

GANGGUAN IMUNODEFISIENSI PRIMER (PID)

Pratiwi Dyah Kusumo
Universitas Kristen Indonesia

ABSTRACT

Primary Immunodeficiency Disease (PID) is rare disorder in adult NS most often serious forms are detected during infancy or childhood. Recently the incidents of PID are increasing, that we have to be aware especially to the children. The objective of this writing is to discuss the Primary immunodeficiency disorder (PIDs) which are broadly classified as disorders of adaptive immunity (i.e., T-cell, B-cell or combined immunodeficiencies) or of innate immunity (e.g. phagocyte and complement disorders) and usually attacks the children. The method used library research and the data are analyzed descriptively. It can be concluded that: (1) Although the clinical manifestations of PIDs are highly variable, most disorders involve at least an increased susceptibility to infection. (2) The failure to thrive; poor response to prolonged use of antibiotics; persistent thrush or skin abscesses; or a family history of PID (3) The application of mutation analysis is becoming an integral part of the complete evaluation of patients with primary immunodeficiency (4) PIDs should be suspected in patients with: recurrent sinus or ear infections or pneumonias within a 1 year period.

PENDAHULUAN

Gangguan immunodefisiensi primer (PID) merujuk beragam gangguan yang ditandai dengan berkurangnya atau tidak adanya salah satu atau lebih komponen dari sistem kekebalan tubuh. Gangguan tersebut dapat bersifat kronis dan biasanya merupakan gangguan yang cukup penting. IPD menyebabkan pasien tidak dapat merespon secara adekuat infeksi yang ada sehingga respon terhadap gangguan infeksi tidak adekuat. Lebih dari 130 gangguan IPD yang berbeda telah diidentifikasi hingga saat ini, dan dengan adanya penemuan baru yang terus-menerus didapatkan perkembangan identifikasi lainnya. PID kebanyakan merupakan hasil dari cacat bawaan dalam pengembangan sistem kekebalan tubuh dan/atau fungsi. Penting untuk dicatat bahwa PID berbeda dari immunodefisiensi sekunder yang mungkin timbul dari penyebab lain, seperti infeksi virus atau bakteri, malnutrisi atau pengobatan dengan menggunakan obat yang menginduksi imunosupresi.

Estimasi prevalensi gangguan IPD (selain gangguan immunodefisiensi IgA) di Amerika Serikat adalah sekitar 1:1200 kelahiran hidup. Defisiensi IgA adalah PID yang paling umum, terjadi pada sekitar 1:300 hingga 1:500 orang. Presentasi klinis PID sangat bervariasi, namun gangguan yang paling banyak adalah gangguan yang melibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Bahkan, PID dapat nampak sebagai infeksi "rutin" (telinga,

sinus dan paru-paru). Oleh karena itu, mungkin tidak terdeteksi dalam diagnosis awal perawatan. Diagnosis yang akurat dan tepat waktu dari gangguan ini membutuhkan indeks kecurigaan yang tinggi dan pengujian khusus. Oleh karena itu, konsultasi dengan imunolog klinis yang berpengalaman dalam evaluasi dan pengelolaan immunodefisiensi menjadi sangat penting, karena diagnosis dini dan pengobatan sangat penting untuk mencegah penyakit yang signifikan terkait morbiditas dan meningkatkan kesehatan pasien (McCusker,2011:1)

Tujuan penulisan ini untuk membahas gangguan immunodefisiensi yang terjadi khususnya pada anak-anak dan pada umumnya gejalanya tidak disadari sebagai hal yang patut diperhatikan karena gejala tersebut nampak seperti penyakit biasa (seperti influenza). Metode yang digunakan adalah kajian kepustakaan dan dianalisis secara deskriptif.

PEMBAHASAN

Klasifikasi *Primar Immunodeficiency Disorder (PID)*

PID secara luas diklasifikasikan menurut komponen dari sistem kekebalan tubuh yang terutama terganggu. Gangguan sistem imunitas tersebut dapat dibedakan atas gangguan sistem imun adaptif (Defisiensi sel T, Defisiensi se B dan Kombinasi defisiensi sel T serta sel B) dan gangguan sistem imun alami (gangguan fagositik

KEDOKTERAN

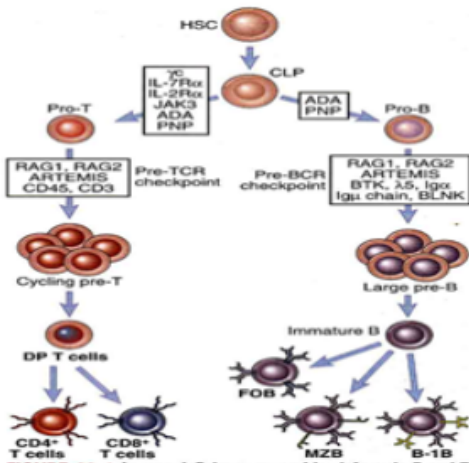
dan gangguan komplemen)(McCusker,2011:2).

Gangguan Kekebalan Sistem Imunitas Adaptif

Sel T dan sel B adalah sel utama dari sistem kekebalan adaptif tubuh. Sel B memediasi produksi antibodi dan oleh karena itu memainkan peran utama dalam *antibodi-mediated* (humoral) imunitas. Di sisi lain, sel T mengatur respon sel yang dimediasi sistem imun. Cacat yang terjadi pada setiap pengembangan, diferensiasi dan pematangan sel T mengarah pada gangguan immunodefisiensi sel T, sedangkan cacat yang berkaitan dengan sel B mengarah pada pengembangan sel B dan/atau gangguan hasil pematangan sel B (defisiensi antibodi), karena produksi antibodi sel B yang diperantarai sel B membutuhkan fungsi sel T. Oleh karenanya gabungan gangguan sel T dan sel B akan menyebabkan gangguan immunodefisiensi sel B dan sel T (*Combined Immunodeficiencies/ CIDs*) (McCusker,2011:2,Abbas,2006:465).

Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

Gangguan yang terjadi pada rangkaian proses perkembangan sel limfosit T yang dapat / tidak akan berdampak pada pematangan sel B sebagaimana terlihat pada gambar 1 di bawah ini:



Gambar 1. Tahap dan Faktor yang diperlukan dalam Maturasi Sel B dan Sel T

Gangguan ini dapat berdampak secara langsung pada sistem imun humoral maupun imunitas yang dimediasi oleh sel T disebut *Severe combined immunodeficiency* (SCID) dengan beragam faktor penyebab dan dampaknya seperti terlihat pada tabel 1 berikut ini:

Tabel 1. Severe combined immunodeficiencies

Disease	Functional deficiencies	Mechanism of defect
A. Defects in cytokine signaling		
X-linked SCID	Marked decrease in T cells; normal or increased B cells; reduced serum Ig	Cytokine receptor common γ chain mutations; defective T cell development in the absence of IL-7 derived signals
Autosomal recessive forms	Marked decrease in T cells; normal or increased B cells; reduced serum Ig	Mutations in IL-2Rα chain, IL-2Rβ chain JAK3
B. Defects in nucleotide salvage pathways		
ADA deficiency	Progressive decrease in T.B and NK cells; reduced serum Ig	ADA deficiency leading to accumulation of toxic metabolites in lymphocytes
PNP deficiency	Progressive decrease in T.B and NK cells; reduced serum Ig	PNP deficiency leading to accumulation of toxic metabolites in lymphocytes
C. Defects in V(D) J recombination		
RAG1 or RAG2 deficiency*	Decreased T and B cells; reduced serum Ig; absence or deficiency of T and B cells	Cleavage defect during V(D)J recombination; mutations in RAG1 or RAG2
ARTEMIS deficiency*	Decreased T and B cells; reduced serum Ig; absence or deficiency of T and B cells	Failure to resolve hairpins during V(D)J recombinations in ARTEMIS
D. Defective thymus development		
Defective pre-TCR checkpoint	Decreased T cells; normal or reduced B cell; reduced serum Ig	Decreased T cells; normal or reduced B cell; reduced serum Ig
DiGeorge syndrome	Decreased T cells; normal or reduced B cell; reduced serum Ig	Decreased T cells; normal or reduced B cell; reduced serum Ig
E. Other defects		
Reticular dysgenesis	Decreased T,B and myeloid cells	Mutation not identified

Abbreviations: ADA, adenoine deaminase; CRAC, calcium release activated channel; PNP, purine nucleoside phosphorylase

*Hypomorphic mutations in RAG genes and in ARTEMIS can contribute to Omenn syndrome

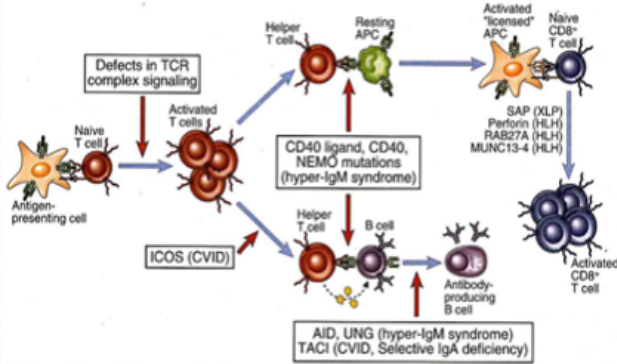
Penyakit ini dikarakteristikan dengan defisiensi dari sel B maupun sel T atau hanya sel T. Kasus ini dampak pada sistem humoral terjadi karena tidak adanya bantuan dari sel T. Anak-anak dengan SCID biasanya memiliki infeksi selama satu tahun masa kehidupannya dan akan terus berulang kecuali bila mereka diterapi. Proses perkembangan sel T dan sel B dari *hematopoietic stem cell* hingga limfosit kompeten fungsional yang matang melibatkan progenitor lymphosit awal, penataulang (*rearrangement*) lokus yang mengkode satu rantai dari reseptor antigen diikuti dengan seleksi sel yang telah dibuat dalam tatanan produksi penataan titik antigen reseptor, ekspresi pada kedua rantai dari reseptor antigen dan seleksi spesifikasi sel yang dibutuhkan. Gangguan dari setiap tahap ini akan berdampak pada bentuk SCID (Abbas,2007:467-470,Delves, 2006;318)

Defisiensi Antibodi

Pada saat kegagalan perkembangan sel T atau perkembangan sel T dan sel B berkontribusi pada fenotipe

KEDOKTERAN

SCID, maka kegagalan perkembangan sel B dan fungsinya akan berdampak pada gangguan abnormalitas sintesis antibodi. Pada salah satu dampak yaitu sindrom hyper IgM, defisiensi antibodi juga berkorelasi dengan gangguan pada aktivasi makrofag dan *Antigen Presenting Cell* (APC) yang akan berpengaruh pada *attenuated cell-mediated immunity* seperti gambar 2 berikut:



Gambar 2. Immunodefisiensi Gangguan Signaling Reseptor Antigen Limfosit Sel B dan Sel T

Manifestasi klinis dari kegagalan pematangan *antibody* akan berdampak pada beberapa gangguan; di antaranya adalah Agammaglobulinemias, Hypogammaglobulinemias dan Hyper-IgM syndrome. Agammaglobulinemias atau yang biasa disebut Bruton's agammaglobulinemias dikarakteristikkan dengan tidak adanya gamma globulin pada darah. Disebabkan mutasi atau delesi yang mengkode enzim Bruton Tyrosine Kinase (Btk). Hypogammaglobulinemias erat kaitannya dengan gangguan atau mutasi yang mengatur metilasi DNA. Hyper-IgM syndrome terjadi karena adanya kesalahan dalam switching sel B menjadi isotype IgG atau IgA. Gambaran lengkap tentang defisiensi *antibody* dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini:

Tabel 2. Antibody Deficiencies

Disease	Functional deficiencies	Mechanism of defect
A. Agammaglobulinemias		
X-linked	Decrease in all serum Ig isotypes; reduced B cell numbers	Pre-B receptor checkpoint defect; Btk mutation
Autosomal recessive forms	Decrease in serum Ig isotypes; reduced B cell numbers	Pre-B receptor checkpoint defect; mutations in Ig M heavy chain (μ), surrogate light chains (λ) I μ , BLNK
B. Hypogammaglobulinemias/isotype defects		
Selective Ig A deficiency	Decreased IgA; may be associated with increased susceptibility to bacterial infections and protozoa such as <i>Giardia lamblia</i>	Mutations in TACI in some patients

lanjutan tabel

Selective IgG2 deficiency	Increased susceptibility to bacterial infections	Small subset have deletion in IgH $\alpha 2$ locus
Combined Variabel Immunodeficiency (CVID)	Hypogammaglobulinemia; normal or decreased B cell numbers	Mutations in ICOS and TACH some patients
ICF syndrome	Hypogammaglobulinemia; occasional mild T cell defects	Mutations in DNMT3B
C. Hyper-IgM syndromes		
X-linked	Defect in T helper cell-mediated B cell, macrophage and dendritic cell activation; defects in somatic mutation, class switching, and germinal center formation; defective cell-mediated immunity.	Mutation in CD40L
Autosomal recessive with cell mediated immune defects	Defect in T helper cell-mediated B cell, macrophage and dendritic cell activation; defects in somatic mutation, class switching, and germinal center formation; defective cell-mediated immunity.	Mutations in CD40, NEMO
Autosomal recessive with antibody defect only	Defect in somatic mutation and isotype switching	Mutations in AID, UNG

Abbreviations: AID, Activation-induced cytidine deaminase; DNMT3B, DNA methyl transferase 3B; ICOS, inducible costimulator; NEMO, NF- κ B essential modulator; TACI, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand inhibitor; UNG, uracil N-glycosylase.

Sumber: Abbas, 2007:470-472, Delves, 2006:315-316

Gangguan Aktivasi dan Fungsi Sel T

Abnormalitas kongenital dalam aktivasi sel limfosit T semakin meningkat dengan pemahaman kita tentang proses molekular yang mempengaruhi pematangan sel limfosit T. Gangguan tersebut meliputi kegagalan dalam ekspresi MHC, kegagalan dalam signaling sel T dan *familial seshemophagocytic lymphohistiocytosis*. Kegagalan dalam ekspresi MHC dapat disebabkan oleh kegagalan dalam respon IFN- γ mutasi beberapa faktor seperti RFX5, CIITA dan lain sebagainya. Kegagalan dalam signaling sel T disebabkan adanya mutasi pada gen yang mengkode berbagai protein sel T, dimana akan mempengaruhi ekspresi CD4⁺ atau CD8⁺. Sebagai contoh defisiensi ZAP-70 akan menurunkan jumlah CD8⁺ tetapi tidak mempengaruhi ekspresi CD4⁺ 2,3 seperti lihat tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Gangguan pada aktivasi sel T

Disease	Functional deficiencies	Mechanism of defect
A. Defects in MHC expression		
Bare lymphocyte syndrome	Defective MHC class II expression and deficiency in CD4 ⁺ T cells; defective cell-mediated immunity, and T-dependent humoral immune responses	Defects in transcription factors regulating MHC class II gene expression, including CIITA, RFXANK, RFX5, and RFXAP
MHC class I deficiency	Marked decrease in T cells; normal or increased B cells; reduced serum Ig	Mutations in TAP1, TAP2, and tapasin

bersambung ke halaman

lanjutan tabel 3.

B. Defective T cell signaling		
Proximal TCR signaling defects	Defects in cell-mediated immunity and T-dependent humoral immunity	Mutations in CD3 genes, CD45
Wiskott-Aldrich syndrome	Defective T cell activation, leukocyte mobility	TCR dependent action-cytoskeletal rearrangements are defective because of mutations in WASP
C. Familial hemophagocytic lymphohistiocytoses		
X-linked lymphoproliferative syndrome	Uncontrolled EBV induced B cell proliferation, uncontrolled macrophage and CTL activation defective NK cell and CTL function	Mutations in SAP
Perforin deficiencies	Uncontrolled macrophage and CTL activation defective NK cell and CTL function	Mutations in perforin
Granule fusion defects	Uncontrolled macrophage CTL activation defective NK cell and CTL function	Defective cytotoxic granule exocytosis mutations in RAB27A, MNC 13-4 (and in LYST in Chediak-Higashi syndrome-see Table 20-2)

Abbreviations: LYST, lysosomal trafficking regulator protein; SAP, SLAM-associated protein; TAP, transporter associated with antigen processing; WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein.

Sumber: Abbas, 2007:472-474, Delves, 2006:316-318

Gangguan Kekebalan Sistem Imun Bawaan

Respon imun bawaan merupakan garis pertahanan pertama terhadap organisme yang berpotensi menyerang pertahanan tubuh. Pengenalan yang baik terhadap ancaman dan induksi gangguan dari kaskade inflamasi merupakan langkah-langkah penting dalam mengeliminir organisme patogen dari sistem. Kegagalan sistem bawaan untuk mengidentifikasi patogen akan berdampak menunda induksi respon imun dan dapat memperburuk hasil infeksi. Banyak sel dan protein yang terlibat dalam respon imun bawaan termasuk diantaranya fagosit (neutrofil dan makrofag), sel dendritik dan protein komplemen. Fagosit terutama bertanggung jawab untuk proses fagositosis, sebuah proses di mana sel menelan dan menghilangkan patogen yang menyerang tubuh. Protein komplemen berfungsi untuk mengidentifikasi dan mengopsonisasi (mantel) antigen asing membuat mereka rentan terhadap fagositosis. Cacat dalam pengembangan dan fungsi dari setiap unsur-unsur kekebalan bawaan dapat menyebabkan PIDs (*Primary Immunodeficiency Disorder*). (McCusker,2011;2)

Presentasi Klinis Gangguan IPD

Penyakit gangguan imunodefisiensi primer (PID) adalah kelompok gangguan genetik heterogen yang mempengaruhi komponen yang berbeda dari sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif. Manifestasi kardinal PID termasuk infeksi saluran pernapasan dan

pencernaan yang sering dengan gejala sistemik seperti demam, penurunan berat badan, dan gagal tumbuh. Kemajuan terbaru dalam biologi molekuler telah mengidentifikasi lebih dari 120 gen yang berbeda, dengan bentuk kelainan mencapai lebih dari 150 berbagai bentuk PID. Oleh karena komplikasi serius yang berhubungan dengan PID dan pengembangan alat diagnostik beberapa tahun terakhir ini, dokter telah berusaha untuk menentukan tingkat kejadian PID melalui pengumpulan data klinis untuk meningkatkan tingkat diagnosis dan pengobatan. Namun, masih banyak subyek yang tidak dilaporkan atau tidak terdiagnosis. Kebanyakan penelitian telah dilakukan pada populasi Eropa dan Amerika Utara, ada beberapa studi yang telah meneliti kejadian PID antara berbagai ras dan kelompok etnis. *Data registry* yang diterbitkan telah menunjukkan variasi baik ras dan geografis dalam prevalensi dan pola PID. Dalam tahun 10 lalu, data PID dari Timur Tengah dan Amerika Latin telah diterbitkan. Di Asia, prevalensi PID telah sebagian besar tidak diketahui. (McCusker,2011;3)

1. Gangguan Defisiensi Sel T dan *Combined Immunodefisiensi Disorder (CID)*

Manifestasi klinis dari gangguan sel T (seluler) dan CIDs akan bervariasi tergantung pada cacat tertentu yang mendasari dalam respon imun adaptif. Oleh karena itu, kecurigaan klinisi menjadi hal yang penting untuk diagnosis dengan tepat waktu gangguan yang terjadi. Pasien dengan gangguan spesifik sel T kemungkinan akan mengalami *lymphopenic* (limfosit berada dalam tingkat abnormal rendah) dan *neutropenia* (neutrofil berada dalam tingkat abnormal rendah). Dalam bentuk yang paling parah CID (juga dikenal sebagai immunodeficiency gabungan yang parah [*Severe combined immunodeficiencies / SCID*]) dimana terjadi kekurangan sel T fungsional dan fungsi kekebalan tubuh.

Gangguan ini jarang terjadi dan umumnya dikategorikan ke dalam ada tidak adanya sel T; dengan kehadiran sel B (T-, B +), atau tidak adanya kedua T dan sel B (T-, B-). Jumlah sel natural killer (NK cells) juga informatif untuk menentukan fenotip genetik SCID. Meskipun demikian, jumlah normal sel T tidak mengecualikan kemungkinan cacat sel T dan pada pasien dengan presentasi klinis imunodefisiensi yang konsisten, maka penyelidikan lebih lanjut dari fungsi sel T menjadi

hal yang menjamin akurasi yang tepat diagnosis imunodefisiensi. Pasien dengan SCID biasanya dalam tahun pertama kehidupan mengalami diare kronis dan gagal tumbuh, berat, infeksi berulang dengan patogen oportunistik (misalnya *Candida albicans* [sariawan], *Pneumocystis jiroveci*, atau *cytomegalovirus*) serta ruam kulit. Beberapa pasien mungkin juga mengalami cacat neurologis. SCID adalah kondisi darurat pediatrik karena infeksi sering menyebabkan kematian dimana transplantasi sumsum tulang (BMT) dapat bersifat kuratif.

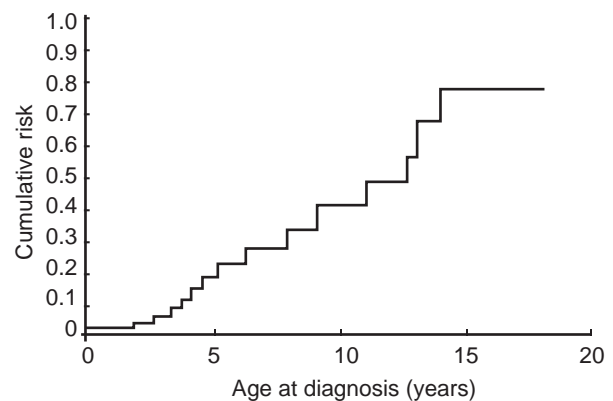
Lainnya CIDS kurang parah yang tidak khas menyebabkan kematian dini termasuk Wiskott-Aldrich syndrome, sindrom DiGeorge, ataksia-telangiectasia dan penyakit X-linked limfoproliferatif. Pasien dengan gangguan ini, di masa kanak-kanak mengalami infeksi berulang dan temuan klinis yang bervariasi tergantung pada sindrom tertentu. Autoimunitas dan disregulasi kekebalan tubuh juga sering dikaitkan dengan komplikasi CIDs. (McCusker,2011; 3, Ballow, 2009:14).

2. Gangguan Defisiensi Sel B

Gangguan defisiensi sel B (defisiensi antibodi) adalah jenis yang paling umum dari immunodefisiensi, terhitung sekitar 50% dari seluruh diagnosis PID. Defisiensi ini terdiri dari sekelompok gangguan heterogon yang ditandai dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi saluran pernapasan, terutama oleh *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*. Pasien biasanya secara berulang dan sering parah menderita infeksi sinopulmonary seperti otitis media, sinusitis, dan pneumonia. Diare, kelelahan, manifestasi autoimun (terutama sitopenia autoimun), dan gangguan pendengaran sensorineural. Pasien dengan defisiensi humoral sering memiliki kondisi berkurang atau tidak ada kadar imunoglobulin serum, tetapi juga dapat menunjukkan jumlah normal atau meningkatnya kadar imunoglobulin serum dengan fungsi abnormal.

Lebih dari 20 gangguan kekurangan antibodi telah ditetapkan sampai saat ini, bagaimanapun, masih banyak gangguan yang belum terdefinisi. Gangguan khas yang termasuk dalam kategori ini meliputi: *agammaglobulinemia X-linked* (XLA, juga dikenal sebagai *agammaglobulinemia Bruton's*), *Common Variable Immunodeficiencies* (CVID), dan selektif defisiensi IgA. XLA adalah hasil dari mutasi pada gen *Bruton Tirosin*

Kinase (Btk), yang bertanggung jawab untuk menengahi pengembangan dan pematangan sel B. Kelainan ini ditandai dengan pengurangan tingkat sirkulasi B-sel dan serum IgG, IgA dan IgM. Laki-laki yang terkena biasanya menderita infeksi berulang sinopulmonary dan tidak adanya kelenjar getah bening serta amandel. CVID adalah gangguan heterogen yang ditandai dengan pengurangan konsentrasi serum IgG, rendahnya konsentrasi IgA dan/atau IgM dan rendah atau tidak adanya tanggapan imunisasi. Gangguan ini mempengaruhi pria dan wanita, dan biasanya memiliki harapan usia hidup lebih lama daripada gangguan kekurangan lainnya (yaitu > 10 tahun). Hal ini terkait dengan infeksi sinopulmonary berulang, penyakit autoimun dan granulomatososa, komplikasi gastrointestinal dan meningkatnya resiko keganasan (misalnya, limfoma dan karsinoma lambung). Beberapa pasien mungkin juga menderita bronkiektasis (pelebaran ireversibel bagian dari bronkus akibat kerusakan dinding saluran napas), yang merupakan penyebab umum dari morbiditas dan mortalitas pada pasien ini. Gangguan kekurangan antibodi yang ringan, seperti kekurangan IgA selektif, berhubungan dengan rendahnya variabel serum tingkat kelas imunoglobulin atau subclass dan, dalam beberapa kasus gangguan dalam pembentukan antibodi spesifik. IgA, ditandai dengan tingkat rendah atau tidak ada serum IgA dibandingkan tingkat normal IgG dan IgM. Hanya sekitar sepertiga dari pasien sangat rentan terhadap infeksi. Gambaran korelasi umur diagnosa dan resiko kumulatif sebagaimana terlihat pada gambar 3 berikut:



Gambar 3. Korelasi umur diagnosis dan resiko kumulatif pasien XLA
 Sumber: McCusker,2011:3, Ballow,2009:15.

3. Gangguan Immunodefisiensi Bawaan

Pasien dengan gangguan immunodefisiensi bawaan dapat terjadi pada usia berapa pun, seringkali dengan kondisi sulit memberantas infeksi. Tanda-tanda yang khas dari gejala gangguan fagosit adalah piogenik yang parah, bakteri dan infeksi jamur pada kulit, saluran pernapasan, dan organ internal, serta luka yang menyakitkan sekitar mulut. Granulomatosa penyakit kronis (CGD) adalah cacat fagosit umum. Hiper-IgE syndrome merupakan gangguan fagosit ditandai dengan infeksi *Staficoccus* pada kulit, tulang dan paru-paru, kelainan tulang dan tingkat IgE yang tinggi. Baru-baru ini ditemukan hasil dari mutasi pada transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3) yang mempengaruhi sel fagositik *Staphylococcus* serta fungsi osteoklas yang terlibat dalam remodeling tulang.

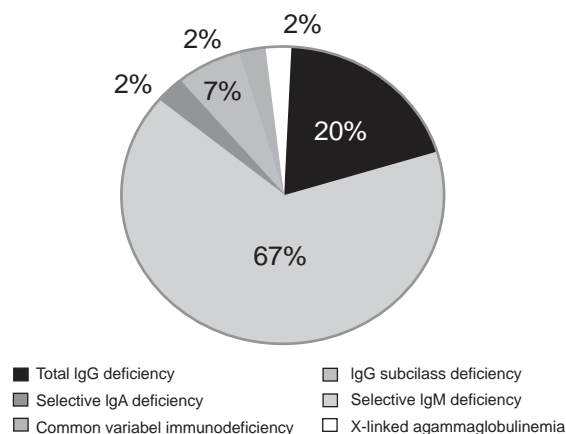
Dari semua PID, kekurangan komplemen memiliki presentasi kurang dari 1% dari kasus diidentifikasi. Pasien dengan gangguan ini cenderung menderita dengan penyakit autoimun sistemik yang menyerupai lupus eritematosus atau dengan infeksi berat atau berulang dengan organisme encapsulated. (McCusker,2011:3-4).

Analisis Genetik IPD

Penerapan analisis mutasi menjadi bagian integral dari evaluasi lengkap pasien dengan immunodefisiensi primer dan dengan demikian dokter yang merawat pasien harus mengembangkan pemahaman yang lebih baik dari utilitas dan tantangan dari teknologi laboratorium. Sebuah laporan lengkap dari laboratorium klinis menyediakan pengujian mutasi harus mencakup analisis identifikasi berbagai mutasi dan juga identifikasi adanya *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) dan temuan titik identik mutasi. Hal ini penting untuk memastikan bahwa setiap perubahan urutan diidentifikasi karena akan memiliki dampak dasar penentuan kekebalan genetik pasien. Studi kasus yang disajikan mengidentifikasi situasi di mana evaluasi awal dapat menyebabkan kesimpulan false-negatif atau positif. Sebagai bagian dari evaluasi genetik, seorang konselor genetik sangat penting untuk membantu memastikan pasien memahami yang terbaik diagnosis dan memberi kebutuhan informasi genetik termasuk dampak pada diri mereka sendiri dan keluarga mereka (Hsu,2009:8).

Insidens IPD

Penyakit immunodefisiensi primer (PID) adalah gangguan yang jarang terjadi pada orang dewasa. Paling sering, kondisi serius terdeteksi selama masa bayi atau kanak-kanak. Namun, bentuk ringan dari PID tidak dapat didiagnosis sampai di kemudian hari, dan beberapa jenis immunodefisiensi humoral mungkin terjadi di masa dewasa. Sebuah studi retrospektif dilakukan pada 55 pasien dewasa yang didiagnosis sebagai PID antara Januari 1998 dan Januari 2009 di sebuah pusat medis tunggal tersier di Korea. Kekurangan subclass IgG adalah fenotipe yang paling umum (67%, 37/55), diikuti oleh defisiensi IgG (20%, 11/55), IgM defisiensi (7%, 4/55), *Common Variabel Immunodeficiency* (2%, 1 / 55), dan *X-linked agammaglobulinemia* (2%, 1/55). IgG3 dan IgG4 adalah subclass yang paling terkena dampak. Infeksi saluran pernapasan bagian atas dan bawah (76%) adalah gejala yang paling sering diamati, diikuti oleh infeksi situs beberapa (11%), infeksi saluran kemih, dan kolitis. Asma bronkial, rhinitis, dan beberapa penyakit autoimun adalah penyakit yang umum terkait. IgG dan defisiensi IgG subclass harus dipertimbangkan pada pasien dewasa dengan kondisi infeksi saluran pernapasan atas dan bawah yang berulang, terutama pada mereka dengan alergi pernapasan atau penyakit autoimun.

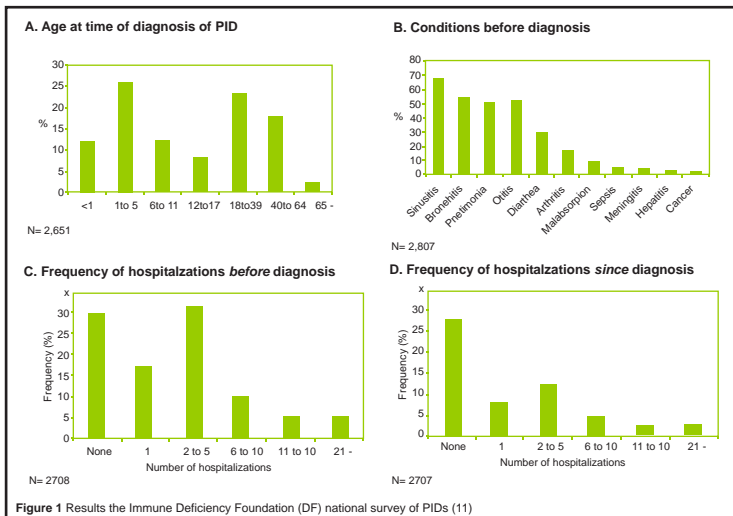


Gambar 4. Distribusi Primary Immunodeficiency Disorder Pasien Dewasa di Korea
Sumber: Kim,2010:825-826.

Diagnosis IPD

Diagnosis dini IPD sangat penting untuk mencegah penyakit yang signifikan terkait morbiditas, dan bahkan kematian. Namun, sebuah survei nasional PID di Amerika

Serikat menemukan bahwa lebih dari 40% pasien dengan gangguan ini tidak didiagnosis sampai dewasa (Gambar 5A), meskipun bahwa banyak fakta melaporkan kondisi kesehatan yang serius atau kronis sebelum diagnosis, seperti sinusitis, bronchitis, dan pneumonia (IGambar 5B). Pentingnya diagnosis dan penanganan yang cepat dan penatalaksana PID lebih lanjut ditinjau dari tingkat rawat inap pra-dan pasca diagnosis. Meskipun 70% dilaporkan dirawat di rumah sakit sebelum diagnosis (Gambar 5C), hampir setengah (48%) melaporkan tidak ada rawat inap sejak diagnosis (Gambar 5D).



Gambar 5. Korelasi antara kecepatan diagnosis IPD dan masa perawatan
 Sumber: McCusker,2011:4-5.

Berdasarkan data diagram di atas, diagnosis PID harus dicurigai pada anak-anak dan orang dewasa yang memiliki pneumonia berulang dan atau telinga, sinus dan infeksi kulit. 10 tanda Immunodefisiensi yang perlu diwaspadai seperti yang tercantum pada tabel 4 di bawah ini:

Tabel 4. The Jeffrey Modell Foundations'

10 tanda gejala gangguan sistem Imunitas
1. ≥ 8 gangguan infeksi telinga dalam jangka waktu satu tahun
2. ≥ 2 infeksi sinus yang serius dalam jangka waktu satu tahun
3. ≥ 2 bulan penggunaan antibiotika dengan efek yang sangat kecil
4. 2 pneumonia dalam jangka waktu satu tahun
5. Kegagalan pertumbuhan normal bayi (berat badan dan tumbuh kembang)
6. Kekambuhan abses pada kulit atau organ
7. Infeksi jamur yang persisten pada mulut atau kulit
8. Kebutuhan intravenous antibiotik untuk mengobati infeksi
9. ≥ 2 infeksi dengan jangkauan lokasi yang cukup dalam
10. Riwayat keluarga terjadinya IPD

Meskipun tabel 5 ini tidak memberikan daftar lengkap dari semua tanda-tanda dan gejala PID, pasien yang memenuhi salah satu kriteria harus dirujuk segera ke imunolog klinis untuk evaluasi lebih lanjut. Ahli imunolog akan memberikan evaluasi menyeluruh kekebalan yang sering dimulai dengan *Complete Blood Count* (CBC) dan hapusan darah. Tes ini digunakan untuk mengevaluasi keberadaan limfopenia, limfosit abnormal atau tidak biasa serta sel fagositik, dan juga kelainan terkait hematologi lain yang mungkin menunjukkan PID. Limfopenia signifikan, misalnya, mungkin merupakan indikasi pertama dari Immunodefisiensi T-sel (seluler). Alat diagnostik lain yang penting meliputi tes proliferasi limfosit dan flow cytometry yang memungkinkan untuk penghitungan sel B, sel T, dan sel NK, serta evaluasi penanda limfosit, varibilitas sel T dan reseptor adhesi yang mungkin terkait dengan cacat kekebalan spesifik. Analisis standard aliran cytometry berada pada level abnormal pada sebagian besar kasus SCID dan dalam beberapa kasus CID.

Pengobatan dan Terapi PID

Pengobatan atau terapi penggantian Immunoglobulin (Ig) pertama kali digunakan pada tahun 1950 untuk pengobatan PID yang ditandai dengan kekurangan antibodi dominan. Sejak itu, kemajuan luar biasa telah dibuat dalam memahami perbaikan klinis dengan penggantian Ig, serta dalam memahami variasi genotipik dan fenotipik yang banyak mempengaruhi penurunan kekebalan alami atau buatan.

Pengobatan PID bersifat kompleks dan umumnya melibatkan strategi pendukung yang baik, sebagai contoh terapi sebaiknya dikoordinasi oleh imunolog dengan keahlian dalam menangani gangguan ini. Manfaat imunoglobulin (Ig) pengganti kekurangan antibodi (*Antibody Deficiencies/AD*) tidak perlu dipertanyakan lagi. Banyak dari kelainan kongenital terjadi pada awal kehidupan dan oleh karenanya terapi ini sering diterapkan pertama kali pada anak muda. Bagi banyak anak, infus imunoglobulin akan tetap menjadi kebutuhan di masa mendatang. Tidak ada terapi lain telah menunjukkan manfaat yang sama sebagaimana terapi Ig dalam mengurangi jumlah dan keparahan dari komplikasi infeksi pada pasien anak dengan AD. Konsensus antara

immunologists pediatrik adalah bahwa bila dikombinasikan dengan pemantauan klinis yang intensif, tepat waktu dan terapi pengganti Ig yang tepat, pada akhirnya bisa memperpanjang harapan hidup pasien muda untuk mendekati harapan hidup dari populasi umum. Pemikiran mengenai efektivitas aplikasi dari terapi Ig terus berkembang, kekurangan efektifitas obat ini dan peningkatan biaya terapi telah ditangani secara komprehensif. Indikasi pertama dan terpenting dari pengganti Ig adalah untuk mengurangi infeksi pada pasien dengan hypogammaglobulinemia dan tanggapan gangguan antibodi. Penyakit prototipikal dalam kelompok ini adalah agammaglobulinemias: *X-linked (XLA)* atau *resesif autosomal (ARA)*. Diagnosis kondisi ini biasanya dibuat pada tahun kedua atau ketiga kehidupan pada anak dengan riwayat infeksi berulang, penurunan immunoglobulin yang signifikan dan jumlah sel B yang sangat rendah atau tidak ada. Pada pasien muda perlakuan awal terapi Ig dapat menyelamatkan jiwa.

Hypogammaglobulinemia ditandai tiga isotypes sel B yang menunjukkan diagnosis *Common Variabel Immunodeficiency (CVI)* sedangkan penurunan IgG dan IgA serta kondisi IgM kisaran normal hingga terjadi peningkatan sebagai ciri dari sindrom Hyper IgM (HIGM). Anak-anak dengan CVI atau HIGM memiliki gangguan parah pada respon antibodi dan seperti pasien agammaglobulinemic, biasanya menderita infeksi berulang sinopulmonary yang dapat terbantu dengan infus Ig biasa. Immunoglobulin pengganti juga diindikasikan pada bayi dengan *Severe Combined Immunodeficiency Disorder (SCID)* dilakukan pada masa menunggu sebelum adanya transplantasi dimana fungsi sel-sel B tidak dikembalikan dengan adanya transplantasi.

Hypogammaglobulinemia Transient masa bayi (THI) adalah penyebab paling umum dari hypogammaglobulinemia gejala pada anak-anak di bawah usia dua. Diagnosis ini hanya dapat dibuat dalam retrospeksi dimana tingkat immunoglobulin anak mencapai usia yang sesuai standard yang ada. Beberapa dari anak-anak awalnya didiagnosis dengan THI akan mengembangkan cacat lebih permanen. Kebanyakan pasien dengan THI mendapatkan terapi dengan manajemen antibiotik yang tepat tetapi beberapa mungkin memerlukan dukungan jangka pendek *Intravenous*

Immunoglobulin (IVIG). Manfaat IVIG pada pasien muda harus seimbang terhadap kemungkinan terganggunya pematangan normal dari sistem kekebalan tubuh, karena setidaknya dalam vitro, IVIG menekan baik sel T dan tanggapan sel B. Bagi mereka yang mendapat perlakuan terapi IVIG, re-evaluasi periodik fungsi kekebalan tubuh mereka sangat penting untuk diperhatikan. (Gracia-Lionert,2008:1-3).

Terapi Gen pada *Primary Immunodeficiencies (PIDs)*

Primary immunodeficiencies (PIDs) memiliki lebih dari 300 kelainan genetik yang secara fundamental berdampak pada perkembangan dan fungsi dari sistem kekebalan tubuh. Kebanyakan dari PID merupakan gangguan monogenic yang sangat jarang terjadi, tetapi spektrum dari PIDs secara konstan berkembang dengan identifikasi sindrom imunodefisiensi baru melalui teknologi sekuensing dari generasi ke generasi dan peningkatan kepekaan para klinisi. Pasien pada umumnya datang dengan keluhan utama kerentanan terhadap infeksi terhadap organisme yang tidak umum dan mungkin dapat berkembang pada penyakit autoimmunity atau *autoinflammatory* dan keganasan lymphoreticular. Terapi suprtif sangat efektif untuk berbagai kondisi dan tentunya terapi yang sesungguhnya diperlukan untuk diperlukan mencegah *morbidity* kronik dan kematian awal. Transplantasi *Allogeneic hematopoietic stem cell (HSC)* telah sangat terbukti merupakan optional tindakan kuratif untuk PIDs yang disrbabkan oleh kerusakan gen intrinsik hematopoietic.

Meskipun berasosiasi secara langsung dengan *morbidity* dan *mortality* pada khemotherapy dan graft-versus-host, protokol yang baru menggunakan regimen yang intensif dan alternatif stem cells seperti umbilical cord blood (dengan adanya fleksibilitas kecocokan HLA) telah terbukti meningkatkan keamanan dan efikasi terapi. Meskipun demikian,ada begitu banyak jumlah donor untuk sejumlah besar pasien dengan kecocokan donor tidak tersedia dengan mencukupi dan untuk mereka prosedur autologous yang berbasis pada perbaikan genetik dari hematopoietic stem dan sel progenitor menjadi pilihan yang sangat menjanjikan. Secara mengejutkan, terapi gen mungkin juga akan membuktikan lebih *visible* dan ekonomis sebab asosiasi biaya jaminan kesehatan dibandingkan dengan terapi konvensional

nampaknya secara signifikan nampak lebih rendah. Di sisi lain, merupakan hal yang sulit untuk menyediakan model bisnis untuk komersialisasi terapi gen, khususnya sejak PID yang serius secara individual sangat jarang terjadi.

Kesepakatan yang lebih baik telah dibuat dalam teknologi gen transfer sekitar 20 tahun yang lalu dengan adanya perkembangan teknologi *vector retroviral* yang akan mungkin lebih aman dan lebih efektif dalam transfer dan ekspresi gen. Kondisi kultur Stem cell dan protokol transduksi juga telah dikembangkan untuk meningkatkan viabilitas sel dan efisiensi transfer gen selama prosedur eks vivo (Rivat,2012;668).

PENUTUP

Kesimpulan

1. *Primary Immunodeficiencies Disorder* (PID) dapat terjadi pada sel B dan sel T. Kegagalan atau gangguan ini terjadi karena adanya kegagalan ekspresi faktor yang mempengaruhi proses pematangan sel B atau sel T dan/atau keduanya.
2. Gangguan Imunodefisiensi Primer akan berdampak pada kurang adekuatnya sel tubuh membentuk pertahanan untuk mengikat patogen. Kegagalan ini pada umumnya disebabkan oleh karena mutasi gen atau faktor biokimia lain seperti enzim.

3. Terapi gen dapat menjadi salah satu alternatif terapi yang cukup efektif. Disamping itu diagnosa dan kepekaan terhadap kecenderungan kelemahan infeksi berulang khususnya pada usia anak, akan menjadi salah satu faktor preventif yang patut ditekankan.

Saran-saran

Perlunya pemahaman dan edukasi yang lebih mendalam dalam masyarakat khususnya dalam mengenali gejala yang terkait defisiensi imunitas primer khususnya pada anak usia di bawah sepuluh tahun.

DAFTAR PUSATAKA

- Abbas, AK., Andrew, HL., Shiv P. *Cellular and molecular immunology*. Saunder Elsevier, Philadelphia.2007
- Ballow, M., L Notarangelo, B Grimbacher, C Cunningham, M Stein., M Helbert. et all *Immunodeficiencies*. Clinical & experimental immunology.2009.
- Delves, J.P. Seamus, J.M., Dennis, R.B., Ivan, M.R. *Essential Immunology*. Blackwell Publishing. Australia. 2006
- Gracia-Lionert M, Sean M., Tai C. *Immunoglobulin replacement therapy in children*. Immunol allergy Clin. 2008.
- Hsu, AP., Thomas AF., Julie EN. *Mutation analysis in primary immunodeficiency disease: Case study*. Allergy clinical immunol.2009.
- Kim, Joo-Hee, Park, Han-Jung, Chol, Gill-Soon, Kim, Jeong-Eun, Ya, Young-Min, Nahm, Dong-Ho, Park, Hae-Sim. *Immunoglobulin G subclass deficiency is the major phenotype Of primary immunodeficiency in a Korean adult cohort*. J Korean Med Sci.2010.
- McCusker, C., Richard W. *Primary Immunodeficiency*. Allergy, Asthma & clinical immunology. 2011.
- Rivat C., Giorgia S., H Bobby G., Adrian, JT., *Gene therapy for primary immunodeficiencies*. Human Gene Therapy. 2012.

PENGENALAN BERBAGAI JENIS GANGGUAN KESEHATAN DAPAT MENINGKATKAN KEWASPADAAN