

# Pendekatan Diagnosis Immunodefisiensi Primer

Dina Muktiarti

## Tujuan:

1. Peserta mengetahui definisi dan klasifikasi imunodefisiensi primer.
2. Peserta mengetahui pendekatan diagnosis imunodefisiensi primer di area dengan keterbatasan sumber daya.

Imunodefisiensi primer (IDP) atau kelainan imunitas bawaan (KIB) adalah suatu kelompok kelainan genetik sistem imunitas yang dapat memengaruhi jumlah dan fungsi sistem imun. Anak dengan IDP memiliki kerentanan terhadap infeksi, alergi, autoimun, dan keganasan. Imunodefisiensi primer merupakan salah satu diagnosis banding penyebab keluhan infeksi berulang yang sering terlewatkan, terutama di negara-negara dengan sumber daya terbatas, termasuk Indonesia. Hal ini disebabkan karena kurangnya pengetahuan dan kewaspadaan dokter terhadap IDP serta keterbatasan fasilitas laboratorium.<sup>1-3</sup>

Insidens IDP secara umum di dunia adalah 1:2.000-1:10.000 kelahiran hidup dan prevalens 1:10.000-1:12.000 di populasi umum. Angka ini lebih tinggi di daerah atau negara yang cukup tinggi angka konsangunitasnya.<sup>4,5</sup> Imunodefisiensi primer akan lebih mudah dikenali bila angka kematian balita di suatu negara sudah berada di bawah 15 per 1.000 kelahiran hidup dan kematian akibat infeksi sudah amat sangat rendah.<sup>6</sup> Hal ini menyebabkan risiko kesalahan diagnosis IDP cukup tinggi di Asia dan Afrika karena di sebagian negara-negara yang ada di dua benua ini masih memiliki angka kematian anak yang tinggi.<sup>4,5</sup>

Kewaspadaan tenaga kesehatan di Indonesia terhadap IDP yang kurang diakibatkan karena penyakit ini yang jarang, sehingga IDP tidak masuk dalam kurikulum pembelajaran baik mulai dari dokter umum sampai dokter spesialis. Kurangnya pengetahuan tentang IDP terjadi di banyak negara di dunia. Penelitian di Arab oleh Al-Hammadi, dkk<sup>7</sup> pada 263 dokter spesialis anak, menemukan bahwa hanya 4% dari dokter spesialis anak yang menjawab lebih dari 80% pertanyaan terkait IDP dengan benar. Sebagian besar dari responden

(76%) menjawab dengan benar hanya 60-79% pertanyaan terkait IDP.<sup>7</sup> Survei di Jepang menunjukkan dari 355 dokter di Jepang, yang terdiri dari 121 dokter spesialis anak, 116 ahli hematologi, dan 118 dokter penyakit dalam, tingkat kewaspadaan IDP yang baik hanya didapatkan pada 52,9% dokter spesialis anak, 47,4% ahli hematologi, dan 33,1% dokter penyakit dalam.<sup>8</sup>

Untuk itu diperlukan diseminasi informasi kepada tenaga kesehatan mengenai IDP. Salah satu cara yang sudah dikembangkan oleh *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) adalah dengan memperkenalkan 10 tanda peringatan IDP sejak tahun 1993. Sepuluh tanda peringatan IDP ini diterjemahkan dalam berbagai bahasa, digunakan di seluruh dunia untuk memperkenalkan IDP dan menjadi langkah penapisan awal untuk IDP sejak tahun 2011.<sup>9,10</sup> Makalah ini akan membahas pendekatan diagnosis IDP pada tempat dengan sumber daya yang terbatas.

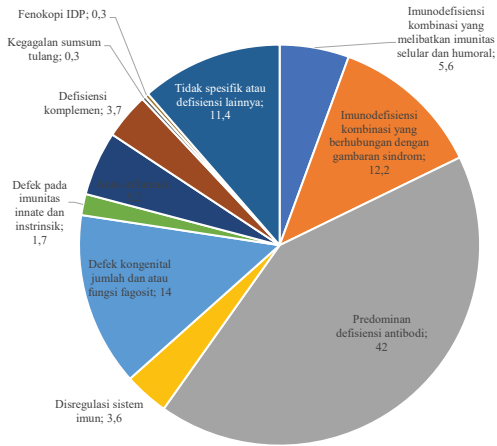
## Imunodefisiensi primer

Mekanisme pertahanan tubuh dimulai dengan imunitas *innate* dan dilanjutkan dengan imunitas adaptif. Komponen imunitas *innate*, yang disebut juga imunitas alamiah atau non spesifik, terdiri dari barier fisik dan kimia seperti epitel produk antimikroba oleh permukaan epitel, sel fagosit (neutrofil, makrofag), sel dendritik, dan sel *natural killer* (NK), protein darah seperti sistem komplemen dan mediator, serta sitokin yang melakukan pengaturan dan koordinasi berbagai aktivitas sel pada imunitas *innate*. Komponen imunitas adaptif terdiri dari imunitas humoral dan selular. Imunitas humoral dimediasi oleh antibodi yang diproduksi oleh limfosit B dan imunitas selular dimediasi oleh limfosit T. Respons imun *innate* dan adaptif adalah gabungan berbagai komponen dalam sistem yang terintegrasi.<sup>11</sup>

Imunodefisiensi terjadi bila terdapat komponen dari sistem imun yang tidak ada atau tidak bekerja dengan baik. Imunodefisiensi dapat terjadi primer (kongenital, terdapat kelainan genetik) atau didapat (sekunder) seperti pada infeksi HIV, campak, kondisi malnutrisi, atau pada pemberian kemoterapi. Imunodefisiensi primer dapat timbul akibat adanya mutasi gen yang mengkode berbagai molekul yang terlibat dalam sistem imun.<sup>11</sup> Sebagian besar IDP adalah kelainan monogenik yang mengikuti cara pewarisan sifat berdasarkan Hukum Mendel, namun terdapat IDP yang terjadi akibat penyebab poligenik yang kompleks. Penyakit imunodefisiensi primer diklasifikasikan berdasarkan mekanisme imunologi yang terganggu dan juga berdasarkan manifestasi klinis yang dominan terjadi pada pasien.<sup>1</sup>

Berdasarkan klasifikasi *International Union of Immunological Societies* (IUIS) tahun 2022, terdapat 485 kelainan IDP dan diklasifikasikan ke dalam 10 klasifikasi IDP (Tabel 1).<sup>1</sup> Predominan defisiensi antibodi adalah

kelompok klasifikasi IDP yang paling sering ditemukan (Gambar 1). Temuan kasus IDP meningkat di berbagai negara dalam 1 dekade terakhir. Dari survei yang dilakukan oleh *Jeffrey Modell Centers Network (JMCN)* di tahun 2021, didapatkan bahwa terjadi peningkatan 128,5% penemuan kasus di Asia. Walaupun demikian, laporan ini sangat bervariasi di berbagai negara Asia karena masih banyak negara di Asia yang belum mempunyai registri kasus IDP di negaranya.<sup>12</sup> Dari suatu telaah sistematis didapatkan spektrum prevalensi IDP di Asia bervariasi mulai dari 0,08 per 100.000 di Bangladesh sampai 20,2 per 100.000 populasi di Kuwait. Negara-negara Timur Tengah mempunyai prevalensi IDP yang lebih tinggi di Asia karena angka konsanguinitas orangtua yang tinggi di wilayah ini.<sup>4</sup>



Gambar 1. Distribusi IDP berdasarkan klasifikasi IUIS<sup>12</sup>

Tabel 1. Klasifikasi IDP (IUIS, 2022)<sup>1</sup>

	Kelompok penyakit imunodefisiensi	Contoh kelainan	Inheritance	Manifestasi klinis
I	Imunodefisiensi kombinasi yang melibatkan imunitas selular dan humoral	Imunodefisiensi kombinasi berat ( <i>severe combined immunodeficiency /SCID</i> )	AR, XL	Gagal tumbuh, diare berat, infeksi oportunistik, rash.
		Defisiensi CD40 <i>ligand</i>	XL	Infeksi piogenik serius berulang, infeksi oportunistik.
II	Imunodefisiensi kombinasi yang berhubungan dengan gambaran sindrom	Sindrom Wiskott- Aldrich	XL	Trombositopenia, eksema, infeksi berulang
		Ataxia- telangiectasia	AR	Infeksi sinopulmonar, ataksia serebral, telangiectasia
		Anomali DiGeorge	Mutasi <i>de novo</i> , AD	Kejang hipokalsemia akibat hipoparatiroidism, kelainan jantung, wajah dismorfik, infeksi
		Sindrom hiper-IgE (sindrom Job)	AD	Infeksi paru ( <i>pneumatocele</i> ), abses/ infeksi kulit, dermatitis

	Kelompok penyakit imunodefisiensi	Contoh kelainan	Inheritance	Manifestasi klinis
III	<b>Predominan defisiensi antibodi</b>	BTK ( <i>Bruton tyrosine kinase</i> ) deficiency (X-linked agammaglobulinemia) <i>Common variable immunodeficiency disorders</i> (CVID) Defisiensi IgA selektif	XL  Bervariasi Bervariasi	Infeksi sinopulmonar bakteri, infeksi saluran napas berulang akibat virus, infeksi saluran cerna
IV	<b>Penyakit disregulasi imun</b>	<i>Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked</i> (IPEX)	XL	Enteropati autoimun, diabetes awitan dini, dermatitis atopik
V	<b>Defek kongenital jumlah dan/atau fungsi fagosit</b>	Neutropenia kongenital berat Defisiensi adhesi leukosit ( <i>leukocyte adhesion deficiency</i> /LAD) Penyakit granulomatosa kronik ( <i>chronic granulomatous disease</i> /CGD)	AD AR  XL	Infeksi berulang, kerentanan terhadap mielodisplasia/leukemia Infeksi bakteri berat berulang, keterlambatan putusnya tali pusat, penyembuhan luka yang lama, produksi pus sedikit. Infeksi jaringan, abses dengan pembentukan granuloma, KIPI BCG, infeksi dengan pathogen khusus seperti <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> , <i>Serratia Marcescens</i> .
VI	<b>Defek pada imunitas non spesifik (innate immunity)</b>	<i>Chronic mucocutaneous candidiasis</i> <i>Mendelian susceptibility to Mycobacterial Disease</i>	AR, AD AR	Infeksi jamur kronik kulit dan mukosa Infeksi BCG diseminata, infeksi <i>Mycobacterium</i> yang luas.
VII	<b>Penyakit autoinflamasi</b>	<i>Familial Mediterranean fever</i> <i>Neonatal onset inflammatory disease (NOMID)</i> atau <i>chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)</i> Sindrom Blau	AR AD  AD	Demam berulang, poliserositis, vaskulitis Ruam neonatal, demam dan inflamasi berkepanjangan, meningitis, artropati.  Uveitis, sinovitis
VIII	<b>Defisiensi komplemen</b>	Tidak adanya aktivitas CH50 dan AH50 Defisiensi C1q  Defisiensi inhibitor C1	AR AR  AD	Infeksi <i>Neisseria</i> diseminata Gejala menyerupai lupus eritematosus, infeksi dengan patogen berkapsul Angioedema herediter
IX	<b>Kegagalan sumsum tulang</b>	Sindrom kegagalan sumsum tulang	AD	Mielodisplasia
X	<b>Fenokopi IDP</b>	Autoantibodi terhadap interferon		Infeksi SARS CoV-2 berat dan mengancam jiwa

Keterangan: AD: *autosomal dominant*; AR: *autosomal recessive*; BCG: *Bacille Calmette-Guérin*; KIPI: Kejadian ikutan pasca imunisasi; XL: *X-linked*

## Manifestasi klinis

Manifestasi klinis IDP terbanyak adalah infeksi. Thalhammer, dkk<sup>13</sup> mendapatkan bahwa manifestasi IDP yang paling sering terjadi dari data kohort 16.486 pasien PID adalah infeksi tanpa disregulasi (68,3%), diikuti dengan infeksi dan disregulasi (9%), gejala lain seperti gambaran sindrom atau keganasan (9%), disregulasi tanpa infeksi (8,9%), hasil laboratorium abnormal (3,3%), dan riwayat keluarga (1,6%). Infeksi yang perlu dievaluasi lebih lanjut untuk IDP adalah infeksi yang berat (*severe*), persisten (*persistent*), tidak biasa (*unusual*), dan berulang (*recurrent*) atau yang disingkat dengan SPUR, serta adanya riwayat kematian pada usia dini akibat infeksi atau adanya riwayat IDP pada keluarga.<sup>13</sup>

Sekitar 10-20% anak dengan infeksi berulang mengalami IDP sebagai penyakit yang mendasarinya.<sup>2,14</sup> Infeksi yang paling sering ditemukan pada IDP adalah infeksi pada saluran napas. Otitis media yang harus dicurigai mempunyai latar belakang IDP adalah otitis media yang mempunyai awitan sangat dini yaitu di bawah usia 3-4 bulan, terjadi berulang setelah pengobatan antibiotik, terjadi komplikasi mastoiditis, berhubungan dengan infeksi yang invasif, berulang setelah pemasangan tuba telinga, dan berulang setelah pemakaian tuba telinga. Jumlah otitis media yang harus dicurigai IDP adalah tiga episode atau lebih tiap tahun pada anak usia di bawah 5 tahun, dan dua atau lebih episode tiap tahun pada anak berusia 5 tahun atau lebih.<sup>15</sup>

Pneumonia adalah salah satu gejala tersering pada pasien IDP. Evaluasi untuk IDP harus dilakukan pada pasien dengan pneumonia yang persisten setelah pemberian antibiotik yang adekuat, pneumonia yang disertai penyakit imun lain (seperti autoimun, diare kronik, demam periodik, ruam kulit persisten), pneumonia nekrotik, pneumonitis intersisial, pneumonia yang disertai *pneumatocele* atau bronkiektasis, atau pasien dengan pneumonia dan mempunyai riwayat keluarga IDP.<sup>15</sup>

Diare kronik merupakan salah satu gejala yang dapat dialami pasien IDP. Diare kronik pada pasien IDP tidak hanya diakibatkan oleh karena infeksi, tetapi juga dapat disebabkan oleh alergi atau *inflammatory bowel disease* (IBD).<sup>16</sup> Sepsis merupakan salah satu manifestasi infeksi berat yang didapatkan pada pasien anak dengan IDP. Borghesi dkk,<sup>17</sup> mendapatkan bahwa 20% dari 176 anak yang mengalami sepsis mempunyai mutasi genetik terkait IDP.

Manifestasi kulit pada IDP dapat berupa infeksi, alergi, atau autoimun. Penelitian dari registri nasional oleh Al-Herz, dkk<sup>18</sup> mendapatkan manifestasi kulit terjadi pada 40,3% dari pasien IDP dan 33% di antaranya manifestasi kulit menjadi gejala utama pada pasien IDP. Infeksi kulit adalah manifestasi kulit paling sering (40,5%) diikuti dengan eksim dan autoimun.<sup>18</sup>

Kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) dengan vaksin hidup harus dicurigai sebagai manifestasi klinis IDP. Kejadian ikutan pasca imunisasi BCG pada IDP jauh lebih tinggi dibandingkan pada populasi umum. Suatu telaah sistematis mendapatkan 41,5% dari 1691 kasus IDP mengalami KIPI BCG dengan proporsi terbesar berasal dari Iran. Infeksi BCG didapatkan paling banyak pada pasien dengan *severe combined immunodeficiency* (SCID), defek fagosit, dan defek imunitas *innate* (*Mendelian susceptibility to Mycobacterial Disease/MSMD*).<sup>19</sup> Marciano dkk,<sup>20</sup> mendapatkan 51% dari 349 pasien dengan SCID mengalami KIPI BCG, dengan 34% infeksi BCG diseminata dan 17% reaksi lokal. Mortalitas terkait KIPI BCG pada penelitian ini adalah 18%.<sup>20</sup>

Pasien IDP mempunyai risiko jauh lebih tinggi untuk mengalami *vaccine-associated paralytic poliomyelitis* (VAPP) dan dapat mengekskresikan *immunodeficiency-associated VDPV* (iVDPV) pada feses dalam jangka waktu lama. Suatu telaah sistematis yang mengumpulkan data iVDPV pada kasus IDP dalam kurun waktu 1962-2016 mendapatkan 107 kasus di dunia dan 58,2% berasal dari negara dengan cakupan imunisasi polio  $\geq 95\%$ . *Immunodeficiency-associated VDPV* serotipe 2 adalah serotipe yang paling sering ditemukan pada telaah sistematis ini (69,03%). Jenis IDP yang terkait dengan iVDPV terbanyak adalah predominan defisiensi antibodi (44,8%), diikuti dengan imunodefisiensi kombinasi (33,64%). Sebagian besar kasus dengan iVDPV (69,8%) mengalami paralisis.<sup>21</sup>

Jenis patogen penyebab infeksi dapat mengarahkan jenis IDP yang dialami oleh pasien. Pasien dengan SCID akan mudah mengalami berbagai jenis infeksi baik bakteri, virus ataupun jamur. Infeksi SPUR akibat bakteri berkapsul banyak dialami oleh pasien IDP jenis predominan defisiensi antibodi. Infeksi virus dan jamur akan mengarahkan kita ke pasien IDP dengan gangguan imunitas selular. Infeksi dengan patogen seperti *Burkholderia cepacia*, *Chromobacterium violaceum*, *Serratia Marcescens* akan dialami oleh pasien dengan *chronic granulomatous diseases* (CGD). Infeksi *Mycobacterium* akan lebih sering dialami oleh pasien dengan SCID, CGD, MSMD.<sup>22</sup> Untuk itu, sangatlah penting untuk melakukan identifikasi patogen penyebab infeksi pada seorang anak yang dicurigai IDP.

Manifestasi IDP tidak hanya berupa infeksi tetapi juga alergi, autoimun, atau keganasan. Penelitian WHO mendapatkan bahwa median persentase pasien IDP yang pernah mengalami alergi adalah 16,3%, dengan asma dialami oleh 3,6%, dermatitis atopik 3,6%, rinitis alergi 3%, dan alergi makanan 1,3% (0,5-3,3%). Penelitian Azizi, dkk<sup>24</sup> mendapatkan bahwa 20% dari 461 pasien IDP mengalami autoimun, dengan median usia saat diagnosis autoimun adalah 4 tahun. Manifestasi autoimun terbanyak didapatkan pada hematologi (42,2%), dan diikuti dengan gastrointestinal (27,2%), rematologi (26,7%), dermatologi (16,7%), neurologi (7,8%), dan endokrin (7,8%).<sup>24</sup>

*Jeffrey Modell Foundation* memberikan panduan dengan sepuluh tanda peringatan IDP sebagai langkah awal penapisan IDP (Tabel 2). Walaupun berbagai penelitian mendapatkan angka sensitivitas dan spesifisitas sepuluh tanda peringatan IDP dari JMF ini tidaklah tinggi, namun panduan ini tetap digunakan sebagai sarana kampanye untuk meningkatkan kewaspadaan terkait IDP di berbagai negara. Penelitian Eldeniz, dkk<sup>25</sup> mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas tiap jenis kondisi dalam sepuluh tanda peringatan JMF bervariasi dengan pneumonia berulang memiliki sensitivitas tertinggi (64,8%) dan sepsis memiliki spesifisitas tertinggi (100%).<sup>25</sup> Subbarayan, dkk<sup>26</sup> menemukan bahwa hanya 3 dari 10 tanda peringatan IDP dari JMF yang berhubungan erat dengan kejadian IDP yaitu adanya riwayat keluarga dengan IDP, penggunaan antibiotik intravena, dan gagal tumbuh. Hal ini disebabkan karena pengembangan 10 tanda peringatan IDP ini didasarkan dari pasien IDP dengan masalah defisiensi antibodi. Untuk itu perlu melakukan evaluasi menyeluruh manifestasi klinis pasien seperti melihat infeksi SPUR, jenis patogen, dan dilengkapi dengan pemeriksaan penunjang lain.

**Tabel 2. Sepuluh tanda peringatan IDP untuk anak (*Jeffrey Modell Foundation*)<sup>10</sup>**

1.	Empat atau lebih infeksi telinga baru dalam satu tahun
2.	Dua atau lebih infeksi sinus serius dalam satu tahun
3.	Penggunaan antibiotik selama dua bulan atau lebih tanpa efek
4.	Dua atau lebih pneumonia dalam setahun
5.	Berat badan tidak naik atau gagal tumbuh pada bayi
6.	Abses berulang pada organ atau jaringan kulit
7.	Infeksi jamur yang menetap pada kulit dan mulut
8.	Perlu antibiotik intravena untuk membasmi infeksi
9.	Dua atau lebih infeksi dalam termasuk sepsis
10.	Riwayat keluarga dengan imunodefisiensi primer.

## Pemeriksaan fisis dan radiologi

Beberapa kelainan fisik sangat khas ditemukan pada jenis IDP tertentu. Pada pasien dengan defek sel T, seperti pada SCID, dapat ditemukan gagal tumbuh, *oral thrush*, dan tidak ditemukannya timus pada pemeriksaan radiologi. Pada pasien dengan *X-linked agammaglobulinemia* dapat ditemukan gambaran infeksi yang berat pada sinopulmonal, tidak ditemukannya tonsil dan kelenjar getah bening pada pemeriksaan fisis. Pada pasien dengan sindrom DiGeorge dapat ditemukan wajah dismorfik dan murmur jantung karena pada sindrom ini didapatkan penyakit jantung bawaan yang kompleks. Pada sindrom DiGeorge yang komplik, maka timus tidak dapat ditemukan pada gambaran radiologi dada.<sup>27</sup>

## Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dilakukan secara bertahap seperti panduan yang diajukan oleh JMF (Tabel 3).<sup>9</sup> Sebagian pemeriksaan pada tabel ini tidak tersedia luas di Indonesia dengan harga yang cukup mahal, bahkan ada pemeriksaan yang tidak tersedia.

**Tabel 3. Langkah pemeriksaan yang harus dilakukan pada kecurigaan IDP<sup>9</sup>**

1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesis, pemeriksaan fisis, status gizi</li> <li>Pemeriksaan darah tepi lengkap dengan hitung jenis leukosit</li> <li>Kadar imunoglobulin kuantitatif IgM, IgG, IgA, IgE dengan penilaian nilai normal berdasarkan usia</li> </ul>
2.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respons antibodi spesifik (tetanus, difteri)*</li> <li>Respons terhadap vaksin pneumokokus (sebelum dan sesudah pemberian vaksin untuk pasien dengan usia &gt;3 tahun)**</li> <li>Analisis subkelas IgG**</li> </ul>
3.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uji kulit tetanus dan kandida***</li> <li>Pemeriksaan limfosit subset CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56</li> <li><i>Mononuclear lymphocyte proliferation studies</i> (menggunakan stimulasi mitogen dan antigen)*</li> <li><i>Neutrophil oxidation burst</i> (jika dibutuhkan)*</li> </ul>
4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pemeriksaan komplemen CH50, C3, C4</li> <li>Pemeriksaan enzim (<i>adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase</i>)*</li> <li><i>Phagocyte studies (surface glycoproteins, mobility, phagocytosis)</i> *</li> <li>Pemeriksaan toksisitas sel NK *</li> <li>Pemeriksaan komplemen lanjutan AH50*</li> <li><i>Neo antigen to test antibody production</i>*</li> <li><i>Cytokine receptor studies</i>*</li> <li>Pemeriksaan genetik**</li> </ul>

Keterangan: \*: tidak tersedia di Indonesia; \*\*: tersedia di Indonesia, terbatas di laboratorium penelitian atau swasta, \*\*\*: tidak tersedia di Indonesia, bisa digantikan dengan uji tuberculin

Prinsip pemeriksaan pada IDP meliputi 5 komponen yaitu jumlah sel, fungsi sel, jumlah antibodi, fungsi antibodi, dan uji komplemen. Pemeriksaan penting yang paling sederhana dan dapat dikerjakan di layanan kesehatan manapun adalah pemeriksaan darah perifer lengkap. Hal yang penting pada pemeriksaan ini adalah melihat hitung jenis leukosit dan jumlah trombosit. Pada hitung jenis leukosit dapat dilihat adakah limfopenia atau neutropenia. Pemeriksaan hitung jenis leukosit perlu dilakukan beberapa kali untuk memastikan apakah kondisi limfopenia dan neutropenia adalah kondisi yang menetap. Nilai normal harus dilihat sesuai dengan usia. Pada bayi, limfosit kurang dari  $3.000/\text{mm}^3$  dapat digunakan sebagai batas untuk evaluasi lebih lanjut kelainan sel T. Sedangkan anak dengan neutrofil kurang dari  $1.500/\text{mm}^3$  harus dievaluasi lanjut untuk defek fagosit terkait neutrofil. Jumlah trombosit dapat menurun pada IDP seperti pada WAS dengan ukuran trombosit yang lebih kecil dari normal.<sup>27,28</sup>



Jumlah sel berikut yang harus diperiksa adalah subset limfosit. Pemeriksaan ini menggunakan alat *flow cytometry* yang memberikan petunjuk tentang kondisi imunitas adaptif pada pasien. Subset limfosit terdiri dari pemeriksaan CD4 (sel T helper), CD8 (sel T sitotoksik), CD19 atau CD20 (sel B), CD16 dan/atau CD56 (sel NK). Jumlah absolut setiap subset limfosit ini sangat penting dan harus dibandingkan dengan nilai normal sesuai usia.<sup>27,28</sup>

Komponen kedua adalah fungsi sel T dapat dinilai dengan cara *in vivo* maupun *in vitro*. Cara *in vivo* adalah dengan menilai reaksi hipersensitivitas tipe lambat misalnya dengan antigen *Candida* atau uji tuberkulin. Pemeriksaan *dihydrorhodamine* (DHR) adalah salah satu cara menilai fungsi neutrofil (*neutrophil oxidative burst*) secara *in vitro* dan merupakan salah satu langkah diagnosis CGD. Pemeriksaan ini menggantikan pemeriksaan *nitroblue tetrazolium* (NBT) dalam penilaian fungsi neutrofil karena nilai sensitivitas yang lebih tinggi.<sup>27,28</sup>

Komponen ketiga adalah penilaian imunoglobulin (Ig) baik IgG, IgA, IgM, dan IgE. Penilaian lebih lanjut dapat dilakukan apabila diperlukan untuk evaluasi sub-kelas IgG, yaitu IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4. Penilaian terhadap jumlah Ig harus didasarkan pada usia (Tabel 4).<sup>29</sup> Kadar IgG dalam 6 bulan pertama kehidupan masih dipengaruhi adanya IgG maternal. Pada area yang tidak bisa mengakses pemeriksaan Ig maka kadar Ig dapat diperkirakan dengan cara melihat perbedaan kadar protein total dan albumin. Bila perbedaan kadar protein total dan albumin rendah, maka kadar globulin rendah dan merupakan penanda kemungkinan rendahnya kadar Ig.<sup>27,28</sup> Penelitian Suratannon, dkk<sup>30</sup> membuktikan adanya korelasi kuat antara kadar globulin serum dan kadar IgG ( $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ). Penelitian ini juga mengembangkan suatu formula untuk memperkirakan kadar IgG yang rendah. Rumus skor yang digunakan adalah  $(2 \times \text{globulin (g/dL)}) - \text{skor kondisi penyakit (sehat}=0, \text{sakit}=1)$ . Bila skor  $<4$ , maka kemungkinan pasien tersebut memiliki kadar IgG yang rendah dengan sensitivitas 78%, spesifisitas 71%, nilai prediksi positif 34%, dan nilai prediksi negatif 94%.<sup>29</sup>

Komponen keempat adalah fungsi antibodi yang dinilai dengan cara pengukuran titer antibodi pasca vaksinasi. Beberapa jenis vaksinasi yang dapat dinilai responsnya adalah difteri, tetanus, pneumokokus, atau campak. Penilaian ini dapat dilakukan minimal 4 minggu sesudah vaksinasi dilakukan.<sup>27,28</sup>

Komponen kelima adalah pemeriksaan komplemen baik C3, C4, dan CH50 harus dilakukan pada pasien dengan kecurigaan IDP apabila didapatkan jumlah dan fungsi leukosit, limfosit dan antibodi normal.<sup>27,28</sup>

**Tabel 4. Kadar imunoglobulin serum menurut usia<sup>29</sup>**

Usia	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgE (IU/mL)
Darah tali pusat	1121 (636-1606)	13 (6,3 – 25)	2,3 (1,4 – 2,6)	0,22 (0,04 – 1,28)
1 bulan	503 (251 – 906)	45 (20 – 87)	13 (1,3 – 53)	
6 minggu				0,69 (0,08 – 6,12)
2 bulan	365 (206 – 601)	46 (17 – 105)	15 (2,8 – 47)	
3 bulan	334 (176 – 581)	49 (24 – 89)	17 (4,6 – 46)	0,82 (0,18 – 3,76)
4 bulan	343 (196 – 558)	55 (27 – 101)	23 (4,4 – 73)	
5 bulan	403 (172 – 814)	62 (33 – 108)	31 (8,1 – 84)	
6 bulan	407 (215 – 704)	62 (35 – 102)	25 (8,1 – 68)	2,68 (0,44 – 16,3)
7 – 9 bulan	475 (217 – 904)	80 (34 – 126)	36 (11 – 90)	2,36 (0,76 – 7,31)
10 – 12 bulan	594 (294 – 1069)	82 (41 – 149)	40 (16 – 84)	
1 tahun	679 (345 – 1213)	93 (43 – 173)	44 (14 – 106)	3,49 (0,80 – 15,2)
2 tahun	685 (424 – 1051)	95 (48 – 168)	47 (14 – 123)	3,03 (0,31 – 29,5)
3 tahun	728 (441 – 1135)	104 (47 – 200)	66 (22 – 159)	1,80 (0,19 – 16,9)
4 – 5 tahun	780 (463 – 1236)	99 (43 – 169)	68 (25 – 154)	8,58 (1,07 – 68,9) <sup>b</sup>
6 – 8 tahun	915 (633 – 1280)	107 (48 – 207)	90 (33 – 202)	12,89 (1,03–161,3) <sup>c</sup>
9 – 10 tahun	1007 (608–1572)	121 (52 – 242)	113 (45–236)	23,6 (0,98 – 570,6) <sup>d</sup>
14 tahun				20,07 (2,06 –195,2)
Dewasa	994 (639 – 1349)	156 (56 – 352)	171 (70–312)	13,2 (1,53 – 114)

a: Angka dalam tanda kurung adalah 95% interval kepercayaan.

b: Data IgE untuk 4 tahun.

c: Data IgE untuk 7 tahun.

d: Data IgE untuk 10 tahun.

## Pemeriksaan genetik

Sebagian besar IDP dapat didiagnosis dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti dan pemeriksaan imunologi dasar. Pemeriksaan genetik diperlukan apabila manifestasi klinis IDP yang jelas namun pemeriksaan imunologi dasar tidak dapat memberikan kepastian diagnostik. Di negara-negara maju, pemeriksaan genetik ini menjadi alat untuk evaluasi IDP terutama jenis IDP baru. Suatu telaah sistematis terkait registri pasien IDP mendapatkan bahwa hanya 13,2% pasien yang memiliki diagnosis genetik, dengan proporsi terbanyak ada di Asia (25,9%), diikuti oleh Eropa (15,5%), Oceania (11,8%), Amerika (9,4%), dan Afrika (5,5%).<sup>4</sup>

## Diagnosis imunodefisiensi primer

Diagnosis IDP harus dipikirkan apabila kemungkinan imunodefisiensi sekunder sudah disingkirkan. Evaluasi yang menyeluruh dimulai dari penelusuran manifestasi klinis, pola kuman, pemeriksaan fisis, pemeriksaan radiologi, pemeriksaan imunologi dasar dan dapat dilanjutkan ke pemeriksaan

genetik bila diperlukan. Dokter dapat mengikuti alur diagnostik yang sudah dikembangkan oleh IUIS.<sup>1,27</sup>

Pasien dengan infeksi SPUR pada saluran napas dengan bakteri, tidak ditemukan tonsil pada pemeriksaan fisis, adanya riwayat infeksi serupa pada saudara sekandung laki-laki atau saudara laki-laki dari Ibu, disertai dengan seluruh isotip kadar imunoglobulin yang rendah akan mengarahkan kita kepada IDP jenis *X-linked agammaglobulinemia*. Pasien dengan KIPI vaksin hidup terutama BCG, disertai dengan infeksi jamur, infeksi berat di bawah usia 6 bulan, riwayat kematian usia dini pada saudara sekandung laki-laki atau saudara laki-laki dari ibu, ditemukannya limfopenia, kadar CD4 dan CD8 yang rendah, akan mengarahkan kita ke SCID.<sup>27,31</sup>

Pasien Sindrom Wiskott Aldrich (SWA) akan mengalami trombositopenia persisten, disertai dermatitis atopik, infeksi berulang, BAB berdarah atau manifestasi perdarahan lain. Bentuk trombosit yang lebih kecil dari normal dapat ditemukan pada pemeriksaan darah tepi pasien SWA. Pasien dengan infeksi atau abses kulit berulang, pneumonia berulang disertai dengan *pneumatocele*, persistensi gigi susu, fraktur patologis, hiper-eosinofilia, IgE >2000 U/ml akan mengarahkan kita ke diagnosis sindrom hiper IgE. Pasien dengan CGD akan mengalami KIPI BCG, infeksi perianal, abses berulang, infeksi dengan *Burkholderia cepacia*, *Chromobacterium violaceum*, *Serratia Marcescens*, dan hasil DHR yang positif.<sup>31</sup>

## Simpulan

Imunodefisiensi primer harus dicurigai pada pasien dengan infeksi yang berat (*severe*), persisten (*persistent*), tidak biasa (*unusual*), dan berulang (*recurrent*) atau SPUR, KIPI vaksin hidup, serta adanya riwayat kematian pada usia dini akibat infeksi atau adanya riwayat IDP pada keluarga. Sepuluh tanda peringatan IDP dari JMF dapat digunakan sebagai penapisan awal. Penelusuran manifestasi klinis, pemeriksaan fisis yang teliti, pola patogen, dan pemeriksaan penunjang dasar dapat membantu dokter untuk mendeteksi kemungkinan IDP. Diagnosis dini IDP dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pasien IDP.

## Daftar pustaka

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, dkk. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42:1508-20.
2. Yousefzadegan S, Tavakol M, Abolhassani H, Nadjafi A, Mansouri S, Yazdani R, dkk. Systematic investigation for underlying causes of recurrent infections

- in children: surveillance of primary immunodeficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50:72-80.
3. Pilania RK, Chaudhary H, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Current status and prospects of primary immunodeficiency disease in Asia. *Genes Dis.* 2019;7:3-11.
  4. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, dkk. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16:717-32
  5. Bonilla FA, Bernstein L, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, dkk. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-205.
  6. Lee P, Lau Y-L. Chapter 55 - Considerations for primary immune deficiency disorders in Asia. Dalam: Sullivan KE, Stiehm ER, penyunting. *Stiehm's Immune Deficiencies.* Amsterdam: Academic Press; 2014:965-76.
  7. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, Al-Zaabi K, Al-Zir R, Al-Sagban H, dkk. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Research Notes.* 2012;5:393.
  8. Imai K, Oh A, Morishita A, Inoue Y. Physician awareness and understanding of primary immunodeficiency disorders: a web-based study in Japan. *Immunol Med.* 2022; 46:45-57.
  9. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18:19.
  10. Jeffrey Modell Foundation. Ten warning signs of primary immunodeficiency. Diunduh dari <https://info4pi.org/>. Diakses pada 15 Oktober 2022.
  11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Edisi ke-10. Philadelphia: Elsevier; 2022.
  12. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18:19.
  13. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppanen MRJ, Fischer A, dkk. Initial presenting manifestations in 16.486 patients with inborn errors of immunity includes infections and noninfections manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:1332-41.
  14. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Mohammadinejad P, Rezaei N. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11:89-109.
  15. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Aspinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, dkk. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol.* 2014;34:10-22.
  16. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:145-65.
  17. Borghesi A, Truck J, Asgari S, Sancho-Shimizu V, Agyeman PKA, Bellos E, dkk. Whole-exome sequencing for the identification of rare variants in primary immunodeficiency genes in children with sepsis: a prospective, population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020;71:e614-23.

18. Al-Herz W, Zainal M, Nanda A. A prospective survey of skin manifestations in children with inborn errors of immunity from a national registry over 17 years. *Front Immunol.* 2021;12:751469.
19. Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Gennery A, Rosenzweig SD, Condino-Neto A, dkk. Primary immunodeficiency diseases and *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG)-vaccine-derived complications: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1371-86.
20. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, dkk. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1134-41.
21. Shaghaghgi M, Soleyman-jahi S, Abolhassani H, Yazdani R, Azizi G, Rezaei N, dkk. New insights into physiopathology of immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus infection; systematic review of over 5 decades of data. *Vaccine.* 2018;36:1711-9.
22. Lee PPW, Lau YL. Endemic infections in Southeast Asia provide new insights to the phenotypic spectrum of primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31:217-26.
23. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, Ortega-Martell JA, Radwan N, Aldave JC, Al-Herz W, dkk. Allergic manifestation of inborn error of immunity and their impact on the diagnosis: a worldwide study. *World Allergy Organ J.* 2022;15:100657.
24. Azizi G, Tavakol M, Yazdani R, Delavari S, Shad TM, Rasouli SE, dkk. Autoimmune manifestations among 461 patients with monogenic inborn errors of immunity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:1335-48.
25. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 warning signs in primary and secondary immunodeficient patients. *Front Immunol.* 2022;13:900055.
26. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, dkk. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011;127:810-6.
27. Tavakol M, Jamee M, Azizi G, Sadri H, Bagheri Y, Zaki-Dizaji M, dkk. Diagnostic approach to the patient with suspected primary immunodeficiency. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20:157-71.
28. Varadhi A, Hageman JR, Yu KOA. The 'five fingers' of the diagnostic evaluation for suspected immunodeficiency. *Pediatr Ann.* 2013;42:210-5.
29. Salgado CA. Immunology and Allergy. Dalam: Kleinman K, McDaniel L, Molloy M, penyunting. *The Harriet Lane handbook*, edisi ke-20. Philadelphia: Elsevier; 2021. h. 368-81.
30. Suratannon N, Tantithumwong P, Hurst CP, Chongpison Y, Wongpiyabovorn J, van Hagen PM, dkk. Pediatric prediction model for low immunoglobulin G level based on serum globulin and illness status. *Front Immunol.* 2022;13:825867.
31. Sharma D, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Approach to a child with primary immunodeficiency made simple. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:391-405.