



**MODUL IMUNOLOGI  
(IBL 341)**

**MODUL SESI 10  
IMUNODEFISIENSI**

**DISUSUN OLEH**

**Dr. HENNY SARASWATI, S.Si, M.Biomed**

**UNIVERSITAS ESA UNGGUL**

**2021**

## IMUNODEFISIENSI

### A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan jenis-jenis imunodefisiensi.
2. Menjelaskan mekanisme imunodefisiensi

### B. Uraian dan Contoh

Pada pertemuan kali ini kita akan mempelajari imunodefisiensi. Kondisi ini merupakan kebalikan dari hipersensitivitas yang sudah kita pelajari pada pertemuan dahulu. Lalu seperti apa imunodefisiensi itu? Mari kita pelajari bersama-sama.

**Imunodefisiensi** adalah kondisi dimana salah satu atau beberapa komponen respon imun mengalami penurunan jumlah dan fungsinya. Karena hal ini berkaitan dengan proses kekebalan tubuh kita dalam menghadapi penyakit, maka imunodefisiensi dapat menyebabkan kita mudah sekali menjadi sakit. Imunodefisiensi sendiri dapat dibedakan menjadi 2 jenis, yaitu :

1. Imunodefisiensi primer; dan
2. Imunodefisiensi sekunder.

#### a. Imunodefisiensi Primer.

Jenis imunodefisiensi ini merupakan imunodefisiensi yang disebabkan adanya **mutasi gen (faktor genetik)**. Sehingga dapat diturunkan dari orang tua ke anak-anak. Imunodefisiensi ini juga dibawa penderitanya sejak lahir. Mutasi gen yang terjadi bukan pada semua gen, tetapi pada gen-gen tertentu yang berperan dalam respon imun. Kita akan melihat nanti contoh-contoh gen ini. Imunodefisiensi primer bisa terjadi atau berdampak pada **sel-sel limfosit T, B dan juga pada respon imun non spesifik/innate**. Sindroma-sindroma yang dihasilkan dari imunodefisiensi ini cukup bervariasi demikian juga namanya. Sindroma-sindroma ini juga dapat menyebabkan ketidaknyamanan bagi penderitanya, mengganggu aktivitasnya bahkan dapat mengancam jiwanya.

Meskipun demikian sindroma-sindroma ini merupakan penyakit yang jarang ditemukan. Sehingga penderitanya dapat dimasukkan sebagai penderita penyakit langka (*rare disease*).

Name of deficiency syndrome	Specific abnormality	Immune defect	Susceptibility
Severe combined immune deficiency	See text and Fig. 13.8		General
DiGeorge's syndrome	Thymic aplasia	Variable numbers of T cells	General
MHC class I deficiency	TAP mutations	No CD8 T cells	Chronic lung and skin inflammation
MHC class II deficiency	Lack of expression of MHC class II	No CD4 T cells	General
Wiskott–Aldrich syndrome	X-linked; defective WASP gene	Defective anti-polysaccharide antibody, impaired T-cell activation responses, and T <sub>reg</sub> dysfunction	Encapsulated extracellular bacteria Herpesvirus infections (e.g., HSV, EBV)
X-linked agammaglobulinemia	Loss of Btk tyrosine kinase	No B cells	Extracellular bacteria, viruses
Hyper IgM syndrome	CD40 ligand deficiency CD40 deficiency NEMO (IKK) deficiency	No isotype switching and/or no somatic hypermutation plus T-cell defects	Extracellular bacteria <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Hyper IgM syndrome—B-cell intrinsic	AID deficiency UNG deficiency	No isotype switching +/- normal somatic hypermutation	Extracellular bacteria
Hyper IgE syndrome (Job's syndrome)	Defective STAT3	Block in T <sub>H</sub> 17 cell differentiation Elevated IgE	Extracellular bacteria and fungi
Common variable immunodeficiency	ICOS deficiency, other unknown	Defective IgA and IgG production	Extracellular bacteria
Selective IgA	Unknown; MHC-linked	No IgA synthesis	Respiratory infections
Phagocyte deficiencies	Many different	Loss of phagocyte function	Extracellular bacteria and fungi
Complement deficiencies	Many different	Loss of specific complement components	Extracellular bacteria especially <i>Neisseria</i> spp.
X-linked lymphoproliferative syndrome	SAP (SH2D1A) mutant	Inability to control B-cell growth	EBV-driven B-cell tumors Fatal infectious mononucleosis
Ataxia telangiectasia	Mutation of kinase domain of ATM	T cells reduced	Respiratory infections
Bloom's syndrome	Defective DNA helicase	T cells reduced Reduced antibody levels	Respiratory infections

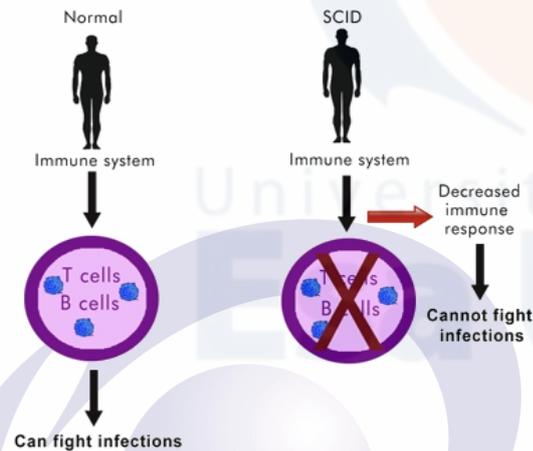
Gambar 1. Daftar beberapa sindroma karena imunodefisiensi (sumber: Murphu, 2012).

### Imunodefisiensi pada sel limfosit T.

Salah satu contoh penyakit imunodefisiensi jenis ini adalah ***Severe Combined Immunodeficiency (SCID)***. Penyakit ini merupakan penyakit kelainan respon imun yang disebabkan kegagalan pembentukan limfosit T dan limfosit B

yang fungsional. Akibat kegagalan ini adalah penderitanya memiliki respon imun yang sangat lemah untuk melawan infeksi patogen. Sehingga hal ini dapat mengancam jiwa dari penderita SCID.

### SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY (SCID)



Gambar 1. Severe Combined Immunodeficiency (SCID) adalah penyakit kelainan respon imun, dimana terjadi kegagalan pembentukan sel limfosit T dan B fungsional (sumber: [www.newbornscreening.info](http://www.newbornscreening.info)).

Bentuk SCID bermacam-macam, tetapi yang paling sering ditemukan adalah X-linked SCID. Ini artinya bahwa kelainan respon ini terkait dengan kromosom X. Terjadi mutasi pada gen *IL12RG* pada kromosom X untuk jenis penyakit ini. Karena disebabkan oleh mutasi gen, maka pengobatan penyakit ini cukup terbatas. Terdapat terapi transplantasi sumsum tulang dari pendonor yang sesuai kepada penderita. Terapi jenis ini memperlihatkan kesuksesan pada beberapa kasus, terutama pada usia di bawah 1 tahun. Apakah kalian masih ingat kisah David Vetter sang *Bubble Boy*?

David Vetter merupakan penderita SCID yang sangat rentan terkena infeksi patogen yang dapat mengancam jiwanya. Vetter terpaksa hidup dalam sebuah balon steril yang melindunginya dari lingkungan luar yang dapat mengakibatkan penyakit. Untuk bisa menikmati lingkungan luar, Vetter harus menggunakan baju khusus yang dapat melindunginya dari infeksi patogen dan juga menggunakan oksigen bersih yang dipasok melalui selang khusus.



Gambar 2. David Vetter, merupakan salah seorang penderita SCID yang dikenal karena harus hidup di dalam balon steril selama hidupnya untuk menjaganya dari lingkungan tidak steril yang dapat mengancam jiwanya.

Vetter kemudian menerima transplantasi sumsum tulang dari saudaranya untuk pengobatan penyakitnya. Namun, beberapa bulan kemudian Vetter mengalami gejala Burkitt's lymphoma dan kemudian meninggal karena penyakit ini. Diketahui kemudian bahwa penyakit ini disebabkan adanya virus Epstein Barr yang terdapat dalam sumsum darah transplantasi. Virus ini dalam keadaan dorman dan sulit dideteksi pada masa itu.

Terapi lain yang juga bisa dilakukan untuk SCID adalah dengan terapi gen. Pada metode ini penderita akan menerima injeksi gen fungsional untuk pembentukan sel limfosit T dan B, menggantikan gen yang mengalami mutasi atau hilang. Salah satu cerita sukses terapi gen untuk pengobatan ini adalah terapi yang dilakukan pada pasien bernama Ashanti de Silva.



Gambar 3. Ashanti de Silva, penderita SCID yang menerima terapi gen untuk penyakitnya.

Ashanti menderita SCID dengan bentuk lain yaitu kekurangan gen pembentuk enzim ADA (Adenosine Deaminase), yang menyebabkan Ashanti sangat rentan terkena infeksi patogen. Bentuk SCID yang diderita Ashanti masih lebih ringan dibandingkan dengan David Vetter, tetapi tetap memerlukan pengobatan yang tepat untuk menyelamatkan jiwanya. Ashanti kemudian mendapat terapi gen, dengan memasukkan gen ADA ke dalam tubuhnya. Terapi ini sukses dan Ashanti dapat hidup normal selayaknya anak-anak hingga sekarang.

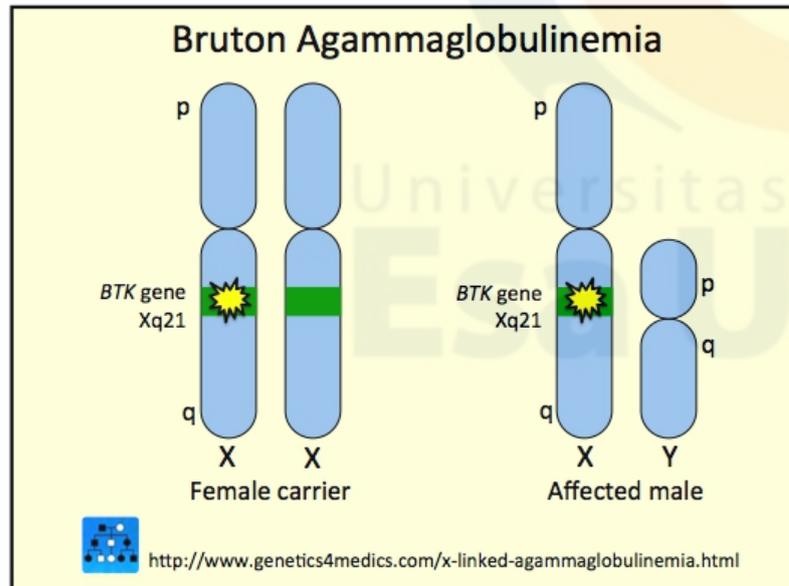


Gambar 4. Ashanti de Silva saat berusia 13 tahun, merupakan pasien SCID yang dapat disembuhkan dengan terapi gen (sumber: Anderson, 2000).

#### **Imunodefisiensi pada Limfosit B.**

Salah satu penyakit imunodefisiensi pada limfosit B adalah *Agammaglobulinemia*. Penyakit ini merupakan bentuk dari kegagalan dari pembentukan antibodi. Kita tahu bahwa antibodi sebagai komponen dari respon imun spesifik sangat penting dalam melawan infeksi patogen. Sehingga, penyakit ini dapat menyebabkan penderitanya sangat lemah dalam melawan infeksi. Penderita penyakit ini dapat mengalami pneumonia, bronchitis, sinusitis, conjunctivitis, otitis dan lain-lain.

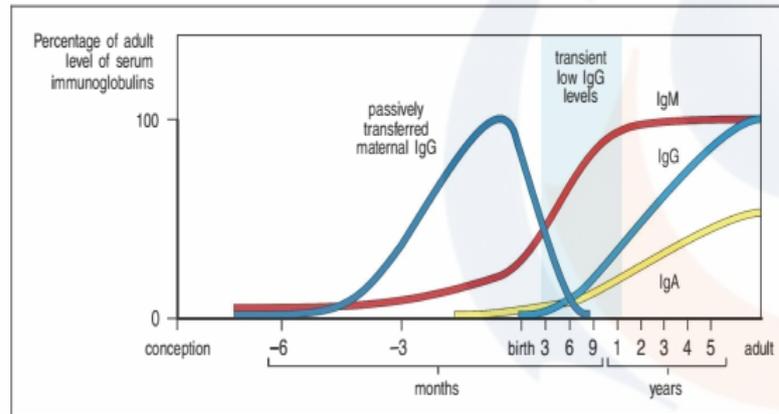
Kegagalan pembentukan antibodi ini disebabkan karena adanya mutasi gen *BTK* yang berperan dalam pembentukan antibodi. Gen ini juga terkait dengan kromosom X, dan penyakitnya disebut dengan nama *X-linked agammaglobulinemia* atau *Bruton Agammaglobulinemia*.



Gambar 5. Bruton Agammaglobulinemia disebabkan oleh mutasi pada gen *BTK* yang terdapat pada kromosom X.

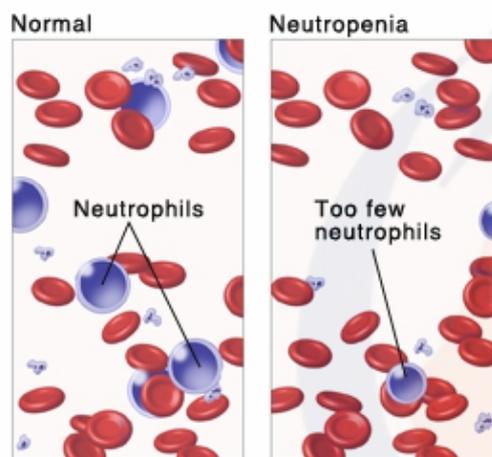
Penderita agammaglobulinemia mulai dapat diketahui pada usia-usia awal, ketika antibodi dari ibu telah berkurang dan seharusnya digantikan oleh antibodinya sendiri. Pada Gambar 6 diperlihatkan bahwa pada saat lahir, bayi masih membawa antibodi dari ibunya, namun mulai usia 3 bulan, antibodi ini akan digantikan oleh antibodi yang diproduksi oleh dirinya sendiri. Namun pada penderita agammaglobulinemia pembentukan antibodi baru ini sangat sedikit sehingga penderita tidak mampu untuk melawan infeksi patogen.

Pengobatan penyakit ini bisa dilakukan dengan pemberian imunoglobulin secara rutin kepada penderita. Setiap 2-4 minggu sekali penderita akan menerima injeksi imunoglobulin ke dalam tubuhnya. Hal ini untuk menjaga ketersediaan antibodi dalam tubuh penderita. Terapi lain yang berpotensi adalah dengan menggunakan sel punca, tetapi ini masih dalam bentuk penelitian.



Gambar 6. Proses penggantian antibodi pada invidu sejak sebelum lahir hingga setelah kelahiran. Antibodi ibu pada bayi secara perlahan-lahan akan mulai digantikan oleh antibodi yang dihasilkan dari individu itu sendiri (sumber: Garland Science/Elsevier Publishing).

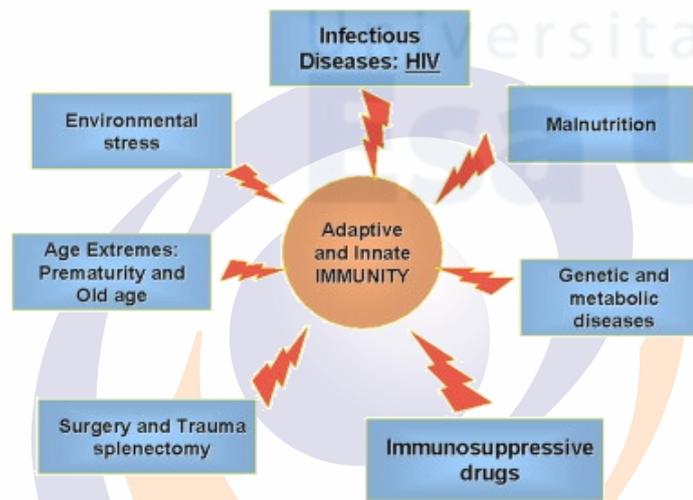
Salah satu bentuk imunodefisiensi lainnya adalah neutropenia. Penyakit ini merupakan bentuk imunodefisiensi yang disebabkan karena kurangnya jumlah netrofil dalam tubuh. Kita ketahui bahwa netrofil adalah salah satu sel penyusun respon imun non spesifik/*innate*. Penyakit ini sering disebut dengan severe congenital neutropenia/Kostmann syndrome yang disebabkan karena adanya mutasi pada gen yang berperan dalam pembentukan netrofil seperti gen ELANE. Penderita penyakit ini kemudian dapat menderita Hepatitis C, malaria, sepsis dan lain-lain.



Gambar 7. Netropenia merupakan penyakit berupa kekurangan jumlah sel-sel netrofil dalam darah (sumber: flickr).

## b. Imunodefisiensi Sekunder.

Sekarang mari kita mempelajari imunodefisiensi sekunder. Berbeda dengan imunodefisiensi primer yang disebabkan oleh faktor genetik seperti mutasi gen atau ketiadaan gen tertentu yang berhubungan dengan respon imun, maka imunodefisiensi sekunder ini disebabkan faktor eksternal tubuh atau dari lingkungan, seperti infeksi virus (HIV), malnutrisi, kemoterapi dan lain-lain. Jadi imunodefisiensi jenis ini tidak diturunkan dari orang tua ke anaknya.

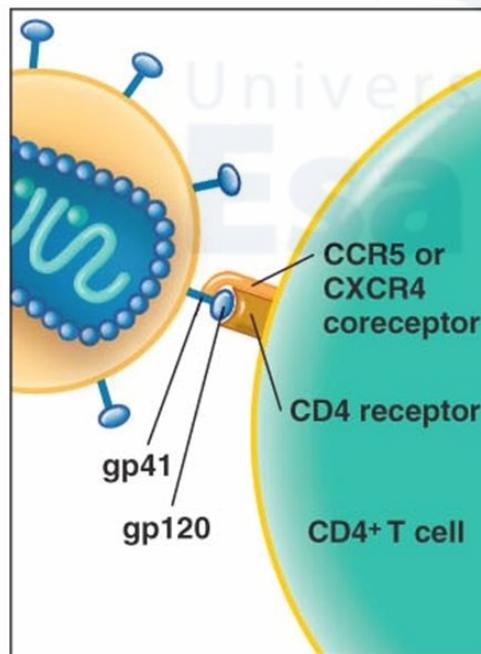


Gambar 8. Imunodefisiensi sekunder disebabkan oleh faktor-faktor eksternal.

### Infeksi HIV.

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan virus yang dapat menyebabkan imunodefisiensi pada individu yang terinfeksi. Mengapa hal ini bisa terjadi? Imunodefisiensi yang disebabkan oleh HIV bisa terjadi karena virus ini dapat menginfeksi sel-sel limfosit T *helper* yang memiliki molekul CD4 di permukaan selnya. Virus ini akan menggunakan molekul ini untuk bisa masuk ke dalam sel (Gambar 9). Infeksi HIV dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel limfosit T CD4<sup>+</sup> dan kemudian sel-sel ini akan mati. Pada awal infeksi, jumlah sel yang rusak masih bisa digantikan dengan pembentukan sel-sel limfosit yang baru. Tetapi dengan semakin banyaknya virus yang bereplikasi, maka akan semakin banyak sel yang terinfeksi, sehingga banyak mengakibatkan kematian sel limfosit T CD4<sup>+</sup>. Jumlah sel-sel ini akan semakin berkurang seiring perjalanan penyakit.

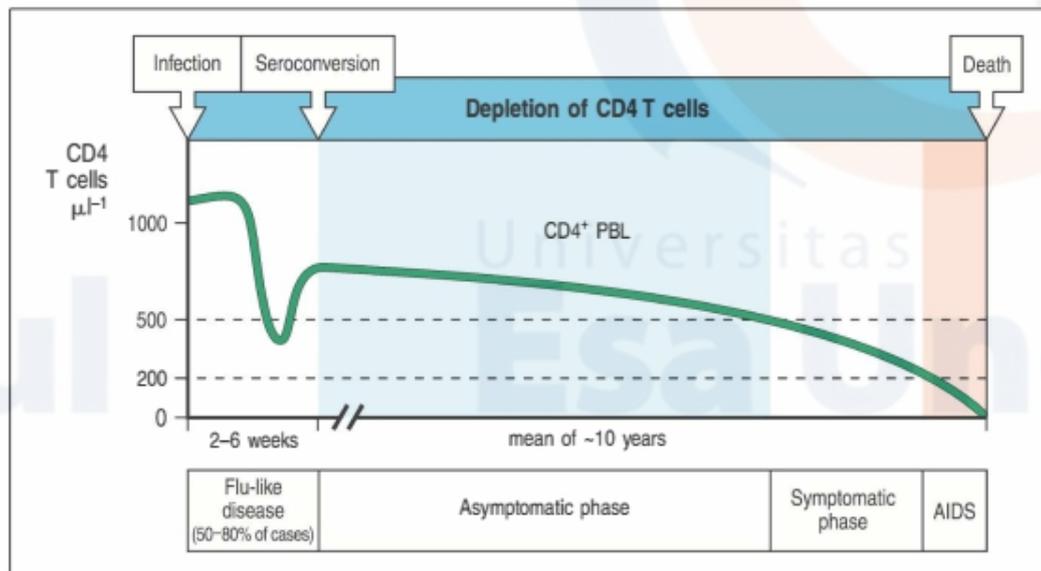
Seperti kita ketahui bahwa sel limfosit T CD4<sup>+</sup> sangat berperan dalam respon imun dan merupakan komponen respon imun spesifik. Fungsi dari sel-sel ini adalah sebagai pengatur respon imun dengan menghasilkan berbagai sitokin untuk maturasi komponen respon imun, diferensiasi sel-sel imun, inflamasi, proses fagositosis patogen dan lain-lain. Sehingga, dapat dibayangkan jika sel-sel limfosit T CD4<sup>+</sup> ini berkurang, maka respon imun juga semakin melemah.



Gambar 9. Virus HIV menggunakan reseptor CD4 sebagai jalan masuk ke dalam sel. Selain CD4, virus ini juga menggunakan molekul CXCR4 dan CCR5 sebagai ko-reseptor (reseptor tambahan) (sumber: Tortora et al, 2010).

Pasien yang terinfeksi HIV akan mengalami penurunan jumlah sel limfosit T CD4<sup>+</sup>, sehingga respon kekebalan tubuhnya semakin menurun. Perjalanan penyakitnya dapat dilihat pada gambar 10. Pada awal infeksi, penderita akan mengalami gejala seperti flu, sehingga tidak khas untuk infeksi HIV. Pada saat awal infeksi ini jumlah sel limfosit T CD4<sup>+</sup> menurun, tetapi kemudian dapat meningkat kembali. Setelah 6 minggu terinfeksi, sel limfosit T CD4<sup>+</sup> kemudian semakin lama semakin menurun jumlahnya. Pada periode ini gejala penyakit tidak nampak pada penderita. Periode ini disebut dengan fase asimtomatik yang bisa berjalan hingga 10 tahun. Setelah itu, pasien mulai mengalami gejala seperti

mudah sakit karena jumlah sel limfosit T CD4<sup>+</sup> yang menjadi sangat rendah. Jika sel limfosit T ini sudah mencapai kurang dari 200 sel/ml darah, maka pasien sudah masuk ke tahap AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*).



Gambar 10. Penurunan jumlah sel limfosit T CD4<sup>+</sup> selama infeksi HIV (sumber: Murphy, 2012).

Pada tahap AIDS, penderita akan mudah sekali mengalami infeksi oportunistik (infeksi penyerta) selain infeksi HIV yang sudah dideritanya. Saat tahap ini pula gejala infeksi penyerta sangat terlihat dan dapat menurunkan kualitas hidup penderita dan mengancam jiwanya. Hal ini dapat dimengerti karena komponen respon imun berupa sel limfosit T CD4<sup>+</sup> sudah sangat jauh berkurang. Infeksi penyerta yang biasanya terjadi pada penderita HIV/AIDS antara lain **Hepatitis C, Hepatitis B, tuberkulosis, kandidiasis dan lain-lain.**

Hepatitis C dan B bisa menjadi infeksi penyerta karena jalur masuk virus ini ke dalam tubuh sama seperti pada virus HIV, yaitu melalui darah. Sedangkan penyakit penyerta lain dapat timbul karena lemahnya respon imun penderita sehingga tidak mampu melawan patogen.

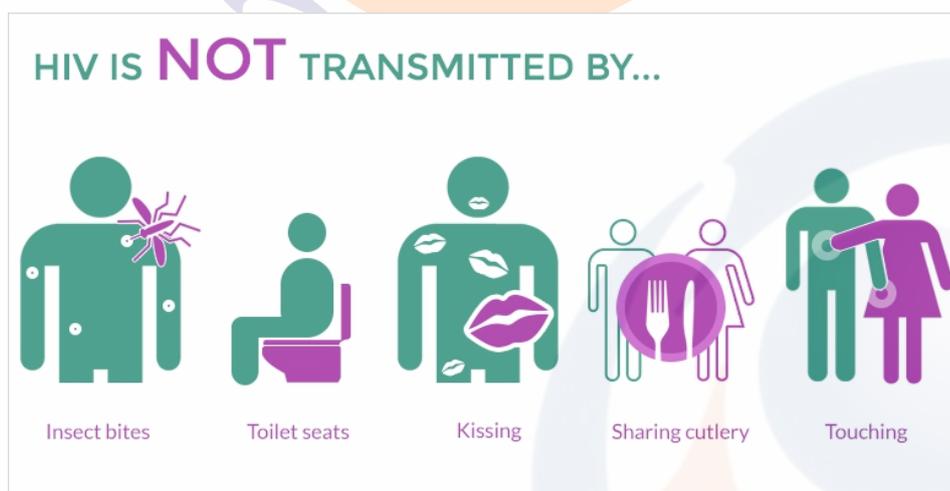
Perlu kita ketahui dengan jelas bagaimana cara penularan HIV. Virus ini bisa menular hubungan seksual tanpa pengaman, dari ibu ke anak melalui kehamilan, melalui jalan lahir dan proses menyusui, penggunaan jarum suntik

bergantian, transfusi darah yang terkontaminasi dan transplantasi organ dan jaringan. Penularan HIV ini juga berisiko tinggi pada tenaga kesehatan yang merawat pasien HIV.



Gambar 11. Berbagai cara penularan HIV (sumber: [www.avert.org](http://www.avert.org)).

Virus HIV sendiri tidak bisa ditularkan melalui gigitan serangga, penggunaan toilet umum, berciuman, bersentuhan maupun penggunaan alat makan bersama.



Gambar 12. Penularan HIV tidak bisa dilakukan melalui beberapa metode yang disebutkan dalam gambar (sumber: [www.avert.org](http://www.avert.org)).

Pengobatan penderita HIV yang ada sekarang adalah untuk menekan perkembangbiakan virus, sehingga sel limfosit T CD4<sup>+</sup> tidak berkurang secara drastis. Obat ini disebut dengan **obat antiretroviral**. Obat ini tidak dapat membunuh virus namun dapat memperlambat perkembangbiakannya sehingga kualitas hidup penderita dapat meningkat. Oleh karena itu, obat ini harus diminum seumur hidup. Terdapat beberapa efek samping dari obat ini dan juga kejadian resistensi obat. Sampai saat ini pencegahan menggunakan vaksin belum tersedia karena adanya mutasi virus yang terus menerus sehingga pengembangan vaksin menjadi sangat lambat.

Ada salah satu kisah pasien HIV yang berhasil sembuh dari penyakit ini, atau lebih tepatnya dinyatakan sembuh. Pasien ini dulu tidak disebutkan identitasnya, hanya disebutkan sebagai pasien Berlin (*Berlin Patient*). Pasien tersebut bernama Timothy Ray Brown. Selain menderita infeksi HIV, Brown juga mengalami leukemia. Dia mendapatkan transplantasi sumsum tulang untuk mengobati penyakit leukemianya di Berlin. Ternyata sumsum tulang yang didonorkan memiliki keunikan dibandingkan dengan sumsum tulang yang lain, yaitu tidak memiliki molekul CCR5 pada permukaan selnya. Diketahui bahwa CCR5 ini menjadi “pintu” masuknya HIV ke dalam sel. *Viral load* HIV di dalam tubuh Brown kemudian menjadi sangat sedikit hingga tidak terdeteksi setelah proses transplantasi. Lebih jauh lagi, ternyata Brown juga tidak memerlukan obat antiretroviral untuk mempertahankan viral load yang rendah. Diduga ini ada kaitannya dengan karakteristik sumsum tulang yang diterimanya. Brown kemudian dinyatakan sembuh dari infeksi HIV.



Gambar 13. Timothy Ray Brown

Timothy Ray Brown meninggal pada tahun 2020 bukan karena infeksi HIV yang pernah dideritanya tetapi karena leukemia yang muncul kembali meskipun telah menjalani transplantasi sumsum tulang.

**C. Latihan**

- a. Apa yang dimaksud dengan imunodefisiensi?
- b. Imunodefisiensi bisa dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu...
- c. Proses penularan HIV tidak bisa dilakukan melalui...

**D. Kunci Jawaban**

- a. Kondisi berkurangnya jumlah atau fungsi komponen respon imun.
- b. Imunodefisiensi primer dan sekunder.
- c. Bergantian alat makan.

**E. Daftar Pustaka**

1. Murphy, K. 2012. *Janeway's Immunobiology*. 8th Ed. Garland Science. London
2. Abbas, A.K, Andrew H.L, Shiv P. 2012. *Cellular and Molecular Immunobiology*. 6th Ed. Saunders Elsevier. Philadelphia.
3. Tortora, G.J, B.R Funke, C.L. Case. *Microbiology: An introduction*. 10<sup>th</sup> Edition. Pearson Education. New York.