada anak PHS pada dalam 1 bulan, 3 bulan, 6 bulan, dan 2 tahun setelah onset adalah 16,5%, 26,6%, 31,2%, dan 35,4%.¹² Besarnya rentang waktu kemungkinan terjadinya nefritis mempersulit penentuan lamanya waktu observasi dan evaluasi pada anak dengan PHS, sehingga beberapa penelitian dilakukan untuk mencari faktor risiko terjadinya nefritis. Penentuan faktor risiko ini dilakukan untuk menentukan pasien PHS yang memerlukan pemantauan lebih ketat dan lama dibandingkan pasien lainnya.

Penelitian oleh Sano dkk¹³ di Jepang mendapatkan nyeri abdomen berat dan usia onset >4 tahun merupakan faktor risiko terjadinya nefritis. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, Shin dkk¹⁴ di Korea Selatan menemukan bahwa usia onset > 10 tahun, purpura persisten dan PHS relaps merupakan faktor risiko. Penelitian oleh Kaku dkk¹² mendapatkan bahwa nyeri abdomen berat, purpura persisten dan penurunan aktivitas faktor XIII yang secara signifikan meningkatkan risiko nefritis, serta kortikosteroid menurunkan angka kejadian nefritis. Penelitian sebelumnya mengenai nefritis pada PHS di Indonesia oleh Ghrahani dkk¹⁵, sebatas melakukan evaluasi karakteristik nefritis pada pasien anak PHS, serta mendapatkan bahwa nefritis paling banyak terjadi pada kelompok usia 11-15 tahun.

Tatalaksana PHS bersifat simptomatik. Beberapa studi menyebutkan bahwa pemberian kortikosteroid dapat mempercepat resolusi nyeri abdomen dan sendi. Terdapat

Universitas Indonesia

perbedaan pendapat untuk penggunaan kortikosteroid dalam mencegah terjadinya nefritis. Metaanalisis oleh Weiss dkk¹⁶ didapatkan bahwa kortikosteroid dapat mencegah terjadinya nefritis. Berbeda dengan hasil tersebut, penelitian oleh Ronkainen dkk.¹⁷ tidak didapatkan hubungan penggunaan kortikosteroid dengan terjadinya nefritis. Pada panduan praktik klinis (PPK) di rumah sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), penggunaan kortikosteroid diindikasikan untuk kondisi nyeri abdomen berat, perdarahan saluran cerna, edema berat, nefritis dan keterlibatan syaraf.¹⁸ Belum ada rekomendasi yang menganjurkan penggunaan kortikosteroid untuk mencegah nefritis di Indonesia. Selain itu, secara global belum ada rekomendasi penggunaan kortikosteroid tersebut. Rekomendasi dikeluarkan terbatas untuk penggunaan pusat kesehatan lokal.^{19,20}

Hingga saat ini, belum ada studi yang menggambarkan faktor risiko terjadinya nefritis pada anak PHS di Indonesia. Beberapa data sebelumnya yang dimiliki di Indonesia adalah karakteristik anak PHS dan karakteristik nefritis pada anak PHS, namun tidak secara detail menghubungkan faktor risiko.^{4,15} Walaupun telah terdapat panduan tatalaksana PHS, belum terdapat panduan mengenai penggunaan kortikosteroid dalam pencegahan nefritis di Indonesia.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS sebagai data dasar demografis di Indonesia sehingga dapat menjadi panduan evaluasi pada anak PHS. Diharapkan juga didapatkan waktu rerata terjadinya nefritis sejak awal terdiagnosis PHS untuk menasionalisasikan lama pemantauan anak PHS. Selain itu, melalui penelitian diharapkan mendapatkan hubungan penggunaan kortikosteroid pada kejadian nefritis pada anak PHS sehingga dapat menjadi dasar dalam panduan pelayanan medis.

1.2. Pertanyaan penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, pertanyaan penelitian yang dapat diidentifikasi:

- 1.2.1. Berapakah angka kejadian nefritis pada anak dengan PHS di rumah sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM)?
- 1.2.2. Apa saja faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS di RSCM?

- a. Apakah karakteristik demografis jenis kelamin laki-laki dan onset usia lebih tua meningkatkan risiko terjadinya nefritis pada anak PHS di RSCM?
- b. Apakah klinis purpura persisten, PHS rekuren, nyeri abdomen berat, nyeri sendi berat, leukositosis pada onset akut dan trombositosis pada onset akut akan meningkatkan risiko terjadinya nefritis pada anak PHS di RSCM?
- c. Apakah pemberian terapi kortikosteroid dini menurunkan risiko terjadinya nefritis pada anak PHS di RSCM?

1.3. Hipotesis penelitian

- a. Jenis kelamin laki-laki dan onset usia lebih tua meningkatkan risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS di RSCM.
- b. Klinis purpura persisten, PHS rekuren, nyeri abdomen berat, nyeri sendi berat, leukositosis pada onset akut dan trombositosis pada onset akut akan meningkatkan risiko terjadi terjadinya nefritis pada anak dengan PHS di RSCM.
- c. Terapi kortikosteroid dini pada pasien akan menurunkan risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS di RSCM.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan umum

Mengetahui faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS di RSCM.

1.4.2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui angka kejadian nefritis pada anak dengan PHS di RSCM
- b. Mengetahui faktor demografis dan klinis yang meningkatkan risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS
- c. Mengetahui apakah kortikosteroid akan menurunkan risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Bidang penelitian

- a. Menambah data dasar faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya nefritis pada anak PHS di RSCM

Universitas Indonesia

- b. Menambah data dasar angka kejadian nefritis pada anak dengan PHS di RSCM
- c. Menjadi dasar penelitian lanjutan penelitian mengenai dampak PHS dan nefritis pada anak dengan PHS di RSCM

1.5.2. Bidang pelayanan

- a. Meningkatkan kesadaran tenaga kesehatan mengenai kemungkinan komplikasi jangka panjang yang dapat terjadi pada anak dengan PHS.
- b. Meningkatkan kesadaran dan kewaspadaan mengenai faktor risiko yang dapat memengaruhi terjadinya nefritis pada anak dengan PHS.
- c. Meningkatkan pengetahuan mengenai efek pemberian kortikosteroid pada PHS.
- d. Memberikan masukan terhadap panduan tata laksana dan evaluasi anak dengan PHS.

1.5.3. Bidang pendidikan

- a. Menjadi dasar pengetahuan mengenai angka kejadian dan faktor risiko terjadinya nefritis pada pasien PHS di RS Jakarta.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Purpura Henoch-Schönlein

Purpura Henoch-Schönlein merupakan suatu kelainan vaskulitis yang paling sering terjadi pada anak. Pertama kali diperkenalkan pada tahun 1801 oleh William Heberden, yang awalnya dikenal dengan penyakit Heberden-William.²¹ Pada tahun 1837 Johann Lukas Schonlein menemukan keterkaitan antara purpura pada PHS dengan arthritis. Edouard Heinrich Henoch juga melaporkan kasus serupa disertai dengan nyeri perut, diare berdarah, dan kelainan ginjal.²²

Pada tahun 1990 *the American College of Rheumatology (ACR)* membuat kriteria diagnosis PHS (sensitivitas 87,1%; spesifisitas 87,7%) minimal terdiri atas 2 dari 4 kriteria, yaitu (1) usia \leq 20 tahun pada saat onset pertama; (2) purpura *palpable*; (3) nyeri abdomen akut; (4) biopsi yang memperlihatkan granulosit pada dinding arteriol atau venula.²³ Pada tahun 2005 kriteria konsensus diagnosis pada anak dikembangkan oleh *The European League Against Rheumatism (EULAR)* dan *The Paediatric Rheumatology European Society (PRES)*, dan pada tahun 2008 diagnosis tersebut divalidasi oleh *The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)*, yaitu purpura atau petekiae predominan pada ekstremitas bawah ditambah minimal satu dari empat kriteria yaitu nyeri abdomen, kelainan histopatologi, arthritis/artralgia, dan keterlibatan ginjal (sensitivitas 100%, spesifisitas 87%).⁵

Prognosis PHS pada anak pada umumnya baik dan akan sembuh sendiri, namun keadaan nefritis akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Lebih dari 50% anak dengan PHS akan mengalami nefritis dalam 4-6 minggu setelah gejala klinis awal muncul. Manifestasi NHS dapat berupa gejala klinis ringan seperti hematuria dan atau proteinuria ringan yang memiliki prognosis baik, hingga timbulnya sindrom nefrotik dan gagal ginjal pada sejumlah kecil anak.²

Nefritis Henoch-Schönlein merupakan PHS dengan adanya gangguan ginjal, yang ditandai dengan hematuria mikroskopik (4%-100%), hematuria makroskopik (8%-80%), dan proteinuria (45%-100%). Walaupun jarang, dapat terjadi gagal ginjal kronik

disertai dengan oligouria, retensi cairan, hipertensi dan kerusakan ginjal lainnya dalam derajat yang bervariasi.²⁴

2.2.Epidemiologi

Insidens tahunan PHS pada anak diperkirakan 20,4 per 100.000 anak, dan hingga 22,1 per 100.000 pada anak usia kecil dari 14 tahun. Angka kejadian tertinggi pada anak usia 4-7 tahun, dan onset rata-rata pada usia 6,4 tahun. Orang kulit putih atau Asia memiliki insidens yang lebih tinggi daripada kulit hitam. Sekitar 20-60% anak dengan PHS akan memiliki manifestasi renal, dan 1% diantaranya akan menjadi gagal ginjal kronik.⁹

Di Indonesia, insidens PHS belum diketahui secara pasti. Berdasarkan data yang didapatkan dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM), didapatkan kecenderungan peningkatan kasus baru. Di bulan Juli sampai dengan Desember 2006 didapatkan 10 kasus baru PHS, lebih besar dibandingkan 23 kasus baru yang ditemukan dalam kurun waktu 5 tahun sebelumnya (1998-2003).⁴

2.3.Patofisiologi

Purpura Henoch-Schönlein diketahui merupakan vaskulitis leukostatis pembuluh darah kecil. Namun demikian mekanisme patogenesis pasti hingga saat ini masih belum diketahui. Beberapa peneliti menemukan peningkatan level immunoglobulin A (IgA), kompleks imun yang mengandung IgA, dan faktor rheumatoid IgA pada anak dengan PHS sehingga dipikirkan merupakan suatu kelainan yang dimediasi oleh kompleks imun.² Pada beberapa literatur dipikirkan bahwa produksi IgA distimulasi oleh suatu antigen yang akan mengaktifasi jalur inflamasi yang menyebabkan terjadinya vaskulitis.²⁵

Pada 40% kasus, diketahui faktor yang menginduksi munculnya PHS, antara lain infeksi virus dan bakteri, penggunaan obat-obatan dan toksin. Walaupun kanker mengakibatkan munculnya PHS pada beberapa pasien dewasa, PHS paraneoplastik tidak pernah dilaporkan terjadi pada anak.²⁶

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Jauhola dkk.²⁷ mengatakan bahwa infeksi dapat memicu terjadinya PHS, namun sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Saulsbury dkk tidak ada patogen yang dominan menyebabkan terjadinya PHS. Pada penelitian tersebut ditemukan *Streptococcus* pada 58% sampel.²⁷ Peran *Streptococcus* pada patogenesis PHS masih dalam perdebatan walaupun berdasarkan penelitian Masuda et al ditemukan antigen *Streptococcus* grup A pada glomerulus anak dengan nefritis.²⁷

Rigante dkk.²⁸ menyebutkan bahwa PHS terjadi pada anak yang memiliki predisposisi genetik yang diinduksi oleh berbagai macam faktor, antara lain infeksi dan berbagai faktor lingkungan.²⁸ Observasi klinis *in vivo* menunjukkan beberapa agen infeksius akan memicu terjadinya PHS, antara lain bakteri, virus, dan protozoa; namun demikian sebuah laporan menyebutkan bahwa infeksi merupakan faktor tidak langsung pada PHS. Beberapa patogen infeksi yang dianggap berperan pada patogenesis PHS yaitu bakteri, virus dan protozoa.²⁸

Tabel 2.1. Patogen yang dapat menginduksi PHS²⁸

Tipe pathogen	Etiologi
Bakteri	<i>Streptococcus pyogenes</i> grup A beta-hemolitikus <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> <i>Bordetella henselae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Kingella kingae</i>
Virus	Parvovirus B19 Virus hepatitis A Virus hepatitis B Virus hepatitis C Virus varizella-zoester
Protozoa	<i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas hominis</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Plasmodium falciparum.</i>

Peningkatan sintesis IgA dan menurunnya klirens IgA merupakan penyebab terjadinya deposisi kompleks imun IgA. Sebuah hipotesis menyatakan peningkatan sintesis IgA

pada sistem imun mukosa terjadi akibat respons terhadap antigen mukosa, seperti bakteri, virus, ataupun jamur. Pada pasien dengan PHS didapatkan hiper-reaktivitas set T dan sel B sebagai respons terhadap stimulus antigen spesifik in vitro sehingga terjadi peningkatan produksi IgA polimer termasuk Gd-IgA1 pada sel mukosa dan tonsil. Gd-IgA1 saat ini dipikirkan memiliki peran penting pada patogenesis NHS.⁷ Kompleks imun IgA mengaktifkan jalur komplemen yang akan menginduksi rekrutmen sel inflamasi, termasuk neutrofil polimorfonuklear. Selain itu bagian terminal dari komplemen bersifat melisis sel membrane dan merusak sel endotel.²⁶

Dalam beberapa tahun terakhir, dikatakan bahwa sitokin berperan pada patogenesis PHS walaupun mekanisme pastinya tidak diketahui. Beberapa sitokin memiliki implikasi pada terjadinya vaskulitis PHS. Sel T helper 17 (Th17) memainkan peranan penting pada terjadinya penyakit autoimun. Sel tersebut akan menginduksi produksi interlekin-6 (IL-6) dan IL-17. IL-17 merupakan sitokin proinflamasi yang poten yang mendorong ekspresi kemokin dan sitokin inflamasi, termasuk IL-1, faktor inflamasi dan molekul adhesi lainnya yang ditandai dengan akumulasi neutrofil PMN pada pasien PHS.²⁵

2.4.Patologi

Secara patologi pada NHS didapatkan kelainan glomerulonefritis proliferasif dengan lesi glomerulus menyerupai nefropati IgA. Umumnya lesi yang terjadi berupa proliferasi mesangial, fokal segmental ringan, namun pada kasus berat dapat berupa glomerulonefritis proliferasif difus dengan kresen seperti pada glomerulonefritis progresif cepat.²⁴

The International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) mengklasifikasikan NHS sebagai berikut:²⁴

Tabel 2.2 Klasifikasi NHS berdasarkan ISKDC. ²⁴

Kelas I	Kelainan minor pada glomerulus
Kelas II	Proliferasi mesangial (a.fokal; b.difus)
Kelas III	Kelainan minor pada glomerulus atau proliferasi mesangial dengan lesi segmental/kresen pada < 50% glomerulus (a.fokal; b.proliferasi mesangial difus)
Kelas IV	Kelainan minor pada glomerulus atau proliferasi mesangial dengan lesi segmental/kresen pada 50%-75% glomerulus (a.fokal; b.proliferasi mesangial difus)
Kelas V	Kelainan minor pada glomerulus atau proliferasi mesangial dengan lesi segmental/kresen pada > 50% glomerulus (a.fokal; b.proliferasi mesangial difus)
Kelas VI	Lesi yang menyerupai glomerulonefritis membranoproliferatif

2.5. Gejala Klinis

Gejala klinis klasik yang tampak pada pasien PHS berupa ruam purpurik, nyeri abdomen, artralgia dan hematuria yang dapat terjadi dalam beberapa hari hingga beberapa minggu.²⁹ Sesuai dengan rekomendasi dari EULAR/PRINTO/PRES, untuk menegakkan diagnosis PHS minimal harus terdapat gejala purpura atau petekiae predominan pada tungkai bawah, ditambah dengan minimal satu dari 4 gejala berikut, yaitu nyeri abdomen, kelainan pada gambaran histopatologi, artritis/artralgia dan adanya keterlibatan ginjal.⁵

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Sugianti dkk⁴ di RSCM, manifestasi PHS tersering pada anak di RSCM adalah purpura (100%), gangguan gastrointestinal (79%), artritis/artralgia (68%), dan gangguan ginjal (41%).⁴

2.5.1. Manifestasi Kulit

Gejala utama pada PHS adalah purpura yang dapat diraba, biasanya pada ekstremitas bawah dan daerah bokong. Lesi muncul selama 3-10 hari, ukuran bervariasi mulai dari petekiae hingga ekimosis palpabel yang saling berkonfluensi. Edema non-pitting dapat terjadi pada area wajah, kulit kepala, batang badan dan ekstremitas; tidak berhubungan dengan derajat proteinuria dan kadar albumin darah.³

2.5.2. Gangguan Saluran Cerna

Keterlibatan saluran cerna terjadi pada 75% pasien dengan gejala kolik abdomen difus.³ Secara umum nyeri terjadi pada area periumbilikal, intensitas nyeri meningkat dengan perabaan dan bersifat tumpul.²⁶ Gejala saluran cerna pada umumnya terjadi 1 minggu setelah mulai muncul ruam. Muntah dan perdarahan saluran cerna terjadi pada 30% pasien.³⁰ Melena terjadi pada sepertiga kasus, namun hematemesis lebih jarang terjadi.²⁶ Gejala ini muncul akibat vaskulitis IgA pada pembuluh darah kecil saluran cerna sehingga menyebabkan perdarahan saluran cerna atas bawah serta edema intestinal.³

2.5.3. Gangguan Persendian

Gangguan pada persendian terjadi pada 80% pasien. Arthritis atau artralgia sifatnya tidak berpindah-pindah, mengenai persendian besar pada ekstremitas bawah. Persendian dapat menjadi edema dan nyeri hebat.³ Gangguan persendian pada PHS tidak bersifat permanen, oligoartikular, terfiksir, simetris, menyebabkan gangguan pergerakan sendi dan tidak menyebabkan kerusakan artikular.^{26,3} Arthritis dan artralgia ini terutama terjadi pada sendi lutut dan pergelangan kaki, kadang terjadi pada pergelangan tangan, siku, bahu dan sendi jari tangan serta kaki.²⁶

2.5.4. Nefritis Henoch-Schonlein

Faktor prognostik penting pada pasien PHS adalah nefritis yang terjadi pada 20%-60% pasien. Nefritis Henoch-Schonlein yang biasa terjadi adalah hematuria dan proteinuria, biasanya dengan durasi 1 bulan. Dari anak yang mengalami NHS berlanjut lebih dari 1 bulan akan sembuh dalam 3 bulan, jarang berlanjut menjadi hematuria dan atau proteinuria persisten atau sindrom nefritik atau sindrom nefrotik.³¹ Manifestasi klinis pada umumnya muncul dalam 3 bulan setelah awitan PHS, bahkan setelah gejala PHS lain menghilang.²⁴ Gejala ekstrarenal dilaporkan akan sembuh dengan sendirinya dalam waktu 3-8 minggu.²⁷

Nefritis Henoch-Schonlein merupakan suatu kondisi terdapatnya gangguan ginjal berupa hematuria, proteinuria hingga gangguan ginjal kronik pada pasien dengan PHS.²⁴ Nefritis Henoch-Schonlein dijumpai pada 20%-60% kasus dan merupakan penyebab morbiditas utama pada PHS. Manifestasi klinis pada umumnya timbul dalam waktu tiga

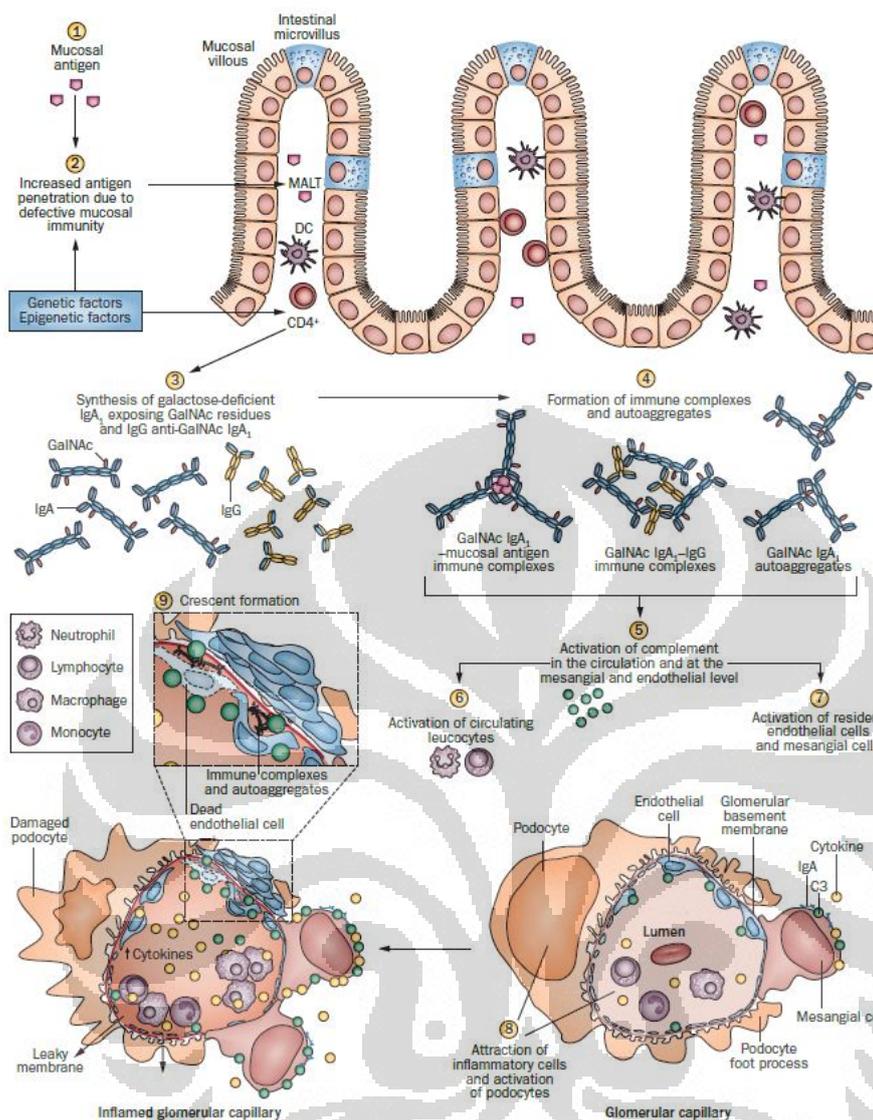
bulan dari awitan PHS, bahkan kadang muncul setelah gejala PHS menghilang.^{31,24} Penelitian yang dilakukan oleh Kaku dkk.¹² menyatakan hubungan antara durasi dan gangguan ginjal pada anak PHS pada dalam 1 bulan, 3 bulan, 6 bulan, dan 2 tahun setelah onset adalah 16,5%, 26,6%, 31,2%, dan 35,4%.¹² Pada sebuah telaah sistematis oleh Narchi dkk.³² keterlibatan ginjal terjadi pada 34% anak dengan PHS; dengan 80% memiliki hematuria mikroskopik dan atau proteinuria, 20% terjadi sindrom nefritik akut atau sindrom nefrotik. Gangguan ginjal tersebut terjadi dalam 4 minggu pada 85% anak.

32

Sindrom nefrotik-nefritik ditandai dengan proteinuria (>3 g/24 jam pada dewasa dan >40 mg/m²/jam pada anak-anak) dan hipoalbuminemia (<30 g/l) dan berhubungan dengan jumlah leukosit dan eritrosit abnormal pada urinalisis dan atau tekanan darah tinggi dan atau gagal ginjal. Sindrom nefritik akut didefinisikan berdasarkan onset waktu, terjadi dalam beberapa hari, berupa hematuria dan proteinuria (>3 g/24 jam pada dewasa dan >40 mg/m²/jam pada anak-anak) dan dapat berhubungan dengan tekanan darah tinggi dan gagal ginjal.²⁶

Keadaan patognomonik pada NHS adalah deposisi IgA dan C3 yang ditemukan pada mesangial glomerulus. Penemuan tersebut yang membedakan NHS dengan nefropati IgA.²⁴ Peningkatan kadar IgA1 serum, kompleks imun mengandung IgA1, *IgA-antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA), dan faktor IgA-rheumatoid terjadi pada pasien dengan NHS.⁷

Pada pasien sehat, IgA banyak ditemukan pada sekret mukosa namun dalam konsentrasi yang relatif rendah. Pada NHS, IgA yang ditemukan pada deposisi kompleks imun dominan IgA1, yang terjadi akibat abnormalitas glikosilasi IgA1.²⁴ Pada ginjal, kompleks imun IgA selain mengaktifkan komplemen yang akan menginduksi terjadinya rekrutmen sel inflamasi dan menyebabkan lisis membran sel, juga menyebabkan aktivasi sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrotic factor α* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan IL-1. Sitokin pro-inflamasi ini merusak epidermis serta bersifat sitotoksik pada endotel yang menyebabkan terinduksinya molekul adhesi endotel.²⁶ Aktivasi komplemen akan meningkatkan rekrutmen sel inflamasi terutama neutrofil PMN pada sirkulasi yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi pada pembuluh darah kecil.⁶



Gambar 2.1. Patofisiologi nefritis Henoch-Schonlein⁶

2.6. Faktor Risiko Terjadinya Nefritis pada Anak dengan PHS

Insidens NHS yang dilaporkan bervariasi pada beberapa studi, tergantung dari definisi keterlibatan ginjal, metode deteksi, dan tempat perawatan pasien (pelayanan primer vs pusat tersier). Sebanyak 46% pasien PHS dilaporkan oleh Jauhola dkk³³ mengalami gangguan ginjal selama pemantauan 6 bulan. Studi oleh de Almeida dkk³¹ juga menunjukkan angka yang tidak jauh berbeda (49,3%). Namun studi prospektif lain oleh Fretzayas dkk³⁴ menunjukkan dari 74 pasien PHS, insidens NHS hanya sebanyak 26%. Data tersebut menunjukkan angka yang rendah untuk pasien yang didiagnosis di pusat tersier dengan pemeriksaan urin rutin. Namun kriteria proteinuria tidak dijabarkan

Universitas Indonesia

secara jelas pada studi tersebut, sehingga perbandingan antar studi tidak dapat dilakukan.

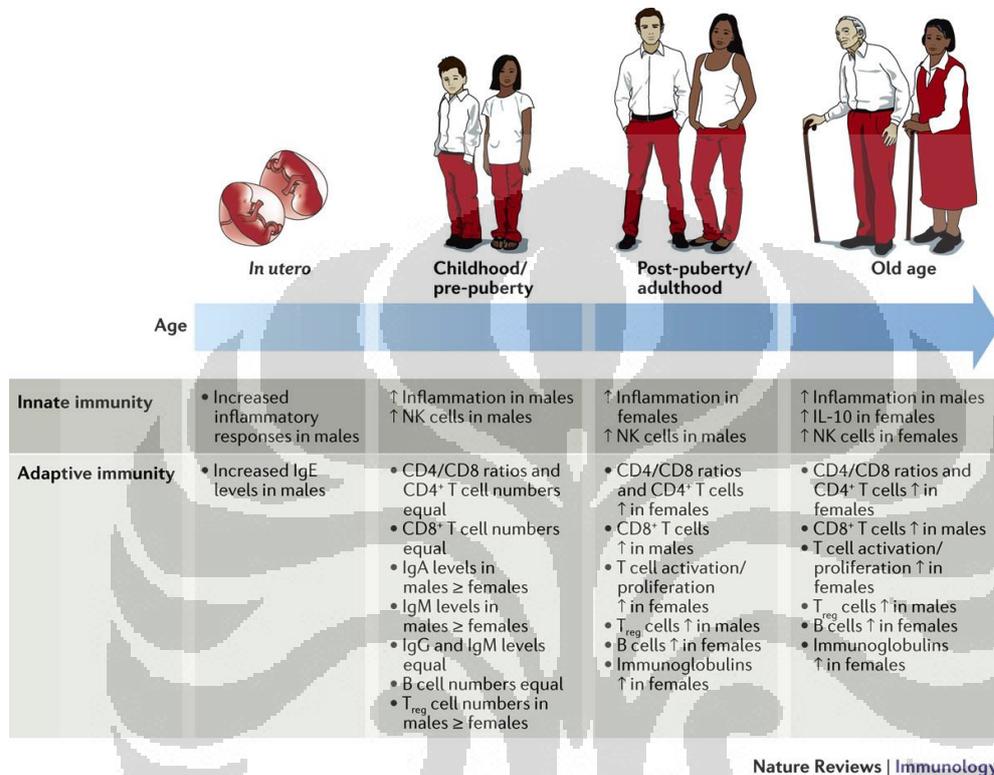
Nefritis Henoch-Schonlien terjadi dalam beberapa hari sampai 1 bulan setelah onset gejala sistemik, walaupun dapat terjadi hingga 6 bulan setelah onset. Studi prospektif oleh Jauhola dkk³³, menunjukkan nefritis terjadi rata-rata 14 hari setelah onset (kisaran 0-101 hari). Tiga puluh enam dari 223 anak dengan PHS (16%) mengalami hematuria atau proteinuria saat didiagnosis PHS. Pada sebagian besar NHS (87%), nefritis terjadi dalam kurun waktu 1 bulan onset, berkurang setelah 1 dan 2 bulan onset, berturut-turut adalah 14% dan 2%. Telaah sistematis oleh Narchi dkk.³² menunjukkan proporsi kumulatif pasien PHS berkembang menjadi NHS dalam waktu 1 bulan sebanyak 84%, 2 bulan sebanyak 90%, dan 6 bulan sebanyak 97%. Berdasarkan data tersebut, pemantauan pada pasien PHS sebaiknya dilakukan minimal selama 6 bulan untuk mendeteksi adanya keterlibatan ginjal dalam perjalanan penyakitnya.³²

Sebuah studi telaah sistematis yang mengikuti pasien mulai dari 6 minggu hingga 36 tahun menunjukkan pada 34,1% pasien PHS terdapat proteinuria dengan atau tanpa hematuria; 85% terjadi pada 4 minggu pertama, 91% dalam 6 minggu dan 97% terjadi dalam 6 bulan.³² Pada penelitian ini didapatkan terjadinya gangguan ginjal terjadi.

Salah satu faktor risiko terjadinya nefritis adalah usia onset terjadinya PHS. Rata-rata usia onset terjadinya PHS adalah $6,3 \pm 2,4$ tahun. Pasien dengan gangguan ginjal memiliki onset usia yang lebih tua dibandingkan tanpa gangguan ginjal ($6,7 \pm 2,4$ tahun versus $5,9 \pm 2,4$ tahun).¹³ Hal serupa juga didapatkan pada penelitian oleh Ji Shin dkk.¹⁴ bahwa usia onset PHS dengan nefritis dibandingkan tanpa nefritis lebih tua ($8,2 \pm 3,1$ tahun versus $6,7 \pm 2,6$ tahun).¹⁴ Pada penelitian lain, didapatkan bahwa usia onset PHS lebih dari 7 tahun merupakan salah satu faktor risiko signifikan terjadinya gangguan ginjal dengan menggunakan analisis univariat.¹²

Purpura Henoch-Schonlein merupakan kelainan yang terjadi akibat kompleks imun IgA. Respon imun yang muncul pada suatu individu berbeda berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia. Hal ini yang menjelaskan adanya predisposisi usia dan jenis kelamin pada penyakit-penyakit yang diperantarai oleh sistem imun. Wanita pre-pubertal dan post-pubertal memiliki respons imun yang berbeda yang dipengaruhi oleh hormonal.

Jenis kelamin juga memiliki peran pada perkembangan respons imun. Pada usia anak-anak, reaksi inflamasi yang diperantarai sitokin pro-inflamasi pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan.³⁵ (Gambar 2.2). Kondisi ini yang mendasari PHS lebih banyak terjadi pada anak laki-laki



Gambar 2.2. Perbedaan sistem imun berdasarkan kelompok usia dan jenis kelamin³⁵

Terdapat beberapa penelitian lain yang mengamati faktor risiko NHS pada pasien dengan PHS. Pada analisis univariat oleh Sano dkk.¹³ menyatakan bahwa usia onset di bawah 4 tahun, nyeri abdomen berat dengan perdarahan saluran cerna, purpura persisten lebih dari 1 bulan aktivitas faktor koagulasi < 80% dan pengobatan dengan konsentrat faktor XIII berhubungan dengan terjadinya gangguan ginjal.¹³

Pada suatu studi meta-analisis oleh Chan dkk.³⁶ terdapat hubungan antara manifestasi kulit abnormal dengan terjadinya NHS. Risiko tersebut meningkat 1,22 – 13,25 kali lipat pada purpura persisten dan meningkat hingga 2,7 – 11 kali lipat pada purpura rekuren. Mekanisme yang mendasari kemungkinan yaitu inflamasi pembuluh darah kecil secara persisten dan deposit kompleks imun yang menginduksi reaksi inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan jaringan ginjal.³⁶

Universitas Indonesia

Penelitian yang dilakukan oleh Kaku dkk.¹² di Departemen Nefrologi, *Fukuoka Children's Hospital* mengemukakan pada analisis univariat didapatkan onset usia lebih dari 7 tahun ($P=0,025$), purpura persisten lebih dari 1 bulan ($P=0,0001$) dan penurunan faktor XIII ($P=0,035$) secara signifikan meningkatkan risiko progresivitas kelainan ginjal. Analisis multivariat pada penelitian yang sama menunjukkan bahwa nyeri abdomen hebat, purpura persisten, dan penurunan faktor XIII merupakan faktor risiko independen terjadinya gangguan ginjal secara signifikan dengan rasio hazard 3,26; 11,53; 2,27. Tatalaksana memiliki rasio hazard 0,36 ($P=0,037$) dan secara independen menurunkan risiko terjadinya gangguan ginjal.¹² Sebuah studi prospektif dari Mollica dkk.³⁷ menyebutkan bahwa dari penggunaan kortikosteroid efektif mencegah terjadinya NHS walaupun tidak diketahui tidak memperpendek durasi fase akut. Steroid secara umum menekan respons imun dengan menekan sintesis immunoglobulin secara langsung maupun dengan mengubah distribusi subpopulasi limfosit sehingga produksi immunoglobulin berkurang serta pembentukan kompleks imun terganggu.³⁷ Berbeda dengan temuan ini, Saulsbury dkk.⁸ menyatakan bahwa terapi kortikosteroid tidak mencegah terjadinya NHS.

Sebuah studi meta-analisis pada 13 studi menemukan beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan keterlibatan ginjal pada pasien dengan PHS, yaitu usia > 10 tahun (OR 3,13; 95%CI 1,39-7,07), jenis kelamin laki-laki (OR 1,36; 95%CI 1,07-1,74), nyeri abdomen (OR 1,94; 95%CI 1,24-3,04), perdarahan saluran cerna (OR 1,86; 95%CI 1,30-2,65), angina saluran cerna berat (OR 3,38; 95%CI 1,17-9,80), purpura persisten (OR 4,03; 95%CI 1,22-13,25), purpura relaps (OR 4,7; 95%CI 2,42-9,14), leukosit > $15 \times 10^9/L$ (OR 2,42; 95%CI 1,39-4,22), trombosit > $500 \times 10^9/L$ (OR 2,98; 95%CI 1,22-7,25), peningkatan antistreptolisin O (OR 2,17; 95%CI 1,29-3,64), dan penurunan komplemen C3 (OR 3,13; 95%CI 1,62-6,05).³⁶

Penelitian prospektif oleh Jauhola dkk.³³ pada 223 anak dengan PHS mengungkapkan NHS terjadi pada 46% anak (14% hematuria, 9% proteinuria, 50% proteinuria dan hematuria, 20% nefrotik proteinuria, dan 1% sindrom nefrotik-nefritik). Nefritis rata-rata terjadi dalam 14 hari sejak awal onset penyakit dengan mayoritas dalam 1 bulan. Faktor risiko terjadi nefritis adalah usia onset lebih dari 8 tahun (OR 2,7, $p=0,002$, 95%CI 1,4-5,1), nyeri abdomen (OR 2,1, $p=0,017$, 95%CI 1,1-3,7), dan PHS rekurens

(OR 3,1, p=002, 95%CI 1,5-6,3). Pasien dengan 2 faktor risiko 63% menjadi menderita nefritis; 3 faktor risiko 87% menderita nefritis.³³

2.7. Pemeriksaan Penunjang

Saat ini tidak ada pemeriksaan penunjang yang spesifik untuk PHS. Pemeriksaan darah perifer lengkap pada umumnya normal tanpa trombositopenia dan kadang ditemukan leukositosis. Kadar IgA serum meningkat pada lebih dari setengah anak dengan PHS, namun peningkatan kadar serum IgA tidak menunjukkan derajat beratnya penyakit. Pemeriksaan laboratorium lainnya berguna untuk menyingkirkan diagnosis banding lainnya, misalnya kadar *antinuclear antibody* serum, kadar komplemen C3 dan C4 normal digunakan untuk membedakan PHS dengan vaskulitis lainnya misalnya lupus eritematosus sistemik.³

Oleh karena nefritis merupakan penyebab morbiditas pada PHS, pemeriksaan urinalisis untuk analisis rasio protein-kreatinin urin (jika terdapat protein pada urin) diperlukan minimal dalam 6 bulan setelah terdiagnosis PHS.³

2.8. Tata Laksana

Tujuan dari pengobatan PHS adalah memperbaiki gejala klinis, mengurangi risiko morbiditas jangka pendek (misalnya nyeri abdomen berat hingga membutuhkan tindakan pembedahan) serta mencegah terjadinya insufisiensi ginjal kronik.¹⁶

Purpura Henoch-Schönlein merupakan penyakit yang akan sembuh dengan sendiri pada 94% anak sehingga terapi yang dianjurkan hanya terapi suportif. Asetaminofen atau obat anti inflamasi non-steroid digunakan untuk mengurangi nyeri pada artritis, namun harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan gangguan saluran cerna dan gangguan ginjal. Istirahat dan elevasi tungkai pada fase aktif dapat membantu mencegah purpura.³⁰

Pada PHS, terjadi infiltrasi leukosit pada dinding pembuluh darah bersama deposisi IgA. Terapi dini kortikosteroid dikatakan efektif untuk mengurangi gejala akut dan mencegah terjadinya penyakit ginjal. Kortikosteroid, diberikan pada 3 bulan pertama onset akut PHS, diindikasikan pada PHS dengan gangguan saluran cerna berat (nyeri

abdomen berat dan/atau perdarahan saluran cerna), orkitis atau nefritis (sindrom nefrotik dan/atau insufisiensi renal).³¹

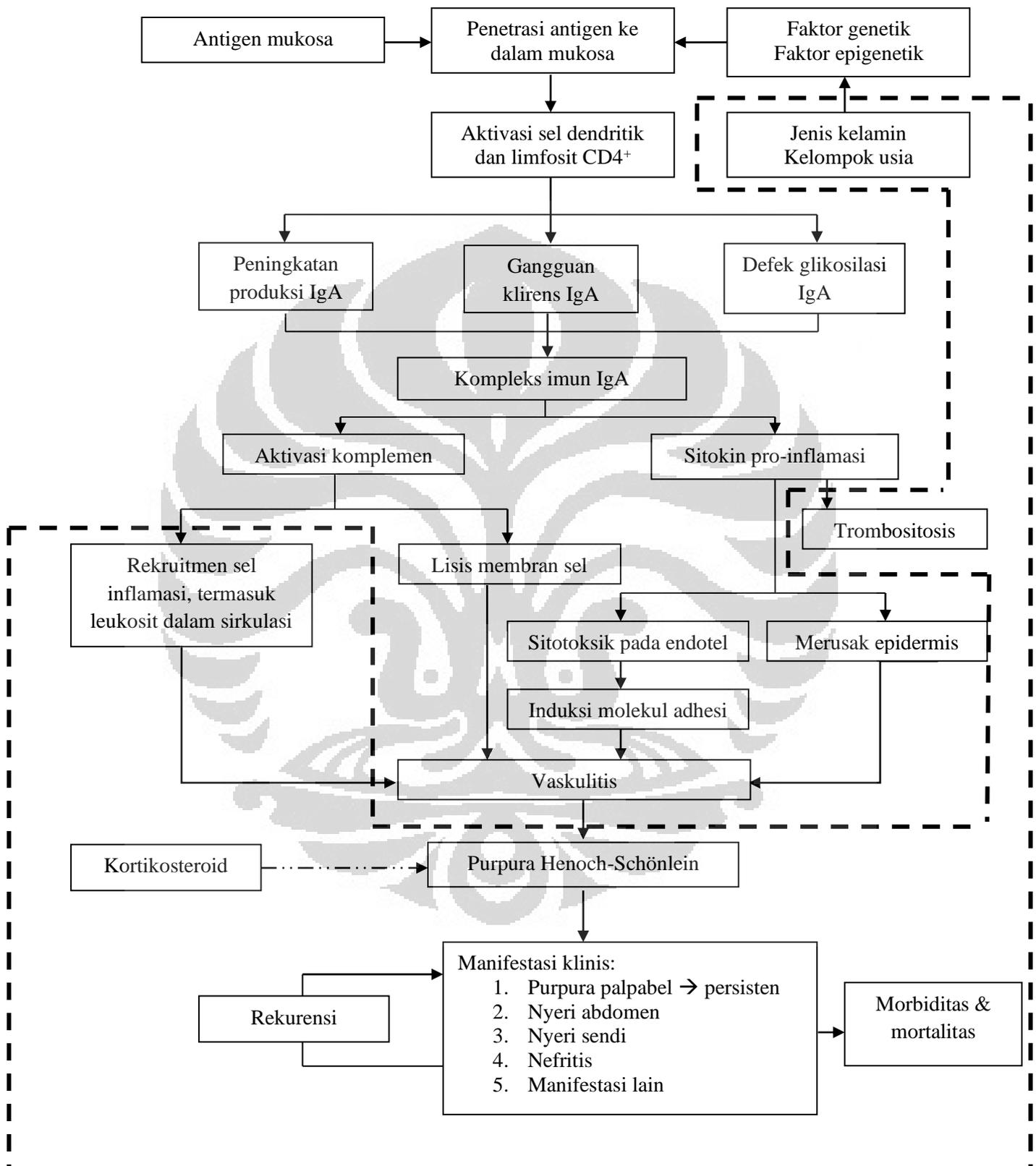
Terapi steroid digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal atau gejala ekstrarenal yang berat. Prednison oral 1-2 mg/kg berat badan per hari selama 2 minggu dianjurkan pada nyeri abdomen atau nyeri sendi berat, serta mempercepat resolusi penyakit pada anak.³⁰ Pada penelitian oleh Jahoula dkk.³⁸ didapatkan bahwa pemberian terapi prednison dini tidak memengaruhi luaran jangka panjang dan tidak disarankan untuk digunakan secara rutin.³⁸ Tiga puluh persen anak yang sembuh dari PHS mengalami rekuren minimal 7 tahun setelah fase akut.²²

Purpura Henoch-Schönlein ditandai dengan adanya infiltrasi leukosit dan deposisi IgA pada pembuluh darah sehingga terjadi jejas pembuluh darah hingga nekrosis. Oleh karena kortikosteroid diketahui menghambat proses inflamasi, terapi dini menggunakan kortikosteroid diharapkan dapat memenuhi tujuan terapi PHS.¹⁶ Kortikosteroid seringkali digunakan pada terapi fase akut PHS, terutama jika ditemukan nyeri abdomen. Penggunaan kortikosteroid untuk mencegah terjadinya gangguan ginjal pada PHS masih merupakan kontroversi. Sebuah telaah sistematis oleh Narchi dkk.³² disimpulkan bahwa terapi kortikosteroid mengurangi risiko terjadinya kelainan ginjal persisten. Akan tetapi, pada 2 telaah sistematis lain tidak terbukti bahwa steroid mencegah kelainan ginjal pada pasien PHS.³⁹

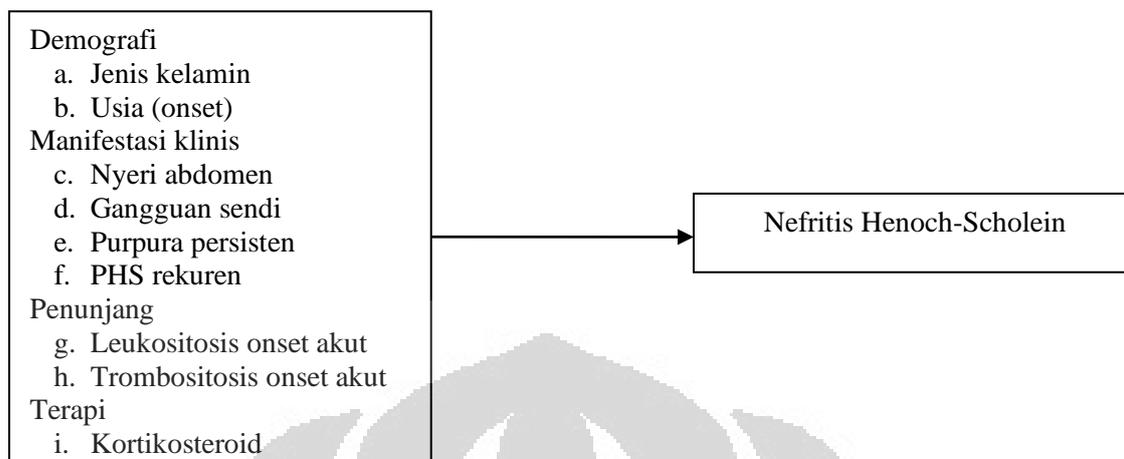
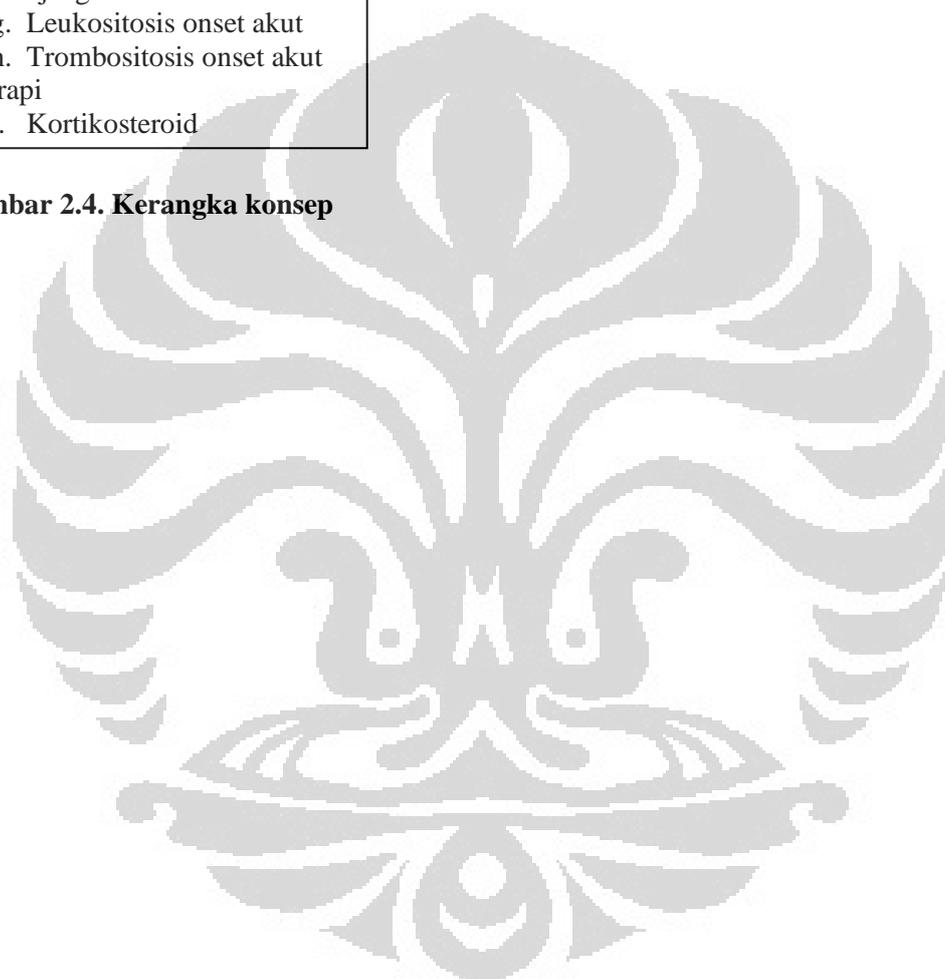
Terapi agresif direkomendasikan pada anak dengan gangguan ginjal berat. Tatalaksana pilihan antara lain steroid dosis tinggi, immunoglobulin intravena dosis tinggi, plasmaferesis, hingga transplantasi ginjal.³⁰

Berdasarkan pedoman oleh *The Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO), anak dengan nefritis PHS dengan proteinuria persisten, protein urin >0,5-1 g/dl per 1,73 m² harus diterapi dengan *Angiotensin Converting Enzyme inhibitors* (ACE-I) atau *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) selama 3-6 bulan.² Pada pasien yang tidak merespons terapi di atas, direkomendasikan pemberian kortikosteroid. Terapi yang lebih agresif, termasuk *methylprednison pulse* ditambahkan.

KERANGKA TEORI



Gambar 2.3. Kerangka teori

KERANGKA KONSEP**Gambar 2.4. Kerangka konsep**

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain penelitian

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah studi kohort retrospektif.

3.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dengan menggunakan rekam medis pasien dari ruang rawat inap anak RSCM, poliklinik alergi imunologi dan poliklinik nefrologi anak RSCM Kiara. Rekam medis dilihat sejak awal pasien datang ke RSCM, minimal 3 bulan kunjungan ke RSCM kecuali pada pasien yang telah mengalami NHS sebelum 3 bulan dari onset awal PHS.

3.3. Populasi penelitian

Populasi target adalah pasien anak dengan PHS di Jakarta

Populasi terjangkau adalah pasien anak PHS yang dirawat di ruang rawat inap anak RSCM, rawat jalan ke poliklinik alergi-imunologi dan poliklinik nefrologi anak RSCM Kiara.

3.4. Kriteria penelitian

3.4.1. Kriteria inklusi

- a. Anak usia 1 bulan-18 tahun
- b. Terdiagnosis PHS berdasarkan kriteria oleh EULAR/PRES/PRINTO 2008: purpura atau petekiae dominan pada ekstremitas bawah ditambah minimal satu dari empat kriteria yaitu nyeri abdomen, kelainan histopatologi, artritis/artralgia, dan nefritis.⁵

3.4.2. Kriteria eksklusi

Pasien yang sudah mengalami nefritis pada saat awal kontrol ke RSCM yang tidak bisa ditelusuri riwayat perjalanan penyakit dari awal.

3.5. Estimasi besar sampel

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor risiko terjadinya NHS pada anak PHS. Jumlah faktor yang dianalisis pada penelitian adalah 9 faktor. Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan *rule of thumbs*:

$$n = (5-10) \times f$$

Keterangan:

f : jumlah faktor yang akan diamati

Jadi besar sampel yang akan digunakan pada penelitian ini adalah:

$$n = (5-10) \times 9 = 45 - 90$$

Salah satu tujuan umum pada penelitian ini adalah untuk mengetahui insidens gangguan ginjal pada anak dengan PHS. Besar sampel dihitung dengan rumus:

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan:

Z α : nilai standar α . Ditentukan $\alpha=5\%$, maka Z $\alpha=1,96$

P : proporsi gangguan ginjal pada PHS sesuai penelitian sebelumnya, P=0,49

Q : 1-P = 1-0,49 = 0,51

d : presisi, ditentukan 0,1

Jadi besar sampel pasien PHS untuk menentukan angka kejadian NHS yang akan digunakan pada penelitian ini adalah:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,49 \times 0,51}{0,1^2} = 95$$

Besar sampel variabel independen dihitung untuk uji hipotesis terhadap 2 proporsi dua kelompok. Perhitungan akan dihitung berdasarkan prevalensi masing-masing faktor terhadap terjadinya NHS:

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z\alpha \sqrt{2PQ} + Z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Tabel 3.1 Besar sampel masing- masing variabel independen

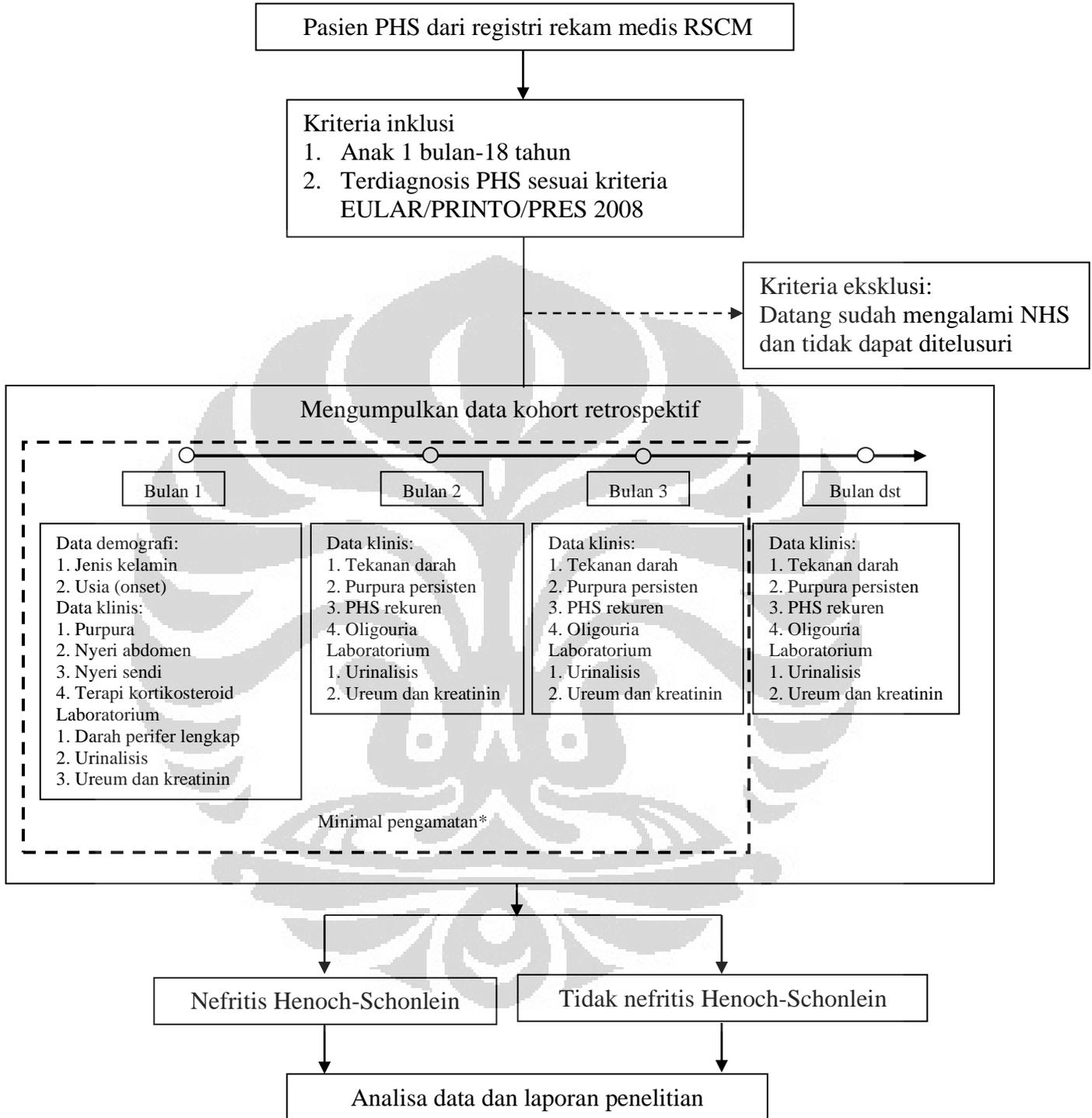
Variabel independen	P1	P2	1- β	n1=n2	2n
Jenis kelamin	0.71	0.46	80%	47	96
Nyeri abdomen	0.80	0.55	80%	54	108
Gangguan sendi	0.95	0.70	80%	35	70
Purpura persisten	0.86	0.61	80%	47	94
PHS rekuren	0.79	0.54	80%	54	108
Leukositosis	0.97	0.82	80%	47	96
Trombositosis	0.93	0.68	80%	39	78
Terapi kortikosteroid	0.80	0.55	80%	54	108

Berdasarkan perhitungan besar sampel di atas dilakukan pengambilan sampel dengan jumlah sampel terbanyak yaitu 108 subyek

3.6. Metode pengambilan sampel

Subyek penelitian diambil secara kohort retrospektif, dengan melihat rekam medis semua pasien yang terdiagnosis PHS dalam rentang waktu 9 tahun, yaitu 1 Januari 2011 – 31 Desember 2019. Semua subyek yang terdiagnosis PHS sesuai kriteria EULAR/PRINTO/PRES 2008 diikutsertakan dalam penelitian. Pasien yang datang telah dengan NHS dan tidak dapat ditelusuri riwayat awal PHS dieksklusi. Rekam medis subyek diikuti selama minimal 3 bulan kontrol kecuali jika subyek telah mengalami PHS sebelum 3 bulan.

3.7. Alur penelitian



* Pengecualian untuk pasien yang terdiagnosis NHS dalam kurun waktu kurang dari 3 bulan sejak terdiagnosis PHS

Gambar 3.1 Alur penelitian

Data rekam medis diambil secara retrospektif dalam periode 9 tahun (1 Januari 2011- 31 Desember 2019), pasien anak usia 0-18 tahun yang didiagnosis PHS sesuai dengan kriteria yang ditentukan oleh EULAR/PRES/PRINTO.⁵ Data yang diambil meliputi data demografis, manifestasi klinis, laboratorium dan terapi PHS (penggunaan kortikosteroid).

Semua pasien yang terdiagnosis PHS diikuti rekam medisnya selama minimal 3 bulan, dilakukan pencatatan variabel demografis (jenis kelamin dan usia onset), gambaran klinis (derajat nyeri abdomen, keterlibatan sendi, purpura persisten, purpura rekuren), pemeriksaan penunjang (leukositosis dan trombositosis), serta penggunaan kortikosteroid. Setiap bulan diamati klinis tekanan darah, purpura, produksi urin, serta pemeriksaan laboratorium urinalisis dan ureum/kreatinin darah.

3.8. Identifikasi variabel

Identifikasi variabel untuk penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variable bebas. Dalam penelitian ini adalah nefritis Henoch-Schonlein.
2. Variabel bebas adalah variabel yang secara langsung berhubungan dengan hipotesis yang dinilai pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Dalam ini adalah jenis kelamin, onset penyakit, purpura persisten, purpura rekuren, derajat nyeri abdomen, derajat nyeri arthritis/artralgia, leukositosis, trombositosis serta terapi kortikosteroid

3.9. Definisi operasional

a. Usia

Usia dalam tahun dihitung sejak tanggal lahir hingga saat anak dilakukan pemeriksaan. Usia yang lebih dari 6 bulan dibulatkan ke atas, sedangkan di bawah 6 bulan dibulatkan ke bawah.

b. Purpura Henoch-Schönlein

Diagnosis PHS ditegakkan berdasarkan kriteria yang diajukan EULAR/PRINTO/PRES 2008.⁵

c. Fase akut

Fase akut adalah 14 hari sejak klinis purpura pertama kali muncul

d. Nefritis Henoch-Schonlein

Kriteria nefritis Henoch-Schonlein terdiri atas:

Tabel 3.2 Kriteria nefritis Henoch-Schonlein.^{33, 31, 32}

Gejala renal	Kriteria
(1). Hematuria	≥ 5 sel darah merah per lapang pandang besar atau disptik positif (+)
(2). Proteinuria	Protein urin 4-40 mg/m ² LPB/jam, albumin urin >30 mg/l atau disptik positif (+).
(3). Hematuria dan proteinuria	Sesuai kriteria di atas
(4). <i>Nephrotic range proteinuria</i>	Proteinuria masif (>40 mg/m ² LPB/jam atau 50 mg/kg.hari atau rasio protein/kreatinin urin sewaktu > 2 mg/mg atau dipstick $\geq 2+$) dengan atau tanpa hipoalbuminemia (albumin darah < 2,5 g/dl), edema dan dapat disertai hiperkolesterolemia (>200 mg/dl)
(5). Sindrom nefrotik-nefritik	> 200 sel darah merah/lapang pandang dan protein urin 24 jam >40 mg/m ² /jam dan minimal 2 kelainan berikut: oligouria, hipertensi, disfungsi renal (LFG <60 ml/min/1,73 m ²)

*Nefritis Henoch-Schonlein jika salah satu poin di atas positif.

e. Usia onset pertama PHS

Usia onset penyakit adalah usia saat pertama kali muncul keluhan purpura.

f. Kategori usia onset penyakit

Pembagian kategori usia didasarkan *klasifikasi Medline MeSH term category* yaitu *infant* (1-23 bulan), anak pra-sekolah (2-5 tahun), anak (6-12 tahun) dan remaja (13-18 tahun).⁴⁰

g. Purpura persisten

Purpura persisten merupakan purpura lebih dari 1 bulan.¹³

h. Purpura Henoch-Schönlein rekuren

Purpura Henoch-Schönlein yang muncul kembali setelah minimal 1 bulan tanpa gejala.³³

i. Arthritis

Arthritis didefinisikan sebagai pembengkakan pada persendian atau nyeri pada jaringan lunak periartikular. Dinyatakan arthritis berat jika pasien tidak bisa berjalan selama terdapat manifestasi arthritis.¹³

j. Gejala gastrointestinal

Gejala gastrointestinal dapat berupa nyeri kolik difus, muntah hingga perdarahan saluran cerna. Nyeri perut dikatakan ringan jika nyeri menghilang dengan pemberian parasetamol. Nyeri perut dikatakan berat jika nyeri perut menyebabkan kesulitan makan dan atau terdapat perdarahan saluran cerna.^{31,13}

k. Leukositosis pada onset akut

Data leukosit diambil pada onset awal terjadinya PHS. Leukositosis adalah peningkatan kadar leukosit dibandingkan nilai normal sesuai usia yang digunakan pada laboratorium RSCM.⁴¹ Berikut nilai normal leukosit berdasarkan usia.

Tabel 3.3 Nilai leukosit darah normal berdasarkan usia.

Usia	Nilai normal leukosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
1-23 bulan	6-14
2-9 tahun	4-12
10-17 tahun	4-10,5

l. Trombositosis pada onset akut

Data trombosit diambil pada onset akut PHS. Trombositosis adalah peningkatan kadar trombosit dibandingkan nilai normal pada laboratorium RSCM.⁴¹ Nilai normal trombosit adalah $150-400 \times 10^3/\mu\text{L}$.

m. Terapi kortikosteroid

Terapi kortikosteroid untuk pasien PHS diberikan 3 bulan pertama onset PHS.³¹

3.10. Analisis data

Analisis dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 11.0 (SPSS Inc, USA). Analisis statistik deskriptif kategorik disajikan dalam frekuensi dan persentase. Evaluasi faktor potensial

keterlibatan ginjal menggunakan analisis univariat dan multivariate. Analisis univariat menggunakan *Fischer's exact test* dan *chi-square test* dalam membandingkan data demografis, gambaran klinis, penunjang dan penggunaan kortikosteroid pada kedua grup. Analisis multivariat menggunakan regresi logistik. Batas kemaknaan adalah apabila $p \leq 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

3.11. Kaji etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan oleh komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI – RSCM) dengan nomor: KET-818a/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019.

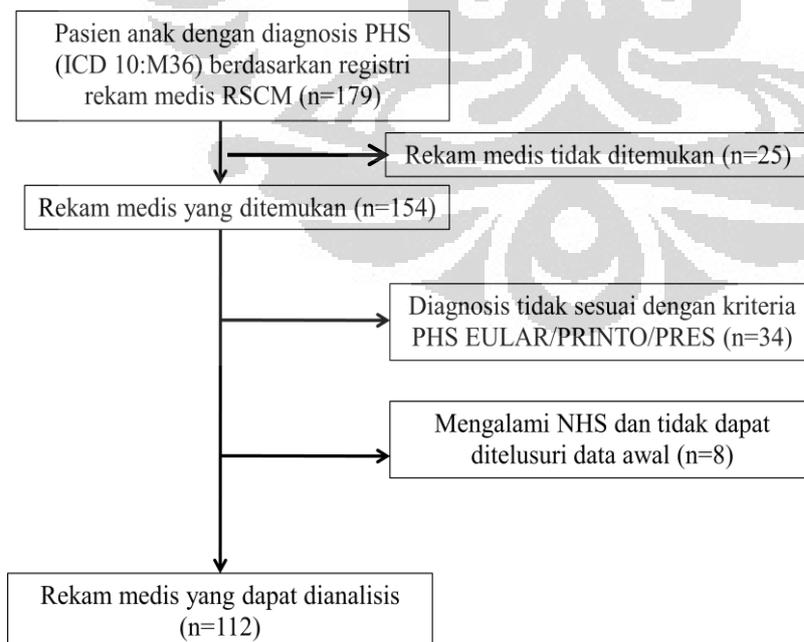


BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1. Rekrutmen subyek penelitian

Data penelitian diambil dari rekam medis pasien anak RSCM sejak 1 Januari 2011 hingga 31 Desember 2019 dengan diagnosis PHS. Waktu pengambilan data adalah November 2019-Januari 2020. Peneliti mendapatkan 179 subyek dengan diagnosis PHS melalui penelusuran registri RSCM berdasarkan ICD10:M36. Dalam pencarian rekam medis, sebanyak 25 rekam medis tidak ditemukan (hilang). Dari 154 rekam medis yang ditemukan, dilakukan penelusuran data dan didapatkan 34 subyek terdiagnosis penyakit lain atau tidak sesuai dengan kriteria diagnosis pada penelitian ini. Diagnosis dari 34 subyek yang tidak masuk kriteria inklusi adalah *immune thrombocytopenic purpura* (ITP) 14 subyek, *systemic lupus erythematosus* (SLE) 5 subyek, keganasan 8 subyek, sindrom nefrotik 3 subyek, imunodefisiensi 2 subyek, dan hipersplenisme idiopatik 1 subyek. Dua belas subyek datang dengan kondisi telah mengalami NHS dan hanya 4 subyek yang dapat ditelusuri ulang riwayat awal perjalanan penyakit dan pemeriksaan laboratorium awal. Jumlah subyek penelitian akhir yang dianalisis pada penelitian ini adalah 112 subyek.



Gambar 4.1 Rekrutmen subyek penelitian

4.2. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik pasien dengan PHS pada penelitian ini adalah sebagai berikut

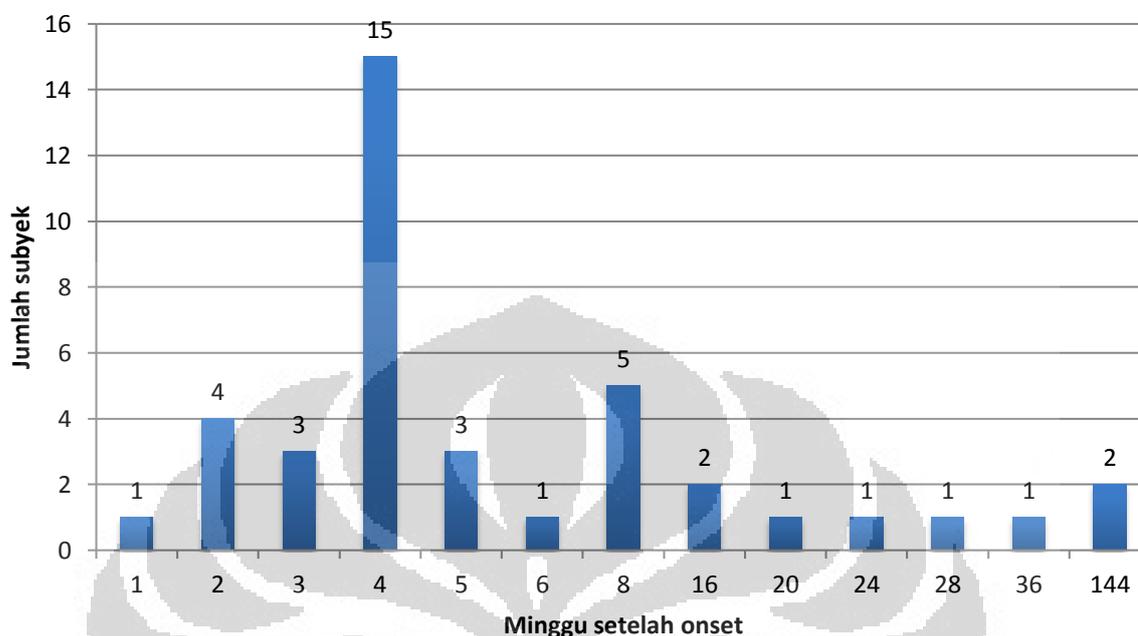
Tabel 4.1 Karakteristik subyek penelitian (n=112)

Karakteristik subyek	Jumlah (n) (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	58 (51,8)
Perempuan	54 (48,2)
Usia onset penyakit	
0-2 tahun	0 (0)
>2 tahun-5 tahun	15 (13,4)
>6 tahun-12 tahun	75 (67)
>13 tahun-18 tahun	22 (19,6)
Rerata usia	113 ± 46 (bulan)
Rerata usia nefritis	114 ± 46 (bulan)
Rerata usia tanpa nefritis	112 ± 46 (bulan)
Purpura persisten	61 (58,9)
PHS rekuren	34 (30,4)
Nyeri abdomen	87 (77,7)
Nyeri abdomen berat	48 (42,9)
Nyeri abdomen ringan-sedang	40 (35,7)
Artritis	72 (64,3)
Artritis berat	26 (23,2)
Artritis ringan-sedang	46 (41,1)
Nefritis Henoch-Schonlein	40 (35,7)
Hematuria	5 (12,5)
Proteinuria	1 (2,5)
Hematuria dan proteinuria	24 (60)
<i>Nephrotic-range proteinuria</i>	2 (5)
Sindrom nefrotik-nefritik	8 (20)
Leukositosis onset akut (n=93)	51 (45,5)
Trombositosis onset akut (n=92)	47 (42)
Mendapat terapi kortikosteroid	101 (90,2)

Sebanyak 101 subyek (90,2%) mendapat terapi kortikosteroid berupa metilprednisolon 77 subyek (76,2%), prednison 21 subyek (20,7%), deksametason 2 subyek (1,9%) dan triamsinolon 1 subyek (0,01%). Sebanyak 48 subyek (47,5%) diberikan dengan indikasi nyeri abdomen berat dan 24 subyek (23,7%) pada artritis berat. Sembilan subyek (8,9%) mengalami nyeri abdomen berat dan artritis berat.

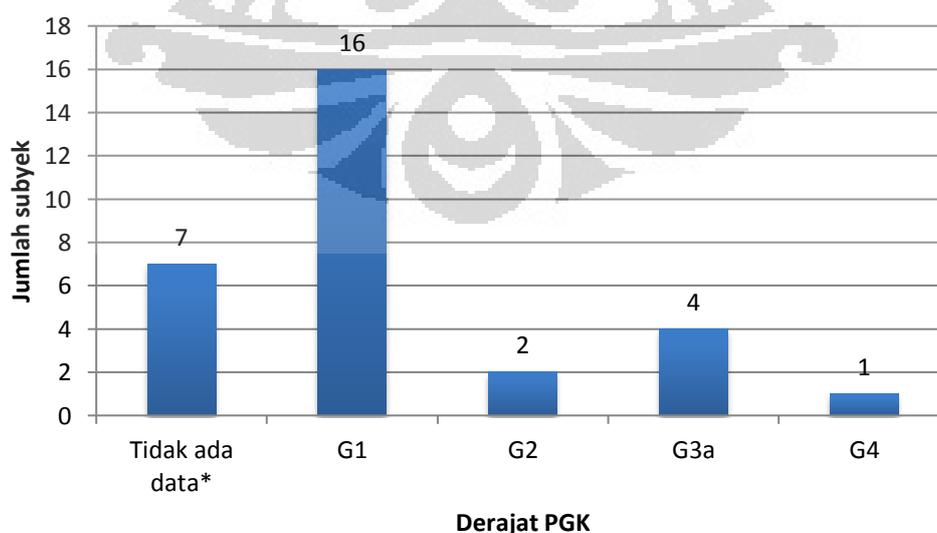
Dari 40 subyek yang mengalami NHS, mulai terjadi gangguan 1-144 minggu (0-36 bulan) setelah onset pertama terjadinya PHS, dengan rata-rata pada minggu ke 14 (3 bulan 2 minggu). Secara kumulatif, nefritis telah terjadi pada 23 sampel (57,5%) dalam

4 minggu pertama setelah onset awal. Kemudian berturut-turut kumulatif pada bulan kedua, keempat dan keenam adalah 80%, 85% dan 90%. (Gambar 4.2).



Gambar 4.2 Waktu terjadinya nefritis sejak onset pertama PHS

Sebanyak 30 (75%) dari 40 subyek yang mengalami nefritis, berkembang menjadi PGK sesuai kriteria oleh *kidney disease improving global outcomes* (KDIGO) 2012 yaitu abnormalitas struktur dan atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan dan memiliki implikasi pada kesehatan.⁴² Derajat PGK mulai dari G1 (LFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²), G2 (LFG 60-89 ml/min/1,73 m²), G3a (LFG 45-59 ml/min/1,73 m²) hingga G4 (LFG 15-29 ml/min/1,73 m²) (Gambar 4.3).



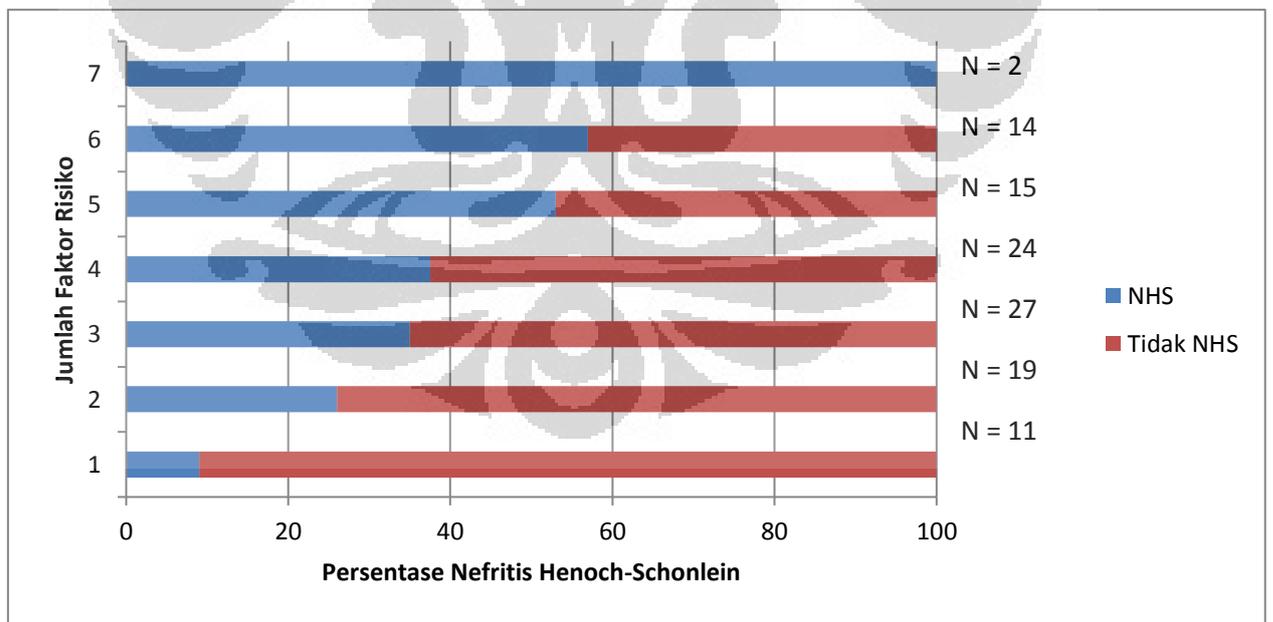
Gambar 4.3 Subyek yang mengalami PGK

*Tidak didapatkan data ureum dan kreatinin darah

Tabel 4.2. Detail penggunaan kortikosteroid

Jenis kortikosteroid	n	NHS (n/%)	Rentang dosis (mg/kgBB/hari)	Lama pemberian (minggu)	Indikasi (n)
Metilprednisolon	77	29 (37,6)	0,2-3	2-32	1. Nyeri perut ringan-sedang (5) 2. Nyeri perut hebat (11) 3. Perdarahan saluran cerna (3) 4. Nyeri sendi ringan-sedang (4) 5. Nyeri sendi berat (5) 6. Purpura (46) 7. Edema anasarka (1) 8. Lain-lain: (2)
Prednison	21	7 (22,3)	0,5-2	1-64	1. Nyeri perut ringan sedang (2) 2. Nyeri perut hebat (1) 3. Perdarahan saluran cerna (1) 4. Nyeri sendi ringan-sedang (2) 5. Purpura (15)
Deksametason	2	1 (50)	1-2	2-24	Purpura (2)
Triamsinolon	1	0 (0)	0,5	4	Purpura

Jumlah faktor risiko berbanding lurus dengan banyaknya subyek yang mengalami NHS. Sebanyak 100% subyek yang memiliki 7 faktor risiko mengalami NHS, sedangkan hanya 9% subyek yang memiliki 1 faktor risiko yang mengalami NHS (Gambar 4.4)



Gambar 4.4 Persentase terjadinya NHS pada subyek dengan 1-7 faktor risiko

4.3. Analisis univariat faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS

Pada analisis univariat, didapatkan dua faktor yang secara statistik bermakna yaitu purpura persisten dan leukositosis. Oleh karena sebaran usia onset tidak merata, dilakukan analisis ulang menggunakan usia median. Median usia onset pada penelitian ini adalah 111 bulan (9 tahun 3 bulan) sehingga dilakukan analisis hubungan pada usia <9 tahun dan ≥ 9 tahun terhadap nefritis pada anak PHS. Semua hasil univariat yang memiliki nilai $p < 0,25$ akan dimasukkan dalam analisis multivariat

Tabel 4.3 Analisis univariat faktor risiko nefritis pada anak dengan PHS

Variabel	NHS		RR (IK 95%)	P
	Ya	Tidak		
Jenis kelamin, n (%)				
Laki-laki	21 (36,2)	37 (63,8)	1,046 (0,482-2,267)	0,910
Perempuan	19 (35,2)	35 (64,8)		
Usia onset, (%)				
≥ 9 tahun	20 (42,6)	27 (57,4)	1,667 (0,762-3,644)	0,119 [□]
< 9 tahun	20 (30,8)	45 (69,2)		
Derajat nyeri abdomen, (%)				
Berat	19 (44,1)	24 (55,8)	1,571 (0,774-3,219)	0,259
Ringan-sedang	14 (31,8)	30 (68,2)		
Tidak	7 (28,0)	18 (72,0)		
Derajat nyeri sendi, n (%)				
Berat	11 (42,3)	15 (57,7)	1,441 (0,588-3,536)	0,423
Ringan-sedang	15 (32,6)	31 (67,4)		
Tidak	14 (35)	26 (65)	Pembandingan	0,404
Purpura persisten				
Ada	29 (45,3)	32 (54,7)	3,295 (1,429-7,598)	0,004[□]
Tidak	11 (22,9)	40 (77,1)		
PHS rekuren				
Ada	16 (47,1)	18 (52,9)	2,0 (0,874-4,575)	0,098 [□]
Tidak	24 (30,8)	54 (69,2)		
Leukositosis onset akut				
Ada	25 (49)	26 (51)	2,404 (1,011-5,714)	0,045[□]
Tidak	12 (28,6)	30 (71,4)		
Trombositosis onset akut				
Ada	20 (42,6)	27 (57,4)	1,343 (0,579-3,112)	0,492
Tidak	16 (35,6)	29 (64,4)		
Terapi kortikosteroid				
Tidak	3 (27,3)	8 (72,7)	1,542 (0,385-6,173)	0,743*
Ada	37 (36,6)	64 (63,4)		

Uji Chi Square; * Uji Fisher Exact, [□] $P < 0,25$ diikutsertakan pada analisis multivariat

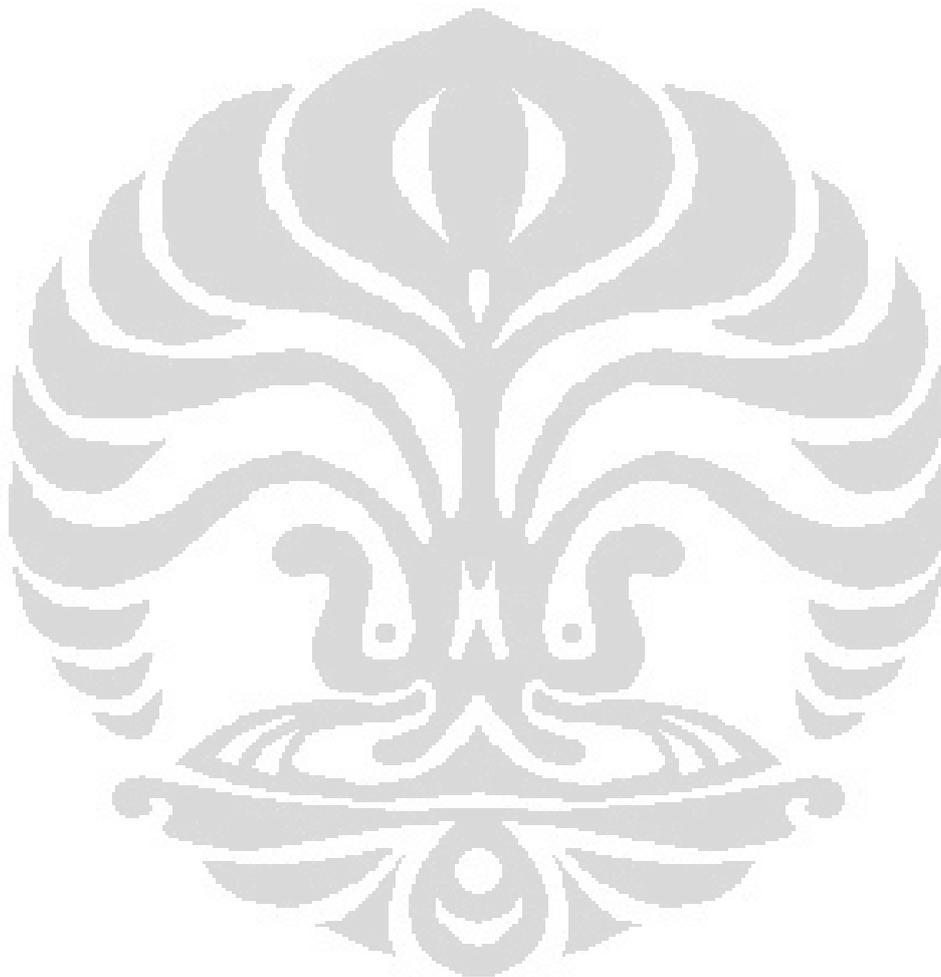
4.4. Analisis multivariat faktor risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS

Variabel-variabel yang memiliki $p < 0,250$ pada analisis univariat dapat masuk ke dalam model awal multivariat regresi logistik, yaitu usia onset ≥ 9 tahun, PHS rekuren,

purpura resisten dan leukositosis. Pada hasil akhir didapatkan 2 faktor yang risiko terjadinya nefritis pada anak PHS yang bermakna secara statistik.

Tabel 4.4. Analisis multivariat faktor risiko nefritis pada anak dengan PHS

Variabel	OR (IK 95%)	P
Purpura persisten	3,306 (1,315-8,315)	0,011
Leukositosis	2,585 (1,047-6,385)	0,039



BAB 5

PEMBAHASAN

5.1. Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang melakukan analisis faktor risiko terjadinya nefritis pada anak PHS. Faktor yang diamati meliputi faktor demografi, gejala klinis, pemeriksaan penunjang dan terapi PHS. Data yang didapatkan dapat menjadi bahan masukan bagi klinisi untuk menentukan rencana evaluasi dan pengamatan pasien dengan PHS jika ditemukan faktor risiko nefritis. Selain itu, data dapat digunakan sebagai pertimbangan pengambilan keputusan penggunaan kortikosteroid pada pasien PHS.

Selain itu, kelebihan penelitian ini adalah penggunaan definisi operasional yang lebih jelas untuk setiap variabel sehingga tidak memberikan kerancuan dalam analisis data. Kriteria diagnosis PHS yang digunakan adalah EULAR/PRES/PRINTO 2008 yang memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 87%.

Keterbatasan penelitian ini adalah bersifat retrospektif yang mengandalkan data rekam medis sehingga data klinis sangat bergantung kelengkapan pemeriksa dalam menjelaskan detail klinis pasien. Selain itu, pengambilan sampel darah untuk kriteria laboratorium tidak dapat dilakukan pada waktu yang seragam. Pengambilan data laboratorium juga diambil hanya pada onset awal, tidak memperhitungkan keadaan pada saat rekurensi karena belum ada pedoman lengkap mengenai pemeriksaan penunjang pada anak PHS. Terdapat 19 sampel yang tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium pada onset awal ditambah 1 sampel yang tidak dilakukan pemeriksaan trombosit. Pengambilan data rekam medis ini dilakukan dengan pertimbangan jumlah kasus PHS yang tidak terlalu banyak.

5.2. Karakteristik Subyek Penelitian

Sebanyak 112 subyek penelitian ini diambil dari data rekam medis pasien anak di RSCM pada rentang waktu 9 tahun (Januari 2011 – Desember 2019) dengan diagnosis PHS yang ditegakkan sesuai kriteria EULAR/PRINTO/PRES 2008.⁵ Karakteristik subyek pada berbagai penelitian dapat sangat beragam karena belum ada keseragaman

dalam penegakkan diagnosis PHS. Beberapa penelitian masih menggunakan kriteria ACR 1990, ACR 1990 modifikasi, EULAR/PRINTO/PRES 2008, ataupun kriteria yang disepakati oleh peneliti sendiri. Selain itu, definisi keterlibatan ginjal juga belum ada keseragaman.

Perbandingan pasien laki-laki dan perempuan pada penelitian ini adalah 1,1:1. Rasio anak laki-laki dan perempuan yang menderita PHS ditemukan bervariasi pada berbagai penelitian. Sebagian besar penelitian mendapatkan angka kejadian pada anak laki-laki lebih besar daripada anak perempuan (1,5-2 kali). Pada penelitian sebelumnya di RSCM pada tahun 2014 oleh Sugiarti dkk⁴ mengenai karakteristik PHS pada pasien anak di RSCM didapatkan rasio laki-laki dan perempuan adalah 1,2:1. Ghrahani dkk¹⁵ di RS Hasan Sadikin Bandung mendapatkan proporsi anak laki-laki juga lebih besar dari anak perempuan (1,8:1). Jenis kelamin mempengaruhi perkembangan respons imun pada manusia. Pada anak usia per-pubertal, respon inflamasi oleh sitokin inflamasi lebih tinggi pada anak laki-laki dibandingkan perempuan. Oleh karena itu, pasien PHS lebih banyak berjenis kelamin laki-laki daripada perempuan.

Pada penelitian ini, onset usia pertama kali PHS paling banyak pada rentang 6-12 tahun (67%) dengan rerata usia $9,4 \pm 3,6$ tahun. Rentang usia seluruh sampel pasien yang didapat pada penelitian ini adalah 2-17 tahun dan tidak didapatkan pasien usia di bawah 2 tahun (Tabel 4.1). Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian demografis sebelumnya di RSCM dengan puncak kejadian ada pada usia 6-9 tahun dengan rentang usia 2-16 tahun.⁴ Tidak didapatkan perbedaan jauh pada rentang usia dan usia puncak pada kedua penelitian tersebut. Epidemiologi vaskulitis berbeda-beda pada masing-masing tipe vaskulitis, dengan rentang usia yang berbeda. Purpura Henoch-Schonlein paling sering terjadi pada usia di bawah 10 tahun dengan puncak usia 6-10 tahun. Hal ini masih berhubungan dengan perbedaan respon imun yang dipengaruhi oleh perkembangan sistem imun dan faktor hormonal.³⁵

Rerata usia pasien PHS yang mengalami nefritis adalah 114 ± 46 bulan ($9,5 \pm 3,6$ tahun) dengan usia terkecil adalah 2 tahun 6 bulan dan usia tertinggi 16 tahun 6 bulan. Sedangkan yang tidak mengalami gangguan ginjal rerata usianya adalah 112 ± 46 bulan ($9,3 \pm 3,6$ tahun) dengan usia terkecil 2 tahun 5 bulan dan usia tertua 17 tahun (Tabel 4.1). Kelompok usia yang paling banyak mengalami NHS adalah pada kelompok 6-12

tahun (Gambar 4.1). Sebelumnya belum ada penelitian yang menggambarkan usia pasien NHS di RSCM. Ghrahani dkk¹⁵ di Bandung mendapatkan 93% pasien PHS dengan keterlibatan ginjal terjadi di atas usia 5 tahun dengan rentang tertinggi pada usia 11-15 tahun. Beberapa penelitian lain dilaporkan bahwa keterlibatan ginjal pada PHS paling banyak pada usia 4-10 tahun.^{33,12,13,37}

Purpura merupakan manifestasi utama pada pasien dengan PHS. Pada penelitian ini seluruh pasien memiliki gejala *palpable purpura*. dengan 61 subyek (58,9%) bermanifestasi sebagai purpura persisten. Angka kejadian purpura persisten pada penelitian ini berada dalam rentang yang angka kejadian purpura persisten pada penelitian lainnya, yaitu 22-62%.^{12-14,31,43}

Purpura Henoch-Schonlein rekuren terjadi pada 34 subyek (30,2%). Pada beberapa studi sebelumnya, angka rekurensi PHS memiliki rentang yang cukup besar yaitu 2,7%-66,2%. Rigante dkk⁴³ menyebutkan bahwa salah satu faktor yang berperan atas terjadinya rekurensi adalah purpura persisten. Lei dkk⁴⁴ melalui sebuah studi populasi selama 16 tahun didapatkan angka rekurensi PHS sebesar 16,3% dengan faktor risiko adanya gangguan ginjal, penggunaan kortikosteroid dan memiliki rinitis alergi^{44,45}. Terdapat studi yang melaporkan bahwa munculnya PHS sering terjadi pada musim dingin yang dihubungkan dengan infeksi saluran napas sebagai faktor pencetus PHS.⁴⁵ Faktor infeksi dapat pula merupakan salah satu pencetus rekurensi PHS yang tidak dianalisis lebih lanjut pada penelitian ini.

Sugiarti dkk⁴ mendapatkan gangguan gastrointestinal terjadi pada 79% pasien PHS di RSCM. Pada penelitian ini didapatkan gejala saluran cerna terjadi pada 77,7% subyek dengan gejala berat sebanyak 42,9%. Umumnya, vaskulitis pada PHS akan mempengaruhi pembuluh darah pada dinding usus sehingga berisiko menyebabkan terjadinya nyeri abdomen hingga perdarahan dari saluran cerna atas ataupun bawah.³

Gangguan persendian secara umum dapat terjadi hingga pada 80% pasien. Suatu studi epidemiologis retrospektif selama 5 tahun di Italia, didapatkan kelainan sendi terjadi pada 74% anak dengan PHS.⁴⁵ Pada penelitian sebelumnya mengenai karakteristik PHS di RSCM oleh Sugiarti dkk⁴, didapatkan bahwa 68% anak dengan PHS memiliki manifestasi arthritis. Proporsi pasien yang mengalami arthritis pada penelitian ini tidak

berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu sebanyak 64,3%, dengan mayoritas mengalami nyeri sendi ringan-sedang (41,1%).

Diagnosis PHS ditegakkan berdasarkan tanda dan gejala klinis. Tidak ada pemeriksaan penunjang yang bersifat diagnostik pada pasien PHS. Pada penelitian oleh Sugiarti dkk⁴ di RSCM, didapatkan 32% pasien PHS akan mengalami leukositosis dan 60% akan mengalami trombositosis. Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 45,5% mengalami leukositosis dan 42% mengalami trombositosis. Leukositosis terjadi akibat respon terhadap inflamasi akibat aktivasi komplemen oleh kompleks imun IgA.^{6,25,46} Infeksi virus dan bakteri diketahui merupakan 40% faktor yang menginduksi terjadinya PHS.²⁶ Kadar leukosit yang tinggi dapat disebabkan oleh infeksi bakteri yang mengawali munculnya PHS. Namun demikian pada penelitian ini tidak dilakukan analisis faktor presipitator munculnya PHS. Sitokin proinflamasi juga menginduksi terjadinya trombositosis reaktif melalui peningkatan produksi trombopoietin (TPO)^{47,48}

Data dari banyak penelitian menunjukkan proporsi yang berbeda mengenai jumlah pasien anak yang mengalami nefritis pada PHS. Kisaran jumlah gangguan ginjal pada anak dengan PHS adalah 20-60%, dan 20-55% terjadi pada bulan 1-3 sejak onset pertama PHS.^{49,50} Penelitian sebelumnya mengenai karakteristik PHS di RSCM oleh Sugiarti dkk⁴ disebutkan bahwa 41% subyek mengalami gangguan ginjal, namun tidak disebutkan secara spesifik bentuk gangguan ginjal yang terjadi. Disebutkan bahwa 6/42 pasien mengalami penurunan LFG (<90 ml/m/m²), serta ditemukan proteinuria dan hematuria pada masing-masing 17/59 dan 24/59 pasien.

Pada penelitian ini, nefritis terjadi pada 35,7% subyek dengan 13,4% subyek mengalami nefritis pada bulan pertama sejak onset PHS muncul. Perbedaan jumlah nefritis pada penelitian ini dibandingkan penelitian oleh Sugiarti dkk⁴ karena terdapat perbedaan definisi gangguan dan keterlibatan ginjal yang digunakan. Namun demikian, jumlah gangguan ginjal yang terjadi pada pasien anak PHS di penelitian ini sesuai dengan rentang proporsi gangguan ginjal pada penelitian-penelitian lain sebelumnya.

Waktu terjadinya gangguan ginjal pada anak PHS beragam. Dari 40 subyek yang mengalami NHS, kelainan mulai terjadi pada 1-144 minggu (0-36 bulan) setelah onset pertama terjadinya PHS, dengan rata-rata pada minggu ke 14 (3 bulan 2 minggu). Paling

banyak terjadi pada minggu ke-4 (13,4%). Pada penelitian sebelumnya, kejadian nefritis akan berkurang setelah bulan ke 3 sejak onset awal PHS, walaupun akan masih mungkin terjadi hingga 2 tahun.²⁶ Pada penelitian ini, kejadian nefritis mengalami penurunan dengan bertambahnya waktu sejak onset pertama PHS, berturut pada bulan pertama adalah 13,4%, bulan kedua 4,5%, keempat 1,8%, dan keenam 0,9%. Perlu diperhatikan pula bahwa nefritis masih bisa terjadi pada tahun 3 sejak onset awal PHS (1,8%). (Gambar 4.2).

Fase akut dan aktif PHS akan sembuh secara spontan pada 94% pasien anak dan 89% pada pasien dewasa, sehingga yang sangat diperlukan adalah edukasi dan terapi simptomatik untuk meringankan gejala seperti nyeri perut dan nyeri sendi. Purpura Henoch-Schönlein ditandai dengan adanya infiltrasi leukosit dan deposisi IgA pada pembuluh darah sehingga terjadi jejas pembuluh darah hingga nekrosis. Oleh karena kortikosteroid diketahui menghambat proses inflamasi, terapi dini menggunakan kortikosteroid diharapkan dapat memenuhi tujuan terapi PHS.¹⁶ Namun demikian, penggunaan kortikosteroid ini masih menjadi kontroversi. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa penggunaan kortikosteroid dapat mempercepat resolusi nyeri abdomen.²² Gejala persendian seperti arthritis, artralgia ataupun inflamasi jaringan lunak diobati dengan analgetik atau obat inflamasi non-steroid. Pemberian kortikosteroid jangka pendek sebagai usaha untuk pencegahan nefritis tidak dianjurkan.²⁴ Sebanyak 90,2% pasien pada penelitian ini mendapat terapi kortikosteroid secara dini.

5.3. Faktor Risiko Terjadinya Nefritis pada Anak dengan PHS

Prognosis PHS pada anak baik, namun terdapat beberapa komplikasi berat, salah satunya gangguan ginjal. Pada penelitian lain sebelumnya proporsi nefritis pada anak dengan PHS adalah 20-60%, dan 20-55% kasus terjadi pada bulan 1-3 sejak onset pertama PHS.^{49,50} Pada penelitian ini didapatkan 35,7% anak dengan PHS yang mengalami gangguan ginjal dan paling banyak terjadi pada minggu ke 4 (37,5%) dengan rata-rata terjadi pada minggu ke-14. Hasil ini konsisten dengan penelitian lain sebelumnya sehingga pemantauan pada anak dengan PHS harus dilakukan minimal selama 3 bulan, terutama yang memiliki risiko terjadinya nefritis.¹³

Bentuk nefritis yang paling banyak adalah hematuria dan proteinuria (60%). Sebanyak 75% dari subyek yang mengalami nefritis berkembang menjadi PGK sesuai dengan kriteria KDIGO.⁴² Derajat PGK mulai dari G1 (LFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²), G2 (LFG 60-89 ml/min/1,73 m²), G3a (LFG 45-59 ml/min/1,73 m²) hingga G4 (LFG 15-29 ml/min/1,73 m²). Hasil ini sesuai dengan hasil sebuah studi jangka panjang selama 20 tahun di sebuah pelayanan kesehatan tersier, didapatkan bahwa NHS berakhir dengan penyakit ginjal kronik (PGK) pada 20% anak.^{6,11}

Akumulasi jumlah faktor risiko meningkatkan risiko HSN (Gambar 4.4). Sebanyak 9% subyek yang mengalami 1 faktor risiko mengalami NHS, kemudian meningkat menjadi 26% pada 2 faktor risiko, 35% pada 3 faktor risiko, 37,5% pada 4 faktor risiko, 53% pada 5 faktor risiko, 57% pada 5 faktor risiko, dan 100% pada subyek yang memiliki 7 faktor risiko. (Gambar 4.4). Penelitian oleh Jauhola dkk²⁷ mendapatkan hal yang serupa bahwa akumulasi faktor risiko akan meningkatkan risiko terjadinya NHS.

5.3.1. Jenis Kelamin

Studi metaanalisis dari 13 studi didapatkan bahwa anak laki-laki memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kelainan ginjal pada PHS dibandingkan anak perempuan (OR 1,36, IK 95% 1,07-1,74).³⁶ Berbeda dengan hasil tersebut, pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara jenis kelamin laki-laki dengan gangguan ginjal (P=0,910, RR 1.046, IK 95% 0,482-2.267). Hasil ini serupa dengan beberapa penelitian lain yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna jenis kelamin dengan risiko terjadinya NHS pada anak dengan PHS.^{7,9,10,26,27} Pada studi-studi yang dianalisis oleh Chan dkk³⁶, subyek yang berjenis kelamin laki-laki jauh lebih banyak dibandingkan perempuan sehingga angka kejadian nefritis akan terlihat lebih banyak pada laki-laki. Pada studi ini proporsi jenis kelamin laki-laki dan perempuan hampir sama sehingga tidak memperlihatkan perbedaan terjadinya nefritis yang signifikan. Perbedaan ini dapat menjadi faktor yang membedakan hasil tersebut.

5.3.2. Usia Onset

Mayoritas pasien terdiagnosis PHS pada usia 2-10 tahun. Pada penelitian ini didapatkan bahwa usia onset PHS paling banyak adalah rentang usia 6-12 tahun dengan rerata usia pasien PHS yang mengalami nefritis adalah 9 tahun 6 bulan. Pada evaluasi univariat,

tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada kejadian NHS pada usia di bawah 5 tahun dan di atas 5 tahun ($P=0,872$, RR 0,914, IK 95% 0,306-2,732). Oleh karena distribusi usia onset tidak merata, maka dilakukan analisis dengan menggunakan usia modus, yaitu 9 tahun. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna pada usia onset > 9 tahun dengan kejadian nefritis pada PHS ($P=0,119$, RR 1,667, IK 95% 0,76203,644). Oleh karena $p<0,25$, maka kelompok usia ini dimasukkan pada analisis multivariat.

Hasil ini serupa dengan hasil yang didapatkan pada penelitian oleh de Almeida dkk³¹, tidak terbukti bahwa onset usia berhubungan signifikan dengan terjadinya keterlibatan ginjal pada anak dengan PHS. Berdasarkan sebuah meta-analisis oleh Chan dkk³⁶ didapatkan bahwa anak usia lebih dari 10 tahun lebih memiliki kemungkinan mengalami nefritis PHS. Penelitian oleh Ghrahani dkk.³⁴ menyebutkan bahwa NHS 3 kali lebih banyak terjadi pada pasien PHS usia ≥ 10 tahun. Hal serupa juga didapatkan pada penelitian oleh Shin dkk.²⁷ Berbeda dengan 3 penelitian sebelumnya, Sano dkk.²⁶ menetapkan bahwa anak usia > 4 tahun memiliki risiko terjadi NHS secara bermakna melalui analisis multivariate ($P=0,044$, OR 5,1, IK 95% 1,05-24,9). Walaupun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada penelitian ini, rentang usia pasien yang berisiko mengalami nefritis pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian-penelitian sebelumnya sehingga perlu menjadi perhatian apabila anak usia onset lebih tua yang mengalami PHS.

5.3.3. Nyeri abdomen

Vaskulitis pada PHS dapat mempengaruhi pembuluh darah pada dinding usus sehingga berisiko menyebabkan terjadinya perdarahan dari saluran cerna atas ataupun bawah. Edema saluran cerna dapat menyebabkan terjadinya intususepsi yang terjadi pada 0,6-3,5% pasien PHS.³ Pada penelitian yang dilakukan oleh de Almeida dkk³¹ didapatkan bahwa nyeri abdomen berat merupakan prediktor penting pada terjadinya NHS. Kaku dkk¹² menemukan bahwa nyeri abdomen berat, purpura persisten, usia di atas 7 tahun dan penurunan kadar faktor XIII merupakan faktor risiko inisial terjadinya NHS. Sano dkk.¹³ yang menganalisis 134 pasien dengan PHS dan melakukan analisis univariat mendapatkan bahwa nyeri abdomen berat, purpura persisten dan terapi kortikosteroid berhubungan bermakna dengan terjadinya nefritis. Studi ketiga oleh Rigante dkk.³⁵ menunjukkan bahwa purpura persisten dan nyeri abdomen berat saat onset awal PHS

berhubungan dengan terjadinya nefritis PHS pada analisis univariat. Saat dilakukan analisis multivariat, hanya purpura persisten merupakan faktor satu-satunya yang meningkatkan risiko terjadinya gangguan ginjal pada anak dengan PHS. Namun demikian, pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna terjadinya gangguan ginjal pada PHS dengan nyeri abdomen berat, ringan-sedang dan tidak ada nyeri abdomen.

Perbedaan ini dapat disebabkan perbedaan definisi operasional ataupun interpretasi derajat nyeri pada masing-masing penelitian. Pada penelitian oleh Kaku dkk.¹² dan Sano dkk.¹³ nyeri abdomen berat adalah nyeri abdomen disertai perdarahan saluran cerna. Selain itu, mayoritas penelitian bersifat retrospektif yang pengambilan data berdasarkan catatan pada rekam medis. Pada penelitian oleh de Almeida dkk.³¹, nyeri abdomen berat adalah angina abdominal, dengan nyeri abdomen difus yang menyebabkan kesulitan makan dan atau nyeri abdomen berat. Kaku dkk.¹² menyatakan bahwa nyeri abdomen berat apabila ditemukan feses berdarah. Selain itu, pada penelitian ini, kelompok derajat nyeri dibagi atas 3 kelompok yaitu: tidak nyeri, nyeri ringan dan nyeri berat. Sedangkan pada penelitian lain hanya dibagi nyeri abdomen berat dan tidak.

5.3.4. Artritis

Gangguan pada persendian terjadi pada 80% pasien. Artritis atau artralgia sifatnya tidak berpindah-pindah, mengenai persendian besar pada ekstremitas bawah. Persendian dapat menjadi edema dan nyeri hebat.³ Gangguan persendian pada PHS tidak bersifat permanen, oligoartikular, terfiksir, simetris, menyebabkan gangguan pergerakan sendi dan tidak menyebabkan kerusakan artikular.^{26,3} Pada penelitian ini sebanyak 64,3% pasien mengalami gangguan persendian. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat nyeri sendi dengan kejadian NHS, baik nyeri sendi berat ($P=0,423$, RR 1,441, IK 95% 0,558-3,536) maupun ringan ($P=0,404$, RR 1,297, IK 95% 0,704-2,392). Hasil ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Kaku dkk.¹² mendapatkan bahwa nyeri sendi berat tidak meningkatkan risiko terjadinya gangguan ginjal ($P=0,37$), begitu pula penelitian oleh de Almeida dkk.³¹ ($P=0,469$) dan Sano dkk.¹³ ($P=0,93$).

5.3.5. Purpura persisten

Pada analisis univariat didapatkan bahwa purpura persisten berhubungan bermakna dengan terjadinya NHS pada anak ($P=0,004$, RR 3,295 IK 95% 1,429-7,598). Dilakukan analisis multivariat dengan menggunakan faktor risiko dengan $p<0,25$, purpura persisten merupakan faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap terjadinya NHS ($P=0,11$, OR 3,306 IK 95% 1,315-8,315). Studi meta-analisis oleh Chan dkk.³⁶ terdapat hubungan antara manifestasi kulit abnormal dengan terjadinya nefritis PHS. Risiko tersebut meningkat 1,22 – 13,25 kali lipat pada purpura persisten. Shin dkk.¹⁴ mendapatkan hasil serupa pada analisis multivariat dengan purpura persisten yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya gangguan ginjal pada PHS ($P=0,009$, OR 3,44, IK 95% 1,37-8,63). Kaku dkk.¹² menyimpulkan hasil yang serupa ($P<0,05$, RR 11,49, IK 95% 2,5-52,63). Studi ketiga oleh Rigante dkk.³⁵ menunjukkan bahwa purpura persisten dan nyeri abdomen berat saat onset awal PHS berhubungan dengan terjadinya nefritis PHS pada analisis univariat. Saat dilakukan analisis multivariat, hanya purpura persisten merupakan faktor satu-satunya yang meningkatkan risiko terjadinya gangguan ginjal pada anak dengan PHS. Mekanisme yang mendasari kemungkinan yaitu inflamasi pembuluh darah kecil secara persisten (dalam jangka waktu lama) dan deposit kompleks imun yang menginduksi reaksi inflamasi lama sehingga menyebabkan kerusakan jaringan ginjal.

5.3.6. Purpura Henoch-Schonlein rekuren

Pada penelitian ini, PHS rekuren tidak bermakna secara statistik sebagai faktor risiko terjadinya gangguan ginjal pada PHS ($P=0,098$, RR 2,00, IK 95% 0,874-4,575). Hasil ini berbeda dengan hasil dari penelitian Jauhola dkk.³³ rekurensi PHS merupakan salah satu faktor prediktor kelainan ginjal pada anak PHS ($p 0,002$, OR 3,1, IK 95% 1,5-6,3). Perbedaan ini dipikirkan karena perbedaan metode penelitian yang dilakukan. Jauhola dkk.³³ melakukan penelitian prospektif pada subyek PHS sehingga data yang didapatkan bisa lebih terkontrol.

Pada penelitian ini sebanyak 80% kasus NHS terjadi pada dua bulan pertama sejak onset awal terjadinya PHS sehingga pengamatan dihentikan saat terjadi luaran. Per definisi, PHS rekurens adalah muncul gejala PHS kembali setelah minimal 1 bulan

tanpa gejala. Oleh karena itu, dengan terjadinya NHS sebelum 2 bulan sejak awal onset kemungkinan belum sempat terjadi rekurensi namun telah terjadi gangguan ginjal. Berbeda dengan penelitian oleh Jauhola dkk yang melakukan pengamatan prospektif secara kontinu selama 6 bulan. Pada pengamatan tersebut, sebanyak 87% NHS telah terjadi pada bulan pertama, sedangkan rekurensi yang diamati paling banyak hingga 4 bulan setelah onset awal. Terdapat kemungkinan pasien yang telah mengalami NHS dahulu kemudian diikuti dengan rekurensi gejala. Sehingga kemungkinan ada *cause-effect* yang berkebalikan.

5.3.7. Leukositosis pada onset akut

Pada pasien PHS, pembentukan kompleks imun IgA akan menyebabkan aktivasi komplemen pada sirkulasi dan pada sel mesangial dan endotelial. Aktivasi komplemen tersebut menyebabkan aktivasi leukosit, terutama neutrofil PMN pada sirkulasi (pembuluh darah).⁶ Betteli dkk⁴⁶ menyebutkan bahwa pada kondisi PHS terjadi peningkatan Th17 yang menginduksi produksi IL-17. IL-17 merupakan sitokin proinflamasi yang poten yang mendorong ekspresi kemokin dan sitokin inflamasi, termasuk IL-1, faktor inflamasi dan molekul adhesi lainnya yang ditandai dengan akumulasi neutrofil PMN pada pasien PHS.^{25,46} Oleh karena itu, pada pasien PHS, bisa ditemukan leukositosis pada pemeriksaan darah perifer.

Pada suatu meta-analisis yang dilakukan oleh Chan dkk.³⁶ leukositosis merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya nefritis pada anak dengan PHS. Pada PHS, terjadi aktivasi komplemen akibat kompleks imun IgA. Komplemen akan meningkatkan rekrutmen sel inflamasi terutama leukosit pada pembuluh darah.⁶ Leukosit PMN melepaskan sitokin yang merusak dinding pembuluh darah kapiler termasuk kapiler glomerulus. Bersama dengan efek kemokin yang distimulasi oleh sel mesangial, kerusakan membran kapiler oleh sitokin akan menyebabkan vaskulitis dan destruksi kapiler glomerulus.⁶ Semakin banyak leukosit yang diaktivasi oleh komplemen, maka akan semakin besar pula reaksi inflamasi yang terjadi pada kapiler glomerulus. Oleh karena itu, leukosit dianggap memegang peranan penting pada terjadinya nefritis pada PHS. Pada analisis univariat penelitian ini didapatkan hubungan bermakna leukositosis dengan nefritis ($P=0,045$, RR 2,404, IK 95% 1,011-5,714). Selanjutnya dilakukan analisis multivariat, didapatkan bahwa leukositosis merupakan

Universitas Indonesia

salah satu faktor yang berhubungan erat dengan terjadinya NHS ($P=0,039$, OR 2,585, IK 95% 1,047-6,385). Tidak banyak penelitian lain yang menghubungkan leukositosis dengan nefritis pada anak PHS, sehingga tidak banyak data pembandingan yang digunakan. Salah satu penelitian lain yang mencari hubungan leukositosis adalah oleh Shin dkk.²⁷ Namun pada penelitian tersebut tidak ditemukan hubungan yang bermakna.

Perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan batas nilai normal leukosit yang digunakan. Pada penelitian ini, nilai normal leukosit ditetapkan berdasarkan usia. Median kadar leukosit pada usia 2-9 tahun adalah 12.350/ μl , usia 10-17 tahun adalah 10.950/ μl . Pada anak yang mengalami nefritis, median nilai leukositnya adalah 12.170/ μl dengan nilai terendah 5.550/ μl dan tertinggi 33.900/ μl . Pada penelitian oleh Shin dkk,²⁷ leukositosis adalah jika kadar leukosit diatas $15 \times 10^9/\text{L}$ tanpa memperhitungkan usia subyek.

Batas nilai normal pemeriksaan darah perifer lengkap berbeda-beda pada berbagai populasi, disebabkan perbedaan usia, jenis kelamin, dan etnisitas. Rentang ini juga disebabkan perbedaan oleh jenis alat yang digunakan untuk pemeriksaan. Pada penelitian ini, rentang normal kadar leukosit didapatkan dari referensi laboratorium RSCM sebagai tempat untuk melakukan pemeriksaan darah sampel. Referensi nilai normal leukosit berbeda berdasarkan usia. Nilai ini sesuai dengan berbagai penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar leukosit lebih tinggi pada awal kehidupan dan berkurang dengan bertambahnya usia. Hal ini berhubungan dengan perkembangan sistem imun adaptif dan didapat.^{51,52} Penelitian oleh Nah dkk⁵³ mengemukakan parameter nilai normal pemeriksaan darah perifer lengkap pada populasi di Korea, didapatkan batas nilai normal leukosit pada populasi anak adalah $4-10,3 \times 10^9/\text{L}$ tanpa membedakan kelompok usia. Nilai ini berbeda dengan parameter yang digunakan oleh Shin dkk.¹⁴ yang penelitiannya menggunakan populasi Korea, yaitu $15 \times 10^9/\text{L}$. Merujuk pada data populasi nilai normal leukosit penelitian Nah dkk⁵³, median leukosit sampel yang mengalami NHS pada penelitian ini ($12,17 \times 10^9/\text{L}$) telah masuk kelompok leukositosis. Namun jika menggunakan referensi yang digunakan oleh Shin dkk.¹⁴ belum dianggap kelompok leukositosis. Perbedaan ini yang menyebabkan diskrepansi interpretasi hasil pada kedua penelitian.

5.3.8. Trombositosis pada onset akut

Trombosit berperan pada inflamasi akut dan kronik, termasuk dalam pelepasan mediator proinflamasi. Pada kejadian akut PHS, trombositosis umumnya terlihat. Pada vaskulitis sistemik, termasuk PHS, terjadi pelepasan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), Interleukin (IL)-6, dan IL-8 berperan pada patogenesis terjadinya PHS.^{47,48} Diketahui bahwa IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang menginduksi terjadinya trombositosis reaktif melalui peningkatan produksi trombopoietin (TPO). Kadar TPO akan dipengaruhi pula oleh ambilan dan destruksi yang diatur oleh kadar trombosit-reseptor TPO megakariosit. Apabila terjadi trombositosis, TPO akan di *uptake* oleh trombosit dan megakariosit, sehingga kadarnya dalam darah akan berkurang.⁴⁸ Pada sebuah penelitian di Taiwan yang mencari hubungan antara IL-6, TPO dan PHS, didapatkan bahwa pada pasien tahap akut PHS tahap akut, kadar IL-6 lebih tinggi. Namun, kadar TPO pada pasien PHS fase akut yang mengalami trombositosis justru lebih rendah.⁵⁴ Hal ini menggambarkan adanya sistem pengaturan kadar trombosit pada kondisi trombositosis reaktif.

Trombositosis diklasifikasikan atas primer (klonal) dan sekunder (reaktif). Trombositosis primer terjadi pada kelainan mieloproliferatif, sedangkan trombositosis reaktif terjadi pada kondisi inflamasi, seperti infeksi akut/kronik, trauma dan keganasan. Trombositosis pada pasien PHS merupakan trombositosis reaktif dan berhubungan dengan IL-6 yang dikatakan memiliki peran dalam patogenesis PHS.⁴⁷ Penelitian oleh Yang M dkk. dikatakan bahwa trombositosis merupakan salah satu faktor yang berperan pada terjadinya vaskulitis melalui aktivasi IL1 β .⁵⁵ Selain itu trombositosis dapat terjadi sebagai respon jika terjadi perdarahan, misalnya perdarahan saluran cerna.⁵⁶ Pada penelitian ini, trombositosis tidak bermakna secara signifikan menjadi faktor yang memengaruhi keterlibatan ginjal pada anak dengan PHS (P=0,492, RR 1343, IK 95% 0,579-3,112). Berbeda dengan hasil penelitian oleh Elmas dkk.⁴⁷ dikatakan trombositosis merupakan faktor risiko signifikan terjadinya gangguan ginjal pada PHS (P=0,024). Trombositosis merupakan kelainan laboratorium yang sering ditemukan dan diduga berhubungan erat dengan nyeri abdomen dan perdarahan saluran cerna, namun tidak berkaitan dengan NHS.⁴ Selain itu, perbedaan kadar trombosit dapat terjadi akibat waktu pengambilan sampel. Trombositosis terjadi pada fase akut PHS, namun pada titik

tertentu, kada TPO akan menurun karena *uptake* dan destruksi oleh megakariosit dan trombosit sehingga tidak terjadi produksi trombosit terus menerus.⁵⁴ Usia trombosit dalam darah adalah 8-10 hari sehingga perbedaan waktu pengambilan akan mempengaruhi kadar trombosit yang didapatkan.

5.3.9. Penggunaan Kortikosteroid

Penggunaan terapi kortikosteroid dini dalam pencegahan terjadinya NHS masih dalam perdebatan. Suatu studi prospektif menyatakan bahwa hasil dari dua uji klinis acak terkontrol menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid tidak efektif dalam mencegah terjadinya nefritis.^{8,57} Uji klinis tersamar oleh Ronkainen dkk.¹⁷ didapatkan bahwa pemberian prednison 1 mg/kg/hari selama 2 minggu dilanjutkan dengan diturunkan dosis perlahan selama 2 minggu tidak efektif mencegah terjadinya nefritis. Tiga telaah sistematis juga menyimpulkan bahwa penggunaan kortikosteroid tidak efektif dalam mencegah terjadinya NHS.^{8,39,58} Namun demikian, dari telaah sistematis oleh Weiss dkk.¹⁶ didapatkan bahwa penggunaan kortikosteroid dapat mengurangi risiko terjadinya gangguan ginjal pada PHS (OR 0,43, KI 95% 0,19-0,96). Kaku dkk¹⁰ menyimpulkan bahwa pasien yang memiliki faktor risiko gangguan ginjal harus diberikan terapi kortikosteroid pada saat onset awal penyakit untuk mencegah terjadinya NHS. Pada penelitian tersebut, terapi kortikosteroid memiliki risiko *hazard* 0,36 yang dianggap memiliki efek protektif pada ginjal.¹²

Angka kejadian nefritis pada anak dengan PHS tidak berbeda bermakna pada anak mendapat kortikosteroid dan tidak mendapat kortikosteroid pada penelitian ini (P=0,743, RR 1,542 KI 95% 0,385-6,173). Sebanyak 101 subyek (90,2%) mendapat terapi kortikosteroid berupa metilprednisolon 77 subyek (76,2%), prednison 21 subyek (20,7%), deksametason 2 subyek (1,9%) dan triamsinolon 1 subyek (0,01%). Dosis yang diberikan beragam, dengan rata-rata 1-2 mg/kg berat badan selama 2-4 minggu, dilanjutkan dengan *tapering off* dosis.

Belum ada konsensus atau panduan secara jelas mengenai indikasi penggunaan kortikosteroid pada PHS. Tiap pusat kesehatan memiliki rekomendasi masing-masing. Royal Children Hospital Melbourne dan Royal Berkshire Hospital Inggris merekomendasikan penggunaan kortikosteroid jika didapatkan gangguan saluran cerna

dan persendian yang berat. Tidak diindikasikan untuk pencegahan terjadinya NHS.^{19,20} Belum ada rekomendasi yang jelas untuk penggunaan kortikosteroid pada kasus anak PHS di Indonesia. Namun demikian, pada PPK RSCM kortikosteroid diindikasikan jika terdapat 5 kondisi yaitu: nyeri perut hebat, perdarahan saluran cerna, edema berat, keterlibatan ginjal dan keterlibatan organ lain seperti paru dan sistem syaraf pusat.¹⁸ Tujuan pemberian kortikosteroid tersebut adalah mengurangi beratnya gejala dan mempercepat resolusi gejala. Berdasarkan rekomendasi tiga pusat kesehatan tersebut, sebanyak 22 subyek (19,6%) yang mendapatkan kortikosteroid sesuai indikasi yaitu: nyeri abdomen berat, perdarahan saluran cerna, nyeri sendi berat dan edema anasarka. Sebanyak 64 subyek (57,1%) mendapatkan kortikosteroid dengan indikasi purpura.

Ada beberapa keterbatasan mengenai bukti efek kortikosteroid untuk mencegah keterlibatan ginjal. Pertama, definisi keterlibatan ginjal yang digunakan pada tiap studi beragam, sehingga terdapat kemungkinan hasil yang beragam dengan derajat yang berbeda pula. Kedua, dosis dan jenis kortikosteroid yang digunakan juga tidak ada panduan yang sama, seperti pada penelitian ini didapatkan jenis kortikosteroid yang beragam dengan potensi yang berbeda dan dosis yang belum sama pada tiap kasus. Ketiga, pada studi oleh Weiss dkk.¹⁶, tidak dijelaskan penggunaan kortikosteroid apakah pada kasus PHS baru atau rekuren. Berbeda dengan penelitian ini, penggunaan kortikosteroid yang diamati adalah pada onset akut. Keempat, terdapat beberapa masalah metodologi pada penelitian oleh Weiss dkk¹⁶, yaitu studi yang diikutsertakan memiliki waktu *follow up* yang berbeda. Selain itu, data yang didapatkan terutama dari data retrospektif. Tidak banyak penelitian prospektif yang menilai efek kortikosteroid dalam mencegah terjadinya gangguan ginjal. Studi prospektif oleh Ronkainen dkk¹⁷ disimpulkan bahwa penggunaan prednison efektif dalam mengurangi durasi dan derajat nyeri abdomen dan sendi, namun tidak mencegah terjadinya gangguan ginjal.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Angka kejadian nefritis pada pasien PHS di RSCM selama kurun waktu 9 tahun terakhir adalah 35,7%
2. Faktor risiko terjadinya nefritis pada anak PHS di RSCM adalah
 - a. Karakteristik demografis jenis kelamin laki-laki dan onset usia lebih tua tidak meningkatkan risiko terjadinya nefritis pada anak PHS di RSCM
 - b. Karakteristik klinis purpura persisten ($P=0,011$, OR 3,306, IK 95% 1,315-8,315) dan leukositosis pada onset akut ($P=0,039$, OR 2,585, IK 95% 1,047-6,385) meningkatkan risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS di RSCM. Sedangkan PHS rekuren, nyeri abdomen berat, nyeri sendi berat dan trombositosis pada onset akut tidak meningkatkan risiko terjadinya nefritis pada anak dengan PHS di RSCM
 - c. Pemberian terapi kortikosteroid dini tidak menurunkan risiko terjadinya nefritis pada anak PHS di RSCM

6.2. Saran

1. Pencatatan dan penyimpanan rekam medis yang lebih teratur dan terintegrasi di RSCM dapat membantu dalam pengumpulan data sekunder untuk mendapatkan kualitas data yang lebih baik dan lengkap.
2. Membuat panduan standar pemeriksaan klinis, fisik, pemeriksaan penunjang pada saat awal terdiagnosis PHS serta waktu pemantauan pada pasien anak dengan PHS agar memiliki penyeragaman evaluasi, serta panduan penggunaan terapi kortikosteroid pada pasien PHS sehingga menghindari penggunaan tanpa indikasi yang tepat.
3. Penelitian lanjutan mengenai karakteristik nefritis pada anak PHS dan pemantauan luaran jangka panjangnya

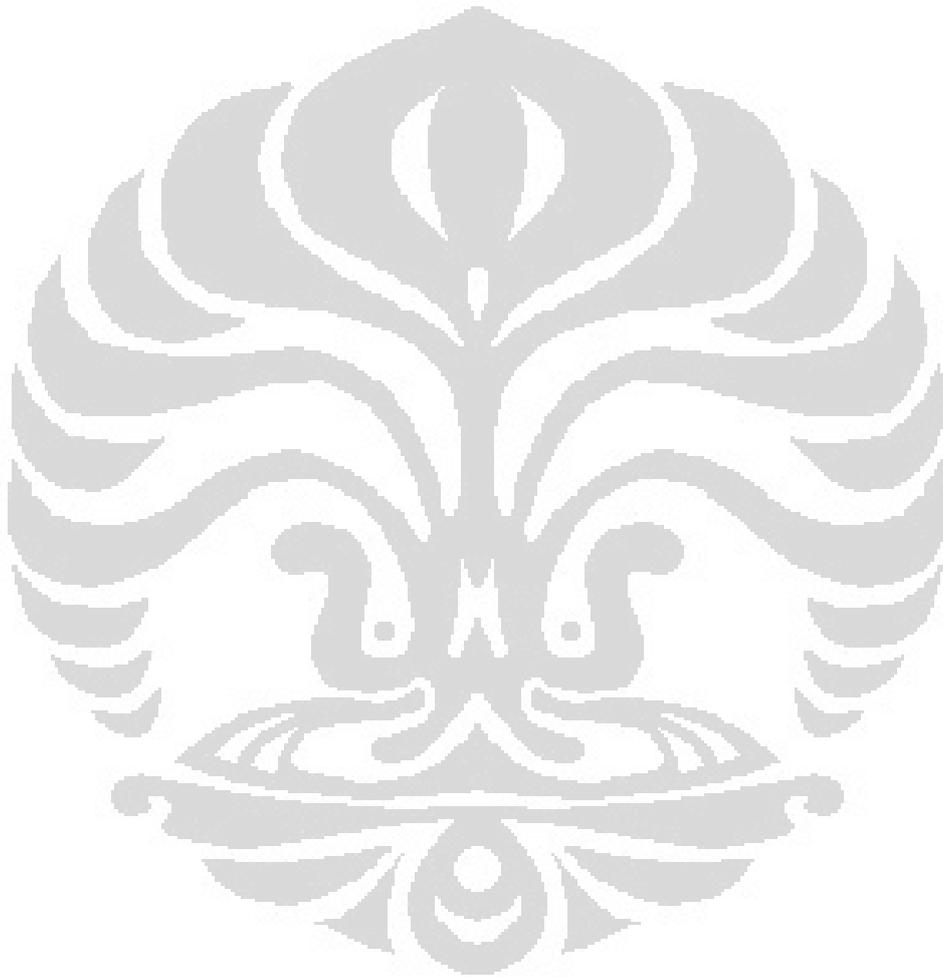
DAFTAR PUSTAKA

1. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:19-26.
2. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr.* 2014;11:29-34.
3. Reid-Adam J. Henoch Schonlein Purpura. *Pediatr Rev.* 2014;35:447-9
4. Sugianti I, Akib AAP, Soedjatmiko. Karakteristik purpura Henoch-Schönlein pada anak di rumah sakit Cipto Mangunkusumo. *Sari Pediatr.* 2014;16:128-35.
5. 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 I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:790-7.
6. Davin JC, Coppo R. Henoch Schonlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:563-73,
7. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuku J, dkk. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci.* 2013;59:15-26.
8. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:598-602.
9. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet.* 2002;360:1197-202.
10. Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein Purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr.* 1988;147:113-5
11. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet.* 1992;339:280-2
12. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int.* 1998;53:1755-9.
13. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2002;161:196-201.
14. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:56-60.
15. Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, Setiabudiawan B. Age of onset as a risk factor of renal involvement in henoch schonlein purpura. *Asia Pac Allergy.* 2014;4:42-7.
16. Weiss P. Effect of corticosteroid on Henoch-Schonlein Purpura: A systematic review. *Pediatrics.* 2007;454:42-54.
17. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, dkk. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2006;149:241-7.
18. Rumah Sakit CiptoMangunkusumo. Panduan praktik klinis departemen anak RSCM. 2007.
19. Hunter K, Gordon A. Royal Berkshire Henoch-Sconlein purpura guideline. 2012.

20. The Royal Children's Hospital Melbourne. Henoch-Schonlein purpura. 2018.
21. Matteson EL. Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behçet, and Kawasaki. *Arthritis Care Res.* 2000;13:237-45
22. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-Schönlein purpura: a review article. *South Med J.* 2007;100:821-4.
23. Mills J a, Michel B a, Bloch D a, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, dkk. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1135-6.
24. Tania M, Pudjiadi S, Tambunan T. Nefritis purpura Henoch Schonlein. *Sari Pediatr.* 2009;11:102-7.
25. Park SJ, Suh J, Lee JH, Lee JW, Kim SH, Han KH, dkk. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:1223-38.
26. Rostoker G. Schönlein-henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs.* 2001;15:99-138.
27. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, dkk. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child.* 2010;95:871-6.
28. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schonlein purpura? *Autoimmun Rev.* 2013;12:1016-21.
29. Assadi F. Childhood Henoch-Schonlein Nephritis. *Iran J Kidney Dis.* 2009;3:17-21.
30. Reamy B V., Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician.* 2009;80:697-704.
31. de Almeida JLJ, Campos LM a, Paim LB, Leone C, Koch VHK, Silva CA a. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:259-66.
32. 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.
33. 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.
34. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Papadimitriou A, Nicolaidou P. Henoch Schonlein purpura. A long term prospective study in greek children. *JCR J Clin Rheumatol.* 2008;14:324-31.
35. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature.* 2016;16:626-38.
36. Chan H, Tang Y-L, Lv X-H, Zhang GF, Wang M, Tang HP, dkk. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:1-21.
37. Mollica F, LiVolti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr.* 1992;151:140-4.
38. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, dkk. Outcome of Henoch-Schonlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:933-9.

39. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Intervention for preventing and treating kidney disease in Henoc-Schonlein purpra (HSP), review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:1-66.
40. Kastner M, Wilczynski NL, Walker-Dilks C, McKibbin KA, Haynes B. Age-specific search strategies for medline. *J Med Internet Res*. 2006;8:1-10.
41. Rumah sakit Cipto Mangunkusumo. Laboratory reference range listing. 2019
42. International society of nephrology. Kidney disease improving global outcones (KDIGO) 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3.
43. Rigante D, Candelli M, Bartolozzi F. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatology Intl*. 2005;25:45-8.
44. Lei W, Tsai P, Chu S, Kao YH, Lin CY, Fang LC, dkk. Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16:8-17.
45. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, dkk. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:143-53..
46. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. Th-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nature Immunology*. 2007;8:345-50.
47. Elmas AT, Tabel Y. Platelet counts in children with Henoch – Schonlein purpura — relationship to renal involvement. *J Clin Lab Anal*. 2016;74:71-4.
48. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, dkk. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001;98:2720-5.
49. Hetland LE. Henoch-Schonlein purpura: a literature review. *Acta Derm Venerol*. 2017;97:1160-6.
50. Trnka P. Henoch – Schönlein purpura in children. *J Pediatr Child Health*. 2013;49:995-1003.
51. Adeli K, Raizman JE, Chen Y, dkk. Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: Establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the canadian health measures survey. *Clin Chem*. 2015;61:1075-86.
52. Aldrimer M, Ridefelt P, Röddö P, Niklasson F, Gustafsson J, Hellberg D. Population-based pediatric reference intervals for hematology, iron and transferrin. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73:253-61.
53. Nah EH, Kim S, Cho S, Cho HI. Complete blood count reference intervals and patterns of changes across pediatric, adult, and geriatric ages in Korea. *Ann Lab Med*. 2018;38:503-11.
54. Lin CY, Yang YH, Huang CL, Wang LC, Chiang BL. Thrombopoietin and interleukin-6 levels in Henoch- Schönlein purpura. *J Microbiol Immuol Infect*. 2006;39:476-82.
55. Yang M, Zhou M, Li SY, CHong B, Li XJ. IL-1 β plays an important role on thrombocytosis in an immune vasculitis model via promoting megakaryopoiesis. *Blood*. 2013;122:2325.
56. Saulsbury FT, Kesler RW. Thrombocytosis in Henoch-Schonlein purpura. *Clin Pediatr*. 1982;3:185-7.

57. Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized , placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schonlein purpura. *BMC Medicine*. 2004;7:1-7.
58. Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatr*. 2009;98:1882-9.



Lampiran 1. Surat keterangan ijin penelitian



KEMENTERIAN KESEHATAN RI
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RSUP NASIONAL Dr. CIPTO MANGUNKUSUMO
Jalan Diponegoro No. 71 Jakarta 10430 Kotak Pos 1086
Call Center : 1500135 Fax : (021) 3148991,3914661 Website: www.rscm.co.id



NOTA DINAS
NOMOR : LB.02/2.21/11289/2019

Yth. : 1. Kepala Unit Pelayanan Rekam Medis
2. Kepala UPT RSCM Kiara
3. Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak

Dari : Kepala Bagian Penelitian

Hal : Persetujuan Ijin Penelitian

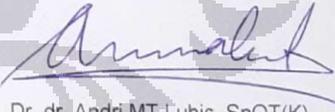
Tanggal : 23 Oktober 2019

Bersama ini kami sampaikan, penelitian :

No. Agenda : 11197
Nama : dr. Yaulia Yanrismet
NPM : 1506795924
Fakultas : Kedokteran
Universitas : Indonesia
Strata : Sp1 Ilmu Kesehatan Anak
Judul : Faktor yang Mempengaruhi Keterlibatan Ginjal pada Anak dengan Purpura Henoch-Schönlein
Lokasi : Unit Rekam Medis Pusat dan Unit Rekam Medis RSCM Kiara

Pada prinsipnya kami mengizinkan, selanjutnya mohon kiranya Saudara dapat membantu kegiatan penelitian tersebut.

Demikian kami sampaikan. Atas perhatian dan kerjasamanya, diucapkan terima kasih.


Dr. dr. Andri MT Lubis, SpOT(K)

Tembusan Yth :

1. Direktur Pengembangan dan Pemasaran
2. Koord. Penelitian dan Pengembangan, Departemen Ilmu Kesehatan Anak
3. Ka. Unit Rekam Medis, RSCM Kiara
4. Peneliti yang bersangkutan

Catatan :

* Surat persetujuan ijin penelitian berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.

** Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya persetujuan ijin penelitian, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini persetujuan ijin penelitian harus diperpanjang.
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan.
3. Melaporkan KTD, KNC dan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse event*) ke Komite Mutu, Keselamatan dan Kinerja (KMKK) dan Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI-RSCM.
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum mendapat lolos kaji etik, surat persetujuan ijin penelitian dan sebelum memperoleh informed consent dari subyek penelitian.
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.

"Menolong, memberikan yang terbaik"



JCI
CN.3494.1

Lampiran 2. Surat keterangan lolos kaji etik



UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Gedung Fakultas Kedokteran UI
Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430
PO.Box 1358
T. 62.21.3912477, 31930371, 31930373,
3922977, 3927360, 3153236
F. 62.21.3912477, 31930372, 3157288
E. humas@fk.ui.ac.id, office@fk.ui.ac.id
fk.ui.ac.id

Nomor : KET-~~UI~~ /UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berikut informasi yang diberikan kepada calon subjek yang berjudul:

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol including the information given to the potential subjects entitled:

"Faktor yang Mempengaruhi Keterlibatan Ginjal pada Anak dengan Purpura Henoch-Schönlein".
No. protokol: 19-07-0862

Peneliti Utama : dr. Yaulia Yanrismet
Principal Investigator

Nama Institusi : Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol berikut informasi yang diberikan kepada calon subjek.
and approves the above mentioned protocol including the information given to the potential subjects



15 JUL 2019
Ketua
Chair
R. Sitorus
Prof. dr. Rita Sita Sitorus, PhD, SpM(K)

* Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.
** Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical approval* harus diperpanjang.
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan.
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*).
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum protokol penelitian mendapat lolos kaji etik dan sebelum memperoleh *informed consent* dari subyek penelitian.
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.
6. Cantumkan nomor protokol ID pada setiap komunikasi dengan KEPK FKUI-RSCM.

Semua prosedur persetujuan dilakukan sesuai dengan standar ICH-GCP
All procedure of Ethical Approval are performed in accordance with ICH-GCP standard procedure.

Lampiran 3. Anggaran penelitian

1.	Pembuatan proposal penelitian	Rp	300.000
2.	Pengolahan data	Rp	1.500.000
3.	Pembuatan laporan	Rp	500.000
4.	Kaji etik	Rp	500.000
Jumlah		Rp	2.800.000

Lampiran 4. *Dummy table* data demografi dan karakteristik pasien PHS

Karakteristik subyek	Jumlah (n) (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	
Perempuan	
Usia onset penyakit	
0-2 tahun	
>2 tahun-5 tahun	
>6 tahun-12 tahun	
>13 tahun-18 tahun	
Rerata usia	
Rerata usia NHS	
Rerata usia tanpa NHS	
Purpura persisten	
PHS rekuren	
Nyeri abdomen	
Nyeri abdomen berat	
Nyeri abdomen ringan-sedang	
Artritis	
Artritis berat	
Artritis ringan-sedang	
PHS dengan NHS	
Hematuria	
Proteinuria	
Hematuria dan proteinuria	
<i>Nephrotic-range proteinuria</i>	
Sindrom nefrotik-nefritik	
Leukositosis	
Trombositosis	
Mendapat terapi kortikosteroid	

Lampiran 5. *Dummy table* analisis univariat faktor risiko terjadinya nefritis pada pasien anak dengan PHS

Variabel	NHS		RR (IK 95%)	P
	Ya	Tidak		
Jenis kelamin, n (%)				
Laki-laki				
Perempuan				
Usia onset, (%)				
Usia \geq 9 tahun				
Usia < 9 tahun				
Derajat nyeri abdomen, (%)				
Berat				
Ringan-sedang				
Tidak				
Derajat nyeri sendi, n (%)				
Berat				
Ringan-sedang				
Tidak				
Purpura persisten				
Ada				
Tidak				
Purpura rekuren				
Ada				
Tidak				
Leukositosis				
Ada				
Tidak				
Trombositosis				
Ada				
Tidak				
Terapi kortikosteroid				
Tidak				
Ada				

Lampiran 6. *Dummy table* analisis multivariat faktor risiko terjadinya nefritis pada pasien anak dengan PHS

Model	Variabel	OR (IK 95%)	P
Faktor 1			
Faktor 2			