

# IMUNODEFISIENSI PRIMER DAN DETEKSI DININYA

Cipta Mahendra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Fakultas Kedokteran dan

Ilmu Kesehatan Departemen Kimia-Biokimia

Email: [ciptamahendra@yahoo.com](mailto:ciptamahendra@yahoo.com)

## ABSTRACT

*Primary immunodeficiency (PID) is a genetic disease which causes the immune system to malfunction. This disease is rare in occurrence; however it is debilitating and even may threaten the patient's life if left untreated. To date, there is only limited definitive therapies to manage PID. Moreover, the cost for such therapies is also still expensive. This article is purposed as an introduction for the general practitioners to acknowledge PID as a rare disease, especially for those who rarely or even have not known about the PID.*

**Keywords:** immunodeficiency; primary immunodeficiency; PID; immune; rare; genetic

## Abstrak

Penyakit imunodefisiensi primer (*primary immunodeficiency disease*/PID) merupakan keadaan terjadinya defek sistem imun yang disebabkan mutasi pada kode genetik yang mengode komponen-komponen penyusun sistem imun tubuh. Kelainan ini tergolong jarang/langka namun menurunkan kualitas hidup atau bahkan bisa juga mengancam nyawa bagi penderita-penderitanya. Terapi definitif yang tersedia hingga kini pun juga masih terbatas dan berbiaya tinggi. Artikel ini dimaksudkan terutama bagi dokter umum/layanan primer sebagai pengantar agar mengenali penyakit ini sebagai sebuah kelainan langka, yang mungkin jarang atau bahkan belum pernah mendengar tentang keadaan ini sebelumnya.

**Kata Kunci:** imunodefisiensi; imunodefisiensi primer; PID; imun; langka; genetik

## PENDAHULUAN

Penyakit imunodefisiensi primer (*primary immunodeficiency disease*/PID) merupakan keadaan terjadinya defek sistem imun yang disebabkan mutasi pada kode genetik yang mengode komponen-komponen penyusun sistem imun tubuh.<sup>1</sup> Hal ini berbeda dari kelompok kelainan imunodefisiensi sekunder, yang disebabkan faktor-faktor eksternal seperti obat-obatan, infeksi mikroorganisme, malnutrisi, kelainan metabolisme, dan trauma.<sup>2</sup> Kelainan ini tergolong jarang/langka namun menurunkan kualitas hidup atau bahkan bisa juga mengancam nyawa bagi penderita-penderitanya. Terapi definitif yang tersedia hingga kini pun juga masih terbatas dan berbiaya tinggi.

## Prevalensi dan Klasifikasi

Sebagai sebuah penyakit langka, PID jarang terjadi di masyarakat umum. Prevalensinya bervariasi di setiap negara dan wilayah. Secara global, jumlah penderita PID diperkirakan sekitar 6 juta orang, dengan angka *undiagnosed* mencapai 70-90%.<sup>3</sup> Di Eropa dan Amerika Serikat, prevalensi penderita PID berkisar antara 1:500 hingga 1:500.000 pada populasi masyarakatnya.<sup>2</sup> Sementara itu di Jepang, China, dan Australia, prevalensi nasional PID-nya berturut-turut mencapai 2,3, 0,4, dan 13,2-14,5 per 100.000 penduduk.<sup>4</sup> Secara umum, prevalensi keseluruhan (*overall prevalence*) PID di dunia yaitu 1 untuk tiap 10.000 orang, kecuali untuk kelainan *selective Ig-A deficiency*

(1:400).<sup>2,5</sup> Di Indonesia sendiri, belum ada angka prevalensi yang dilaporkan.

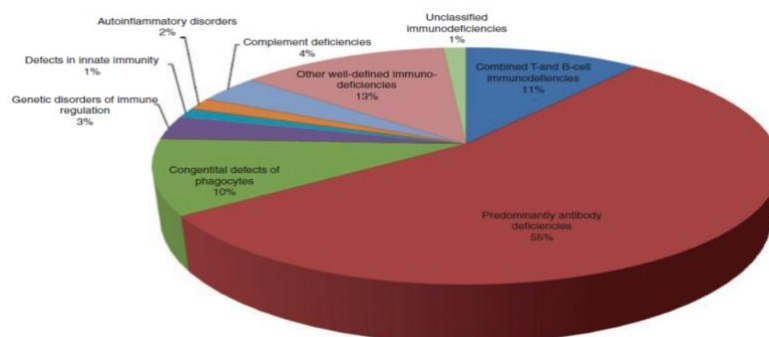
Menurut klasifikasi *International Union of Immunological Societies* (IUIS) terkini, terdapat sembilan jenis PID (tabel 1).<sup>1,2</sup> Klasifikasi ini lebih bersifat klinis dan bertujuan untuk memfasilitasi diagnosis dan tatalaksana bagi penderita PID.<sup>1</sup> Sementara itu jika dilihat dari komponen sistem imun yang terkena, jenis PID bisa dibagi menjadi lima jenis, yaitu imunodefisiensi sel B, sel T, kombinasi sel B dan sel T (*severe combined immune deficiencies/SCID*), sel fagosit, dan komplemen.<sup>3</sup>

Rezaei dkk menggambarkan distribusi jenis kelainan PID yang diderita dalam populasi masyarakat di sebagian negara di dunia berdasarkan data-data epidemiologi terkait PID yang sudah diperoleh (gambar 1 dan 2). Lebih dari separuh populasi global penderita PID mengalami kelainan berupa defisiensi antibodi (*predominantly antibody deficiencies*); sementara itu sebagian populasi lainnya ada yang mengalami kelainan berupa defek sel fagosit dan juga defisiensi kombinasi sel B dan sel T.<sup>4</sup>

**Tabel 1. Klasifikasi PID menurut konsensus IUIS.<sup>1,6</sup>**

Jenis/Golongan	Contoh Kelainan
<b>1. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity</b>	SCID, sindrom DiGeorge komplit, defisiensi CD40 dan CD40
<b>2. Combined immunodeficiency with associated or syndromic features</b>	WAS, ataxia-telangiectasia, sindrom hiper-IgE
<b>3. Predominantly antibody deficiencies</b>	Agammaglobulinemia, CVID
<b>4. Diseases of immune dysregulation</b>	Sindrom Chediak-Higashi, limfositosis hemofagositik familial
<b>5. Congenital defects of phagocyte number, function, or both</b>	LAD1, CGD, neutropenia
<b>6. Defects in intrinsic and innate immunity</b>	MSMD
<b>7. Autoinflammatory disorders</b>	Familial Mediterranean fever, TRAPS
<b>8. Complement deficiencies</b>	Complement cascade component deficiencies
<b>9. Phenocopies of PID</b>	Sindrom otoimun limfoproliferatif

PID: *primary immunodeficiency*; SCID: *severe combined immunodeficiency*; WAS: *Wiskott-Aldrich syndrome*; CVID: *common variable immunodeficiency disorders*; LAD1: *leukocyte adhesion deficiency tipe 1*; CGD: *chronic granulomatous disease*; MSMD: *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*; TRAPS: *TNF receptor-associated period syndrome*.



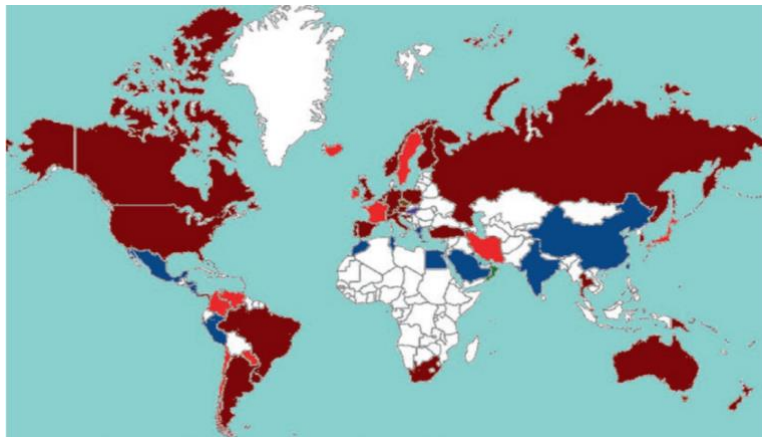
**Gambar 1. Frekuensi jenis PID yang diderita penderita PID secara global.<sup>4</sup>**

### Kelainan-kelainan PID

Seperti untuk penyakit/kelainan terkait genetik, etiopatologi PID terbagi atas tiga jenis pola pewarisan yaitu otosomal dominan, otosomal resesif, dan terkait kromosom X (*X-linked*).<sup>7</sup> Pola dominan umumnya terjadi pada kasus-kasus defek gen yang mengodekan sintesis protein yang berfungsi dalam bentuk sebagai dimer atau sebuah kompleks protein besar; pada kasus ini, inkorporasi sebuah subunit protein/molekul yang rusak/defek dapat mengurangi atau bahkan meniadakan kapasitas

dari sebuah kompleks protein tersebut untuk memberikan fungsinya.<sup>8</sup>

Meskipun PID diakibatkan defek genetik, tidak semua kelainan PID akan bermanifestasi klinis saat lahir dan baru akan mulai muncul saat usia remaja atau dewasa.<sup>9</sup> Laman *Healthline* menampilkan sejumlah penyakit PID 'umum' yang ditemukan di masyarakat, yang dapat dilihat di tabel 2.<sup>10</sup> Untuk memberikan *overview* yang lebih praktis terhadap penyakit-penyakit PID tersebut, tabel 2 juga akan menampilkan ringkasan-ringkasan penting untuk setiap penyakit yang dibahas.



**Gambar 2. Sebaran tipe/jenis PID mayoritas untuk masing-masing negara.<sup>4</sup> (Merah gelap: *predominantly antibody deficiencies dominan (>50%)*, merah terang: *predominantly antibody deficiencies dominan (<50%)*, biru gelap: *combined T- and B-cells immunodeficiencies dominan*, hijau: *congenital defects of phagocytes dominan*, ungu: *complement deficiencies dominan*)**

### Deteksi PID

Seperti yang terlihat di tabel 2, berbagai mekanisme dapat menjadi penyebab untuk sebuah kelainan PID. Meskipun begitu, persamaan yang dapat dilihat juga adalah bahwa semua PID terkait dengan sistem imunitas tubuh. Oleh karena itu, kecurigaan awal seseorang menderita suatu PID dapat ditetapkan jika ditemui sejumlah pola atau kejadian tertentu pada pasien yang terkait dengan gangguan

imunitas. Kejadian infeksi yang sering berulang dan respon yang tidak baik terhadap terapi medikamentosa rutin/yang umum terkait infeksi harus menaikkan kewaspadaan untuk kemungkinan mengidap kelainan PID, terutama yang berhubungan dengan organ-organ sistem/traktus respirasi (misal: sinusitis, otitis media, pneumonia, bronkiektasis) dan gastrointestinal (misal: diare kronis atau berulang).<sup>15</sup> Selain infeksi, ada tanda dan gejala

lain yang bisa mengarahkan pada dugaan imunodefisiensi, yang bisa berupa komplikasi akibat infeksi berulang tersebut atau juga yang tidak berhubungan dengan hal itu. Komplikasi yang tidak umum/ringan pasca vaksinasi, penampakan rambut abnormal, penundaan tanggalnya gigi susu, dan eksim kulit juga bahkan bisa menjadi tanda-gejala awal adanya PID.<sup>4</sup> Risiko keganasan lambung dan hati pada penderita PID juga cenderung lebih tinggi daripada orang normal.<sup>2</sup>

Secara umum, terdapat delapan karakteristik yang dapat dialami sebagai manifestasi klinis oleh seorang penderita PID (tabel 3). Meskipun begitu, karakteristik-karakteristik tersebut tidak eksklusif untuk kasus PID saja sehingga tetap harus dipikirkan kemungkinan diagnosis yang lebih umum dahulu.<sup>4</sup> Sebagai panduan, Tavakol dkk dalam artikelnya menuliskan beberapa pola yang bisa menjadi penanda untuk dugaan PID:<sup>15</sup>

1. Infeksi pada PID biasanya melibatkan paling sedikit dua bagian/regio anatomis tubuh yang berbeda (*distinct*) dan frekuensi serta keseriusan infeksi cenderung memburuk seiring waktu. Pada orang normal, infeksi biasanya hanya melibatkan bagian/regio

tunggal dan membaik progresinya. Beberapa infeksi berat dan oportunistik pada anak seperti meningitis, sepsis, dan infeksi jamur bisa menjadi penanda awal PID.

2. Infeksi yang memberat namun disebabkan organisme yang tidak umum (misal: *Yersinia*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium*) merupakan tanda peringatan untuk dugaan kelainan PID dan memerlukan pemeriksaan lebih komprehensif.

Serupa dengan panduan Tavakol dkk, Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) mengemukakan ada 5 tanda yang bisa dijadikan petunjuk untuk arah dugaan PID pada seorang anak:<sup>1</sup>

1. Penyakit infeksi yang sangat berat, yang membutuhkan perawatan rumah sakit atau antibiotik intravena;
2. Infeksi yang persisten, tidak sembuh sempurna, atau membutuhkan waktu untuk sembuh lebih lama dari seharusnya;
3. Infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme yang tidak biasa, umumnya oleh kuman oportunistik seperti jamur;
4. Infeksi yang timbul berulang-ulang;
5. Terdapat anggota keluarga lain yang juga memiliki kecenderungan untuk mudah mengalami infeksi.

**Tabel 2. Beberapa kelainan PID ‘umum’ yang ditemukan di populasi masyarakat.<sup>10</sup>**

<i>Kelainan PID</i>	<i>Defek Gen</i>	<i>Pola Pewarisan</i>	<i>Komponen Terdampak</i>	<i>Pato(fisio)logi</i>	<i>Manifestasi Klinis Utama</i>
<b>Ataksia-telangiektasia</b> <sup>4,11,12</sup>	ATM, kromosom 11	Resesif	Sel T Sel B	Defek sintesis enzim untuk repair DSB pada DNA, proses rekombinasi V(D)J sel B dan T → kelainan sistemik	Gangguan neurologis, defisiensi imun, risiko kanker ↑
<b>Sindrom Chediak-Higashi</b> <sup>4,8,9</sup>	LYST, kromosom 1	Resesif	Sel fagosit	Defek mekanisme fusi vesikel endosom dan lisosom sel fagosit → gangguan proses fagositosis	Infeksi rekuren (strepto-/stafilokokus), gangguan neurologis, albinisme

<b>Severe combined immunodeficiency (SCID)<sup>8,13</sup></b>	ADA, RAG1 dan 2, JAK3, IL2RG	Resesif, dominan, X-linked	Sel T Sel B Sel NK	ADA → akumulasi metabolit nuklotida dalam sel RAG → gangguan rekombinasi V(D)J JAK3, IL2RG → gangguan signalling sitokin → gangguan maturasi sel imun	Infeksi rekuren, oportunistik, serius/berat/mengancam nyawa → pneumonia, diare, jamur (yeast)
<b>Defisiensi komplemen<sup>8,9</sup></b>	C1-C9, faktor I, faktor D, properdin (faktor P), MASP, MBL, DAF	Resesif, dominan, X-linked	Sistem komplemen	Defek gen terkait → gangguan sistem komplemen → risiko kelainan immune-complex, otoimun, kerentanan infeksi ↑	C1,C2,C4 → kelainan immune-complex C3 → gangguan opsonisasi C5-C9 → infeksi Neisseria DAF → otoimun
<b>Sindrom DiGeorge komplit<sup>4,8</sup></b>	Mikrodelesi 22q11/10p, kromosom 22	Dominan	Sel T	Pembentukan organ timus terganggu → maturasi sel T ↓	Malformasi jantung, defisiensi imun (SCID), hipokalsemia
<b>Penyakit Bruton (X-linked agammaglobulinemia)<sup>4,6,8</sup></b>	BTK	X-linked	Sel B	Gangguan maturasi sel B → perkembangan sel B hanya sampai tahap sel pre-B	Infeksi rekuren, terutama bakteri → strepto-/stafilokokus, H. influenzae, C. jejuni, S. typhi, Mycoplasma sp.
<b>Sindrom hiper-IgE (Sindrom Job)<sup>4,14</sup></b>	STAT3, DOCK8	Dominan (STAT3), resesif (DOCK8)	Sitokin	Defek gen → jalur persinyalan sel terganggu → produksi jenis sitokin tidak sesuai → shifting polarisasi sel B dan T (sel Th2 ↑, sekresi IgE ↑), degranulasi sel mast ↑	Eksim, pneumonia dan kandidiasis rekuren, defek muskuloskeletal
<b>Sindrom Wiskott-Aldrich (WAS)<sup>4,8</sup></b>	WASP	X-linked	Sel T Sel B	Gangguan struktur dan fungsi sitoskeletal sel → fungsi dan interaksi limfosit ↓	Defisiensi antibodi, risiko infeksi ↑, trombositopenia
<b>Defisiensi selektif IgA<sup>4</sup></b>	Tidak diketahui	-	Sel B	Gangguan isotype switching dari IgM menjadi IgA → kadar IgA serum ↓	Umumnya asimtomatik, sebagian penderita → infeksi paru dan gastrointestinal rekuren, otoimun, alergi

ATM: ataxia-telangiectasia mutated; DSB: double-strand breaks; DNA: deoxyribonucleic acid; LYST: lysosomal trafficking regulator; SCID: severe combined immunodeficiency; ADA: adenosine deaminase; RAG: recombination-activating genes; JAK3: janus 3 kinase; IL2RG: IL-2 receptor gamma; sel NK: sel natural killer; MASP: MBL-associated serine protease; MBL: mannose-binding lectin; DAF: decay-accelerating factor; BTK: Bruton's tyrosine kinase; Ig: imunoglobulin E; STAT3: signal transducer and activator of transcription-3; DOCK8: dedicator of cytokinesis-8; WASP: Wiskott-Aldrich syndrome protein

**Tabel 3. Delapan karakteristik sebagai manifestasi klinis PID.<sup>4</sup>**

1. Infeksi rekuren saluran napas dan THT (telinga, hidung, tenggorok)
2. Gagal tumbuh (failure to thrive) pada anak-anak
3. Infeksi piogenik berulang
4. Infeksi dan/atau perjalanan infeksi yang tidak lazim/umum
5. Infeksi rekuren oleh mikroorganisme yang sama
6. Otoimun atau penyakit inflamasi kronis dan/atau limfoproliferasi
7. Kombinasi-kombinasi khas dari ciri-ciri klinis pada sindrom-sindrom terkait
8. Angioedema

Secara teknis, organisasi *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) telah merilis 10 tanda peringatan (*warning signs*) untuk membantu dokter mewaspadaikan kemungkinan kelainan PID pada seseorang, baik anak-anak maupun dewasa (tabel 4). Panduan JMF ini menjadi panduan teknis internasional yang bisa dijadikan

acuan untuk menduga PID dan diharapkan bisa mengurangi kejadian keterlambatan deteksi dini dan merujuk penderitanya. Jika ditemukan 2 atau lebih dari 10 tanda tersebut pada seseorang, investigasi harus dilakukan lebih dalam untuk kemungkinan adanya PID.<sup>17</sup>

**Tabel 4. Warning signs PID.<sup>1,17</sup>**

No.	Anak-anak	Dewasa
1	≥ 4 kali infeksi telinga dalam 1 tahun	≥ 2 kali infeksi telinga dalam 1 tahun
2	≥ 2 kali infeksi sinus serius dalam 1 tahun	≥ 2 kali infeksi sinus baru dalam 1 tahun, tanpa alergi
3	≥ 2 bulan terapi antibiotik, dengan hasil minim	1 kali infeksi pneumonia per tahun, selama ≥ 1 tahun
4	≥ 2 kali infeksi pneumonia dalam 1 tahun	Diare kronis dengan penurunan berat badan
5	Gagal tumbuh dan bertambah berat badan	Infeksi virus rekuren (colds, herpes, warts, kondiloma)
6	Abses organ atau kulit dalam rekuren	Memerlukan antibiotik intravena berulang untuk mengobati infeksi
7	Infeksi jamur di kulit atau mulut ( <i>thrush</i> ) berulang	Abses organ dalam atau kulit dalam rekuren
8	Memerlukan antibiotik intravena untuk mengobati infeksi	Infeksi jamur di kulit atau mulut ( <i>thrush</i> ) atau dimanapun yang berulang
9	≥ 2 kali infeksi berat/serius, termasuk septikemia	Infeksi oleh bakteri tuberculosis-like, yang secara normal tidak berbahaya ( <i>harmless</i> )
10	Riwayat PID dalam keluarga	Riwayat PID dalam keluarga

PID: *primary immunodeficiency*

Pemeriksaan laboratorium untuk kasus PID merupakan hal paling penting dan esensial untuk penegakan diagnosis pasti PID. Pasien-pasien yang dicurigai PID harus diperiksa serum darahnya untuk evaluasi sistem imun humoral dan adaptifnya. Chen menuliskan sejumlah tes awal (*initial screening*) serum yang umum dipertanyakan untuk setiap pasien dengan kecurigaan PID, yang dapat dilakukan untuk mengevaluasi fungsi masing-masing bagian/komponen sel terkait yang ada pada sistem imun tubuh (tabel 5).<sup>17</sup> Penyaringan subset/subpopulasi sel-sel imun tertentu seperti sel T, sel B, dan sel NK untuk analisis detil PID dapat dilakukan dengan pemeriksaan *flow cytometry*.<sup>4,15,18</sup> Pengukuran nilai absolut penting

untuk kasus PID agar dapat dilakukan interpretasi yang lebih akurat.<sup>4</sup> Pemeriksaan parameter uji lain baru dilakukan setelah didapatkan hasil *initial screening test* agar lebih terarah dan selektif untuk pemilihan parameteranya.<sup>5</sup>

Kondisi neutropenia dan limfopenia saat skrining laboratorium darah perifer awal dapat menjadi petunjuk dini untuk suatu kelainan PID.<sup>4,6,18</sup> Pada kondisi hipo-/agammaglobulinemia, kadar semua subkelas imunoglobulin serum rendah;<sup>4</sup> sedangkan untuk kasus defisiensi selektif IgA, kadar imunoglobulin biasanya normal kecuali subkelas IgA.<sup>6</sup> Sementara untuk kasus SCID dan ataksia-telangiectasia, kadar sel T darah umumnya

rendah.<sup>6</sup> Trombositopenia sering ditemukan pada penderita WAS.<sup>6</sup> Evaluasi respon antibodi terhadap vaksin polisakarida seperti pneumokokus dan influenza tipe B dilakukan

setelah menunggu 3-4 minggu sejak vaksinasi dan kemudian dilakukan pengukuran titer antibodi untuk melihat apakah vaksin memberi respon yang normal/seharusnya

**Tabel 5. Initial screening tests untuk kelainan PID.**<sup>17,18</sup>

<b>Komponen</b>	<b>Parameter Uji</b>
Humoral (Sel B)	Kuantifikasi subkelas imunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE, IgG) Respon antibodi terhadap imunisasi (toksoid tetanus/difteri, pneumokokus)
Cell-mediated (Sel T)	Enumerasi sel T (CD3, CD4, CD8) Fungsi sel T: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tes kulit untuk hipersensitivitas delayed type</li> <li>• Respon sel spesifik untuk vaksin</li> <li>• Proliferasi in vitro terhadap stimulasi pato-/anti-/mitogen</li> <li>• Sitotoksitas</li> <li>• Sitokin-sitokin pasca stimulasi</li> </ul>
Sistem Komplemen	Aktivitas komplemen untuk jalur klasik (CH50) dan alternatif (AH50) Inhibitor C1 (kuantifikasi dan fungsi) Kadar masing-masing komplemen
Sel/Sistem fagosit	Enumerasi sel neutrofil Uji pengecatan nitroblue tetrazolium (NBT) Tes oksidasi dengan dihidrorhodamine (DHR)
Natural killer cells (Sel NK)	Enumerasi dan fungsi sel NK: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromium release assay</li> <li>• Ekspresi CD107</li> <li>• Pelepasan molekul perforin/granzim</li> </ul>

Pemeriksaan *karyotyping* untuk evaluasi genetika penderita PID juga cukup penting sebagai konfirmasi diagnosis, prediksi prognosis terkait pengaruh interaksi genotip-fenotipnya, dan pertimbangan dalam perencanaan untuk memiliki anak/keturunan bagi pasangan usia produktif.<sup>17</sup> Beberapa metode uji molekular genetika yaitu *chromosomal microarray*, sekuensing Sanger, *fluorescence in situ hybridization* (FISH), dan *whole exome/genome (next-generation) sequencing*.<sup>15</sup> Pemilihan metode dan lokus(-lokus) gen yang ingin diuji disesuaikan dengan manifestasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium darah/serum penderitanya, serta juga dengan mempertimbangkan kekuatan-kelemahan masing-masing metode uji dan biaya yang diperlukan.<sup>17</sup>

### Prinsip Tatalaksana

PID merupakan kelainan genetik sehingga termasuk penyakit kronis dan memerlukan perawatan seumur hidup.<sup>1,2</sup> Kelainan PID cukup kompleks dan memerlukan pendekatan suportif maupun definitif serta dilakukan secara multidisiplin.<sup>1</sup> Terapi-terapi yang bisa dilakukan bergantung pada jenis PID yang diderita; beberapa contohnya yaitu pemberian antibiotika dan antifungal untuk infeksi atau sebagai profilaksis, terapi pengganti imunoglobulin dan enzim, dan pemberian interferon untuk infeksi virus.<sup>1,17,18</sup> Vaksinasi juga bisa dilakukan sebagai pencegahan infeksi namun efektivitasnya bervariasi, mengingat adanya gangguan inheren imunitas pada penderita PID.<sup>4</sup> Pemilihan vaksin mati (*killed*) atau subunit lebih disarankan ketimbang vaksin hidup maupun yang

dilemahkan (*attenuated*) untuk penderita PID.<sup>4</sup> Secara umum, pertimbangan untuk vaksinasi melihat pada klinis dan jenis PID pasien.<sup>4</sup> Pencegahan infeksi juga penting bagi penderita PID. Gaya hidup bersih dan sehat esensial untuk mencegah kejadian infeksi pada pasien PID, sekaligus juga dukungan moral dan psikososial juga mungkin dibutuhkan untuk menghadapi penyakit ini.<sup>2</sup> Pasien PID tetap mampu hidup normal dan independen asalkan mendapat perawatan yang tepat dan dukungan yang baik.<sup>17</sup>

Transplantasi sumsum tulang dan terapi gen merupakan terapi definitif untuk kelainan

PID. Penggantian sumsum tulang penderita dengan sumsum yang normal secara teori bisa menjadi harapan untuk menyembuhkan PID, meskipun dengan efek samping adanya *graft-versus-host disease* (GVHD) dan resiko infeksi tak terkontrol sehubungan dengan proses persiapan imunodepleksi penderita sebelum menjalani transplantasi.<sup>1,17</sup> Terapi gen dilakukan dengan insersi lokus gen normal ke dalam sel punca hematopoietik pasien yang mengalami defek.<sup>1</sup> Terapi ini memiliki risiko terjadinya mutagenesis, bergantung pada teknik dan vektor yang dipakai.<sup>17</sup>

## REFERENSI

1. Erjaee A, Bagherpour M, van Rooyen C, van den Berg S, Kinnear CJ, Green RJ, et al. *Primary immunodeficiency in Africa – a review*. *S Afr Med J*. 2019;109(8 Suppl 1): S4-S12.
2. *Patient. Immunodeficiency – Primary and Secondary [Internet]*. UK: Patient; [updated 2015 Oct 23; cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://patient.info/doctor/immunodeficiency-primary-and-secondary>
3. *British Society for Immunology. Immunodeficiency [Internet]*. UK: British Society for Immunology; [updated 2017 Mar; cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/immunodeficiency>
4. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. *Primary Immunodeficiency Diseases*, 2<sup>nd</sup> ed. Germany: Springer; 2017.
5. Madkaikar M, Mishra A, Ghosh K. *Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders*. *Indian Ped*. 2013;50: 579-86.
6. *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies/Perhimpunan Pasien Imunodefisiensi Primer Indonesia. Diagnosis Imunodefisiensi Primer*. Indonesia: IPOPI/PPIPI; 2012.
7. *Primary Immunodeficiency UK. Genetic aspects of primary immunodeficiency: information for families*. UK: PID UK; 2017.
8. Parham P. *The Immune System*, 4<sup>th</sup> ed. USA: Garland Science; 2015.
9. *Lecturio. Types of Primary Immunodeficiency (PI) Disorders – Definition and Pathogenesis [Internet]*. Germany: Lecturio; [updated 2020 Jul 12; cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.lecturio.com/magazine/primary-immunodeficiency/>
10. *Healthline. Immunodeficiency Disorders*. USA: Healthline Media; [updated 2019 May 11; cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.healthline.com/health/immunodeficiency-disorders#risk-factors>
11. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. *Ataxia telangiectasia: a review*. *Orpha J Rare Dis*. 2016;11: 159.



12. Weitering TJ, Takada S, Weemaes CMR, van Schouwenburg PA, van der Burg M. ATM: translating the DNA damage response to adaptive immunity. *Trend Immunol.* 2021. Available from: [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(21\)00025-9#articleInformation](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(21)00025-9#articleInformation)
13. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Severe Combined Immunodeficiency (SCID). USA: NIH; [updated 2019 Apr 4; cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/severe-combined-immunodeficiency-scid>
14. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes, clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol.* 2019;97(4): 368-79.
15. Tavakol M, Jamee M, Azizi G, Sadri H, Bagheri Y, Zaki-Dizaji M, et al. Diagnostic approach to the patients with suspected primary immunodeficiency. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(2): 157-71.
16. Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Mengenal Penyakit Imunodefisiensi Primer*. Indonesia: IDAI; [updated 2018 Apr 27; cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.idai.or.id/artikel/seputar-kesehatan-anak/mengenal-penyakit-imunodefisiensi-primer>
17. Chen R. Primary Immunodeficiency. In: Wu ZH. (ed.) *Rare Diseases*. Australia: IntechOpen; 2020.
18. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):61.