
Infeksi Gigi Sebagai Faktor Pencetus Terbanyak Henoch-Schonlein Purpura dengan Keterlibatan Ginjal

Budi Setiabudiawan, Reni Ghrabani, Gartika Sapartini, Minerva Riani Kadir

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Henoch Schonlein purpura (HSP) dengan keterlibatan ginjal memiliki prognosis yang lebih buruk, dan infeksi gigi merupakan faktor risiko terbanyak terjadinya HSP dengan keterlibatan ginjal.

Tujuan. Menganalisis hubungan antara riwayat infeksi gigi dan terjadinya HSP dengan keterlibatan ginjal pada anak.

Metode. Penelitian retrospektif dengan rancangan potong lintang terhadap 146 anak yang didiagnosis HSP berdasarkan kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) serta *European League Against Rheumatism* (EULAR), *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO), dan *Pediatric Rheumatology European Society* (PRESS). Penelitian dilakukan di Divisi Alergi-imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, periode Januari 2006– Desember 2012. Data pasien diambil dari rekam medis dan dianalisis menggunakan uji *Chi square*.

Hasil. Didapatkan 146 anak dengan HSP, 93(63,7%) laki-laki dan 53(36,3%) perempuan dengan rasio 1,8:1. Rerata usia pasien $8,05 \pm 2,9$ tahun. Sembilan puluh dua pasien (63%) diduga mengalami infeksi sebagai pencetus terjadinya HSP. Didapatkan 41 pasien HSP dengan keterlibatan ginjal (28%), yaitu proteinuria 6 (14,6%), hematuria 9 (22,0%), serta proteinuria dan hematuria 26 (63,4%) Infeksi gigi merupakan faktor pencetus terbanyak dibandingkan dengan faktor pencetus lainnya pada HSP dengan keterlibatan ginjal, yaitu 25 pasien (61%) dengan $p=0,025$; *Odd ratio* (OR) 2,7 (1,1–6,4) dengan interval kepercayaan 95%.

Kesimpulan. Anak dengan riwayat infeksi gigi memiliki risiko tinggi untuk terjadi HSP dengan keterlibatan ginjal. **Sari Pediatri** 2013;14(6):369-73.

Kata kunci: Henoch Schonlein purpura, infeksi gigi, keterlibatan ginjal

Alamat korespondensi:

Dr. Budi Setiabudiawan, dr., Sp.A(K), M.Kes. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, Jl. Buton 10 Bandung, HP: 0811217293. E-mail: setiabudiawan@yahoo.com

Henoch-Schonlein purpura (HSP), pertama kali dideskripsikan oleh William Heberden pada tahun 1801, merupakan salah satu bentuk vaskulitis pembuluh darah kecil yang ditandai adanya purpura nontrombositopenia, artritis atau artralgia, nyeri

abdomen, dan glomerulonefritis. Henoch-Schönlein purpura sering dijumpai pada anak, bersifat *self-limited*, namun dapat menyebabkan kerusakan ginjal jangka panjang.¹

Berdasarkan kriteria *European League Against Rheumatism* (EuLAR), *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO), dan *Paediatric Rheumatology European Society* (PRES) pada tahun 2008, diagnosis HSP ditegakkan berdasarkan adanya purpura atau petekia dengan lokasi predominan di ekstremitas bawah (jika lokasinya tidak khas diperlukan biopsi untuk melihat adanya deposit IgA) ditambah sekurang-kurangnya 1 dari 4 kriteria berikut, yaitu nyeri abdomen, histopatologi, artritis atau artralgia, dan keterlibatan ginjal.¹

Insiden kejadian HSP diperkirakan 14–18/100.000 anak per tahun, dengan manifestasi keterlibatan ginjal 20%–60%.² Manifestasi keterlibatan ginjal pada HSP bervariasi mulai dari hematuria mikroskopik, hipertensi, sindrom nefritis akut, sindrom nefrotik, hingga gagal ginjal akut. Berdasarkan penelitian Sinclair,³ hematuria dan proteinuria terjadi 30%–40% kasus, dan dapat dideteksi saat diagnosis awal 85% kasus, 95% pada 6 minggu setelah diagnosis dan 97% pada 6 bulan setelah diagnosis. Penelitian Jauhola⁴ mendapatkan 102 kasus dengan keterlibatan ginjal, yaitu berupa hematuria mikroskopik (14%), proteinuria (9%), hematuria dan proteinuria (56%), sindrom nefrotik (20%), dan *nephrotic-nephritic syndrome* (1%) dari 223 kasus HSP.

Penyebab HSP sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Infeksi diduga merupakan pencetus potensial HSP, terutama yang disebabkan oleh Streptokokus -hemolitikus. Dua puluh lima persen pasien HSP memiliki hasil kultur tenggorokan positif terhadap Streptokokus -hemolitikus grup-A. Penelitian di Jepang, diidentifikasi adanya antigen Streptokokus -hemolitikus grup-A pada glomerulus pasien HSP dengan keterlibatan ginjal. Pada penelitian Inoue dkk,⁵ didapatkan fokus infeksi pada penyakit HSP dengan keterlibatan ginjal sebanyak 28 (70%) berupa karies dentis, 21 (53%) apikal periodontitis, 19 (48%) rinosinusitis, 5 (13%) tonsillitis, dan 4 (10%) otitis media dari total keseluruhan subjek penelitian.

Mikroorganisme atau toksin fokus infeksi yang terlokalisir dalam jaringan dapat menyebar secara sistemik serta mampu menimbulkan kerusakan jaringan lain. Fokus infeksi odontogenik merupakan salah satu pencetus infeksi yang seringkali berdampak

sistemik, termasuk pada kasus HSP. Berdasarkan penelitian Igawa dkk⁶ ditemukan, bahwa fokus infeksi odontogenik menjadi faktor pencetus keterlibatan ginjal pada pasien HSP dan setelah dilakukan perawatan gigi secara konservatif pada tujuh pasien dengan infeksi gigi berat didapatkan perbaikan HSP secara klinis.

Sampai saat ini di Indonesia belum ada penelitian mengenai hubungan antara fokus infeksi gigi dan HSP dengan keterlibatan ginjal. Pada penelitian ini, dilakukan penilaian karakteristik dan gambaran klinis pasien HSP yang datang ke Divisi Alergi-Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung periode 2006–Desember 2012 serta menganalisis infeksi gigi sebagai pencetus kejadian HSP dengan keterlibatan ginjal.

Metode

Penelitian retrospektif dengan rancangan potong lintang terhadap anak dengan HSP yang datang ke Divisi Alergi-imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, baik rawat jalan maupun rawat inap selama periode 2006–2012. Data diambil dari rekam medis pasien. Kriteria diagnosis HSP menggunakan kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 1990 serta *European League Against Rheumatism* (EULAR), *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO), dan *Pediatric Rheumatology European Society* (PRES) tahun 2008.

Kriteria ACR yaitu apabila ditemukan minimal 2 dari 4 kriteria berikut, 1) Purpura palpabel, yaitu purpura yang sedikit timbul, tidak berhubungan dengan trombositopenia; 2) usia ≤ 20 tahun saat pertama kali gejala penyakit muncul; 3) Nyeri abdomen difus yang bertambah berat setelah makan atau ditemukan iskemia saluran cerna yang biasanya berupa diare berdarah, 4) Biopsi: ditemukan granulosit pada dinding arteriol atau venula. Kriteria EULAR/PRINTO/ PRES adalah apabila ditemukan purpura atau petekia dengan lokasi predominan di ekstremitas bawah (jika lokasi tidak khas diperlukan biopsi untuk melihat deposit IgA) tanpa disertai trombositopenia ditambah sekurang-kurangnya 1 dari 4 kriteria, yaitu 1) nyeri abdomen yang bersifat kolik dan difus dengan onset akut berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis, dapat berupa intususepsi dan perdarahan

saluran cerna; 2) histopatologi berupa gambaran leukositoklastik dengan dominasi deposit IgA pada kulit atau glomerulonefritis proliferasif dengan dominasi deposit IgA; 3) artritis dengan onset akut: pembengkakan atau nyeri sendi dengan keterbatasan gerak; atau artralgia dengan onset akut: nyeri sendi tanpa disertai pembengkakan sendi atau keterbatasan gerak; 4) keterlibatan ginjal, yaitu adanya proteinuria >0,3 g/24 jam atau rasio albumin/kreatinin urin >30 mmol/mg pada urin pagi hari atau \geq +2 pada *dipstick*; hematuria atau *red blood cell* atau *red blood cell cast* >5/lpb pada sedimen urin.¹

Data dianalisis menurut karakteristik demografis, yaitu usia saat diagnosis, rentang usia, dan jenis kelamin, serta gejala klinis yang timbul seperti purpura, nyeri abdomen, artritis, dan keterlibatan ginjal. Dilakukan pendataan mengenai infeksi yang menyertai kejadian HSP, serta dilakukan analisis terhadap hubungan antara infeksi gigi dan kejadian HSP dengan keterlibatan ginjal. Data dianalisis menggunakan uji *Chi square*.

Hasil

Didapatkan 146 anak dengan HSP yang terdiri dari 93 anak laki-laki (63,7%) dan 53 anak perempuan (36,3%) dengan rasio 1,8:1. Usia pasien bervariasi mulai dari 6 bulan hingga 15 tahun dengan rerata pasien saat didiagnosis 8,05 ± 2,9 tahun (Tabel 1).

Seluruh pasien HSP mengeluh adanya purpura, baik sebagai keluhan utama maupun keluhan penyerta dari gejala lain yang timbul (100%). Keluhan lain yang terjadi yaitu nyeri abdomen pada 97 (66,4%) pasien, artritis 59 (40,4%) dan keterlibatan ginjal 41 (28%) (Tabel 2).

Dari 146 pasien, 92 (63%) pasien diduga mengalami suatu infeksi sebagai pencetus terjadinya

HSP, sedangkan 54 (37%) pasien tidak diketahui faktor pencetusnya. Infeksi gigi didapatkan pada 39 (42,4%), infeksi saluran pernapasan akut/ISPA 27 (29,3%), sindroma viral 21 (22,8%), diare 2 (2,2%), infeksi kulit 2 (2,2%), dan tuberkulosis 1 (1,1%) dari 92 pasien (Tabel 3).

Manifestasi keterlibatan ginjal pada HSP berupa proteinuria, hematuria, atau gabungan keduanya. Pada penelitian kami, didapatkan proteinuria 6 (14,6%), hematuria 9 (22,0%), serta proteinuria dan hematuria 26 (63,4%) dari 41 pasien (Tabel 4).

Pada 41 pasien HSP dengan keterlibatan ginjal, infeksi gigi merupakan faktor pencetus terbanyak dibandingkan dengan faktor pencetus lainnya, yaitu 25 pasien (Tabel 5).

Uji *Chi square* terhadap riwayat infeksi gigi dan kejadian HSP dengan keterlibatan ginjal didapatkan hasil $\chi^2=5,008$ dengan $p=0,025$; didapatkan *odd ratio* (OR) 2,7 (1,1–6,4) pada interval kepercayaan 95%.

Tabel 1. Karakteristik pasien HSP

Karakteristik	Subjek (n=146)
Usia (tahun)	
Rerata ± SD	8,05±2,9
Rentang	6 bulan–15 tahun
Jenis kelamin, n(%)	
Laki-laki	93 (63,7)
Perempuan	53 (36,3)
Rasio laki-laki:perempuan	1,8:1

Tabel 2. Gejala klinis pasien HSP

Gejala klinis	Jumlah	Persentase
Purpura	146	100,0
Nyeri abdomen	97	66,4
Artritis	59	40,4
Keterlibatan ginjal	41	28,0

Tabel 3. Riwayat infeksi sebagai faktor pencetus Henoch Schonlein purpura

Riwayat infeksi	Jumlah	Persentase
Diare	2	2,2
Gigi	39	42,4
ISPA	27	29,3
Kulit	2	2,2
Sindrom viral	21	22,8
Tuberkulosis	1	1,1
Jumlah	92	100,0

Tabel 4. Manifestasi keterlibatan ginjal

Pemeriksaan urin	Jumlah	Persentase
Proteinuria	6	14,6
Hematuria	9	22,0
Proteinuria+hematuria	26	63,4
Jumlah	41	100,0

Tabel 5. Hubungan antara riwayat infeksi dan kejadian HSP dengan keterlibatan ginjal

Riwayat infeksi	HSP dengan keterlibatan ginjal
Diare	1
Gigi	25
ISPA	2
Kulit	2
Sindroma viral	6
TBC	0
Tidak diketahui	5
Total	41

Hal tersebut berarti bahwa anak dengan riwayat infeksi gigi memiliki risiko untuk menderita HSP dengan keterlibatan ginjal 2,7 kali lebih besar dibandingkan dengan anak tanpa riwayat infeksi gigi.

Pembahasan

Kami mendapatkan 146 pasien HSP pada periode 2006-2012, dengan rentang usia 6 bulan hingga 15 tahun serta rerata usia $8,05 \pm 2,9$ tahun. Hasil tersebut sedikit berbeda dibandingkan penelitian sebelumnya yang dilakukan Trapani dkk⁸ dan Aalberse⁷ dengan usia rerata 6 tahun saat terdiagnosis. Hal ini perlu diteliti lebih lanjut, apakah HSP memang baru terdiagnosis pada saat usia 8 tahun, atau disebabkan adanya keterlambatan rujukan dan diagnosis sebelum dibawa ke Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung. Perbandingan laki-laki dan perempuan pada penelitian kami 1,8:1, serupa dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan predominasi laki-laki.^{7,8}

Pada seluruh pasien terdapat purpura nontrombositopenia yang merupakan salah satu kriteria diagnosis HSP. Purpura secara predominan terdapat di ekstremitas bawah, apabila tidak didapatkan pada daerah predileksi ini maka perlu dilakukan biopsi. Pada penelitian kami, terdapat keluhan nyeri abdomen 66,4% pasien, hal tersebut hampir sama dengan penelitian Peru dkk (2008), yaitu 66%, tetapi lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Trapani dkk (2005) yaitu 51%.^{8,9} Artritis pada penelitian ini terdapat pada 40,4% pasien, lebih rendah dibandingkan dengan penelitian Trapani dkk⁸ (74%) dan Peru dkk⁹ (56%).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Grace dkk¹⁰ pada tahun 1997, keterlibatan ginjal pada kasus

HSP seringkali memberikan prognosis buruk. Kami mendapatkan manifestasi keterlibatan ginjal pada 41 (28%) pasien, jumlah tersebut masih lebih rendah dibandingkan dengan penelitian Trapani dkk (54%) dan Peru dkk (30%). Frekuensi HSP dengan keterlibatan ginjal pada berbagai penelitian sangat bervariasi mulai dari 15%-62%. Manifestasi keterlibatan ginjal dapat berupa proteinuria, hematuria, dan gabungan keduanya. Proteinuria berat pada awal diagnosis merupakan prediktor buruk terjadinya gagal ginjal.^{8,9}

Hubungan antara HSP dan riwayat infeksi telah dideskripsikan oleh berbagai penelitian terdahulu. Penelitian kami menunjukkan adanya riwayat infeksi lebih dari setengah kasus (63%), hal tersebut hampir sama dengan penelitian lain yang menunjukkan adanya kemungkinan faktor infeksi sebagai pencetus, yaitu sebesar dua per tiga kasus.⁸ Infeksi gigi (42,4%) merupakan pencetus terbanyak pada penelitian kami. Pencetus infeksi kedua terbanyak adalah ISPA (29,3%), lebih rendah dibandingkan dengan penelitian Calvino dkk (52%). Pencetus infeksi lain didapatkan namun sangat sedikit, yaitu diare dan infeksi kulit, masing-masing 2 kasus, serupa yang didapatkan Calvino dkk.¹¹ Kami menemukan 1 kasus tuberkulosis sebagai pencetus HSP. Tuberkulosis dianggap mampu mencetuskan HSP, meskipun mekanisme pasti terjadinya masih perlu diteliti lebih lanjut.¹² Sindrom viral didiagnosis berdasarkan keluhan panas badan nonspesifik dengan parameter hematologi normal dan pada penelitian kami mendapatkan 21 kasus. Meskipun etiologinya belum diketahui, tetapi berbagai patogen telah diduga sebagai pencetus HSP, di antaranya Streptokokus β -hemolitik grup A, *Mycoplasma*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Varicella zoster virus*, *Rubella virus*, Herpes simpleks virus, sitomegalovirus, virus hepatitis A dan B, paratifoid A dan B, measles, kolera, *yellow fever*.^{2,11}

Infeksi gigi merupakan pencetus terbanyak pada HSP dengan keterlibatan ginjal, yaitu 25 dari 41 (61%) pasien. Hasil tersebut lebih rendah dibandingkan dengan yang didapatkan Chiyoko dkk⁵ (70%). Pada penelitian kami, anak dengan infeksi gigi mempunyai risiko 2,7 kali lebih besar terjadinya HSP dengan keterlibatan ginjal dibandingkan dengan tanpa infeksi gigi. Infeksi gigi yang sampai ke akar gigi akan menimbulkan terjadinya inflamasi dan pertahanan mukosa oral *secretory IgA-mediated* gagal mengeliminasi bakteri sehingga patogen tersebut akan masuk ke dalam aliran darah, menimbulkan bakteremia dan kerusakan

dinding pembuluh darah. Etiologi tersering yang menyebabkan periodontitis apikal adalah *Haemophilus parainfluenzae*. Antibodi terhadap bakteri tersebut ditemukan juga pada mesangial glomerular, serum pasien HSP, dan pasien IgA *nephropathy*.^{5, 6} Hasil penelitian di Jepang oleh Abe dkk¹³ didapatkan, bahwa dengan perawatan fokus infeksi gigi yang baik dapat membantu penyembuhan HSP. Penelitian Nakaseko dkk¹⁴ menyatakan bahwa penanganan infeksi gigi yang baik akan menurunkan angka kejadian HSP dengan keterlibatan ginjal. Riwayat higiene gigi dan mulut perlu ditanyakan pada pasien dan perlu dilakukan konsul ke Bagian Gigi dan Mulut untuk mencari fokus infeksi dan tatalaksana komprehensif untuk mencegah terjadinya HSP dengan keterlibatan ginjal.

Kesimpulan

Riwayat infeksi gigi merupakan faktor pencetus terbanyak terjadinya HSP dengan keterlibatan ginjal pada anak, sehingga perawatan gigi perlu mendapat perhatian khusus pada penatalaksanaan HSP untuk mencegah keterlibatan ginjal.

Daftar pustaka

1. Ozen S, Pistorio A, Lusan S. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
2. McCarthy H, Tizard E. Clinical practice: diagnosis and management of Henoch Schonlein Purpura. *Eur J Pediatr* 2010;169:643-50.
3. Sinclair P. Henoch-Schonlein purpura-a review. *Current Allergy Clin Immunol* 2010;23:116-20.
4. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T. Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child* 2010;95:877-82.
5. Inoue C.N NT, Matsutani S, Ishidoya M, Homma R, Chiba Y. Efficacy of early dental and ENT therapy in preventing nephropathy in pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Clinical Rheumatology* 2008. 2008;27:1489-96.
6. Igawa K, Satoh T, Yokozeki H. Possible association of Henoch-Schonlein purpura in adults with odontogenic focal infection. *International Journal of Dermatology*. 2011;50:277-9.
7. Aalberse J, Dalman K, Ramnath G, Pereira R, Davin J. Henoch-Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann rheum Dis* 2007;66:1648-50.
8. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F. 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.
9. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu S, Elmas S, Bozkaya D, Elmaci A. Henoch schonlein purpura in chilhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol* 2008;27:1087-92.
10. Grace J, Blanco O, Ibanez M, Lopez P, Martin I. Outcome of Henoch Schonlein nephropathy in pediatrics patients: prognostic factors. *Nefrologia* 2008;6:627-32.
11. Calviño MC, llorca J, García-Porrúa C, Fernández-iglesias JI, Rodriguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein Purpura in children from northwestern spain a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:279-90.
12. Islek I, Muslu A, Totan M, Gok F, Sanic A. Henoch-Schonlein purpura and pulmonary tuberculosis. *Pediatrics International* 2002;44:545-46.
13. Abe M, Mori Y, Sijo H, Hoshi K, Ohkubo K, Ono T, dkk. The efficacy of dental therapy for an adult case of Henoch-Schonlein purpura. *Oral Science International* 2012;9:59-62.
14. Nakaseko H, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Hibi Y, Yamasaki Y, dkk. High prevalence of sinusitis in children with henoch-schonlein purpura. *Hindawi Publishing Corporation*. 2011:1-3.