

SCID (Severe Combine Imunodeficiency): Tinjauan Literatur

Juwita Ninda Suherman¹⁾, Taufiq Al Farizi²⁾

¹Departemen Fisiologi dan Kesehatan Olahraga, Fakultas Kedokteran, President University, Cikarang, Kabupaten Bekasi

²Jurusan Ilmu Fisika, Fakultas Tarbiyah dan Keguruan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Tangerang Selatan

SUBMISSION TRACK

Submitted : 26 June 2024
Accepted : 2 July 2024
Published : 3 July 2024

A B S T R A C T

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) is a group of rare genetic disorders that affect the development and function of the immune system. This literature review aims to summarize the current understanding of SCID, including pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. A PubMed database search was performed using the search terms “Severe Combined Immunodeficiency” and “SCID”. Relevant articles, including original research, case reports, and reviews, were selected for inclusion. SCID is characterized by severe deficiencies in the number and function of T cells, B cells, and sometimes Natural Killer (NK) cells. This disorder is caused by mutations in one or more genes involved in the maturation of immune cells, which are inherited in an autosomal recessive or X-linked pattern. As a result, affected infants are highly susceptible to life-threatening opportunistic infections. Clinical symptoms of SCID usually appear within the first few months of life, with recurrent infections as the main manifestation. Diagnostic approaches include newborn screening, complete blood count, measurement of immunoglobulin levels, and T cell function tests. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the therapy of choice, with gene therapy a promising approach. Although SCID treatment has made significant progress, challenges remain in terms of early diagnosis, availability of suitable donors, and post-transplant complications. Further research is needed to optimize therapeutic strategies and improve long-term outcomes for SCID patients.

KEYWORDS

SCID, T cell deficiency, B cells, Natural Killer (NK) cells, autosomal recessive

CORRESPONDENCE

Phone: xxxxxxxxxxxx

E-mail: juwitaninda@gmail.com¹⁾,
Ufiqfariz@gmail.com²⁾

2024 All right reserved

This is an open-access article under the [CC-BY-SA](#) license



Pendahuluan

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) adalah kelompok gangguan genetik langka yang mempengaruhi perkembangan dan fungsi sistem kekebalan tubuh. Sebagai ahli fisiologi, sangat penting untuk memahami mekanisme yang mendasari penyakit ini, karena sistem imun memainkan peran vital dalam menjaga homeostasis tubuh dan pertahanan terhadap patogen.¹

Pada individu yang sehat, sistem kekebalan tubuh terdiri dari jaringan yang saling terkait dari organ, sel, dan molekul yang bekerja sama untuk melindungi tubuh dari infeksi. Dua komponen utama sistem imun adalah imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Imunitas bawaan memberikan garis pertahanan pertama yang cepat namun tidak spesifik, sementara imunitas adaptif melibatkan respons yang lebih spesifik dan ditargetkan oleh sel T dan sel B.¹

Pada SCID, terdapat gangguan dalam perkembangan dan fungsi sel-sel imun, terutama sel T dan seringkali juga sel B dan sel Natural Killer (NK). Gangguan ini berasal dari mutasi pada gen yang terlibat dalam perkembangan dan fungsi sel imun. Akibatnya, individu dengan SCID kekurangan pertahanan imun yang efektif, yang menyebabkan kerentanan yang luar biasa terhadap infeksi.¹



<https://doi.org/10.572349/husada.v1i1.36>

Dari sudut pandang fisiologis, penting untuk memahami jalur molekuler dan selular yang terlibat dalam perkembangan normal sel imun dan bagaimana jalur ini terganggu pada SCID. Pemahaman ini tidak hanya penting untuk mengungkap patofisiologi yang mendasari penyakit, tetapi juga untuk mengidentifikasi target potensial untuk intervensi terapeutik.²

Selain itu, pemahaman tentang interaksi kompleks antara sistem imun dan sistem fisiologis lainnya sangat penting dalam konteks SCID. Misalnya, sistem imun memainkan peran penting dalam menjaga integritas saluran pencernaan, dan gangguan fungsi imun dapat menyebabkan komplikasi gastrointestinal pada pasien SCID.²

Tinjauan fisiologis tentang SCID ini bertujuan untuk memberikan wawasan tentang mekanisme yang mendasari penyakit ini, implikasinya terhadap fungsi sistem tubuh, dan potensi pendekatan terapeutik dari perspektif fisiologis. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang dasar-dasar fisiologis SCID, kita dapat mengembangkan strategi yang lebih baik untuk diagnosis, penatalaksanaan, dan pada akhirnya, penyembuhan penyakit yang melemahkan ini.

Definisi

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) adalah sekelompok gangguan genetik yang ditandai dengan ketidakhadiran atau disfungsi yang parah dari komponen-komponen kunci sistem kekebalan tubuh, terutama sel T, dan sering kali juga sel B dan sel Natural Killer (NK). Dari perspektif fisiologis, SCID adalah hasil dari gangguan perkembangan dan/atau fungsi sel-sel imun. Pada individu yang sehat, sel-sel ini berdiferensiasi dari sel induk hematopoietik melalui serangkaian langkah yang diatur secara ketat, yang melibatkan berbagai faktor transkripsi, sitokin, dan interaksi sel-sel. Mutasi pada gen yang mengkode komponen penting dari jalur perkembangan ini dapat menyebabkan kegagalan maturasi sel T, sel B, atau sel NK, yang mengarah ke defisiensi imun yang parah.³

Fisiologi sistem imun bergantung pada interaksi yang terkoordinasi antara imunitas bawaan dan adaptif. Sel T, komponen utama imunitas adaptif, memainkan peran sentral dalam mengenali dan menargetkan patogen spesifik, serta mengatur respons imun secara keseluruhan. Sel B, yang juga merupakan bagian dari imunitas adaptif, bertanggung jawab untuk produksi antibodi. Sel NK, di sisi lain, adalah bagian dari imunitas bawaan dan terlibat dalam respons antivirus dan antitumor.³

Pada SCID, ketidakhadiran atau disfungsi sel-sel imun ini mengakibatkan gangguan yang parah pada fisiologi sistem imun. Tanpa sel T dan B yang berfungsi, individu tidak dapat menimbulkan respons imun yang efektif terhadap patogen, yang menyebabkan kerentanan yang ekstrem terhadap infeksi. Selain itu, disfungsi imun dapat memiliki konsekuensi patologis sekunder pada sistem organ lain, seperti saluran pencernaan dan paru-paru.³

Dari sudut pandang fisiologis, SCID mewakili contoh yang mencolok tentang bagaimana gangguan genetik tunggal dapat memiliki efek mendalam pada fungsi sistem yang kompleks dan saling terkait. Pemahaman tentang dasar molekuler dan selular dari SCID tidak hanya penting untuk mengungkap patofisiologi penyakit, tetapi juga memberikan wawasan berharga tentang perkembangan dan regulasi sistem imun secara normal.³

Prevalensi dan Insidensi

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) adalah kelainan genetik yang langka. Meskipun angka prevalensi bervariasi tergantung pada populasi yang diteliti dan metode yang digunakan untuk diagnosis, diperkirakan SCID mempengaruhi sekitar 1 dari 50.000 hingga 100.000 kelahiran hidup.⁴

Dari perspektif fisiologis, prevalensi rendah SCID dapat dijelaskan oleh sifat kelainan genetiknya. Sebagian besar bentuk SCID diwariskan dengan pola autosomal resesif, yang berarti bahwa seorang individu harus mewarisi satu salinan gen yang termutasi dari masing-

masing orang tua untuk terkena dampak penyakit ini. Untuk gangguan autosomal resesif, frekuensi pembawa (individu yang memiliki satu salinan gen mutan tetapi tidak terpengaruh secara klinis) jauh lebih tinggi daripada frekuensi penyakit.⁴

Selain itu, SCID terkait-X, yang diwariskan melalui kromosom X, menyumbang sekitar 20% dari semua kasus SCID. Dalam bentuk SCID terkait-X, mutasi terjadi pada gen IL2RG yang terletak pada kromosom X. Karena laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, satu salinan mutan gen IL2RG sudah cukup untuk menyebabkan penyakit. Di sisi lain, perempuan memiliki dua kromosom X, sehingga satu salinan gen IL2RG yang normal dapat mengkompensasi salinan yang termutasi.⁴

Meskipun SCID adalah penyakit yang langka, penting untuk dicatat bahwa prevalensi sebenarnya mungkin lebih tinggi daripada yang diperkirakan sebelumnya. Ini karena beberapa bayi dengan SCID mungkin meninggal karena infeksi sebelum didiagnosis. Selain itu, bentuk SCID yang lebih ringan atau atipikal mungkin tidak dikenali, yang mengarah pada underdiagnosis.⁴

Pengenalan skrining bayi baru lahir untuk SCID menggunakan tes Polymerase Chain Reaction (PCR) untuk mendeteksi penurunan jumlah sel T telah meningkatkan identifikasi kasus SCID. Implementasi luas skrining bayi baru lahir dapat memberikan perkiraan prevalensi SCID yang lebih akurat.⁵

Dari sudut pandang fisiologis, pemahaman tentang prevalensi SCID penting untuk beberapa alasan. Pertama, ini membantu menginformasikan alokasi sumber daya untuk penelitian dan perawatan klinis. Kedua, ini memberikan wawasan tentang beban penyakit ini pada populasi. Akhirnya, ini menggaris bawahi pentingnya penelitian lanjutan tentang jalur molekuler dan selular yang terlibat dalam perkembangan sistem imun, karena gangguan pada jalur ini, meskipun jarang, dapat memiliki konsekuensi yang menghancurkan.⁵

Immunodeficiency (SCID) merujuk pada jumlah kasus baru SCID yang didiagnosis dalam suatu populasi selama periode waktu tertentu, biasanya satu tahun. Meskipun SCID adalah kelainan genetik yang langka, penting untuk memahami insidensinya dari perspektif fisiologis.

Perkiraan terbaru menunjukkan bahwa SCID mempengaruhi sekitar 1 dari 58.000 kelahiran hidup di Amerika Serikat. Namun, insidensi ini mungkin bervariasi antar negara dan populasi. Misalnya, beberapa populasi dengan tingkat konsanguinitas yang lebih tinggi (perkawinan antara individu yang berkerabat) mungkin memiliki insidensi SCID yang lebih tinggi karena peningkatan frekuensi alel resesif.

Dari sudut pandang fisiologis, insidensi SCID mencerminkan frekuensi mutasi genetik yang mengganggu perkembangan dan fungsi sistem imun. Mutasi ini paling sering terjadi pada gen yang terlibat dalam perkembangan sel T, seperti gen yang mengkode berbagai rantai reseptor sel T, enzim rekombinan, atau sitokin dan reseptornya. Mutasi pada gen yang terlibat dalam perkembangan sel B dan sel Natural Killer (NK) juga dapat menyebabkan SCID.

Pengenalan skrining bayi baru lahir untuk SCID di banyak negara telah meningkatkan identifikasi kasus dan memberikan perkiraan insidensi yang lebih akurat. Skrining ini biasanya melibatkan kuantifikasi lingkaran rekombinasi reseptor sel T (TREC) dalam sampel darah bercak yang diambil segera setelah lahir. TREC adalah produk sampingan dari rekombinasi gen reseptor sel T dan berfungsi sebagai penanda untuk keberadaan sel T yang baru berkembang. Kadar TREC yang sangat rendah menunjukkan perkembangan sel T yang terganggu, ciri khas SCID.

Pemahaman tentang insidensi SCID penting dari perspektif fisiologis karena beberapa alasan. Pertama, ini membantu menginformasikan kebijakan kesehatan masyarakat, seperti implementasi program skrining bayi baru lahir. Deteksi dini SCID sangat penting karena memungkinkan intervensi sebelum terjadinya infeksi yang mengancam jiwa. Kedua, data insidensi membantu mengarahkan penelitian ke area yang paling membutuhkan, seperti

pengembangan pendekatan terapeutik baru. Akhirnya, memahami insidensi SCID memberikan wawasan tentang beban penyakit ini pada sistem perawatan kesehatan dan masyarakat secara keseluruhan.⁵

Faktor risiko

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) adalah kelainan genetik yang ditandai dengan perkembangan dan fungsi sistem imun yang sangat terganggu. Dari perspektif fisiologis, penting untuk memahami faktor risiko yang terkait dengan penyakit ini.

1. Riwayat keluarga

Faktor risiko paling signifikan untuk SCID adalah riwayat keluarga dengan penyakit ini. Sebagian besar bentuk SCID diwariskan dengan pola autosomal resesif, yang berarti bahwa seorang anak harus mewarisi satu salinan gen yang termutasi dari masing-masing orang tua untuk terkena dampak penyakit. Jika seorang anak didiagnosis dengan SCID, ada kemungkinan 25% bahwa saudara kandung akan terkena dampak juga. SCID terkait-X, di sisi lain, diwariskan melalui kromosom X dan hampir secara eksklusif mempengaruhi anak laki-laki.⁶

2. Konsanguinitas

Perkawinan konsanguin, atau perkawinan antara individu yang berkerabat, meningkatkan risiko kelainan genetik resesif, termasuk SCID. Ini karena individu yang terkait lebih cenderung membawa alel resesif yang sama. Dalam populasi dengan tingkat konsanguinitas yang lebih tinggi, insidensi SCID mungkin lebih tinggi.

3. Jenis kelamin

SCID terkait-X, yang menyumbang sekitar 20% dari semua kasus SCID, hampir secara eksklusif mempengaruhi laki-laki. Ini karena laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, sehingga satu salinan gen yang termutasi sudah cukup untuk menyebabkan penyakit. Perempuan, yang memiliki dua kromosom X, biasanya hanya menjadi pembawa untuk bentuk SCID terkait-X.

4. Ras dan etnis

Prevalensi tipe SCID tertentu dapat bervariasi antar kelompok ras dan etnis. Misalnya, defisiensi adenosin deaminase (ADA), salah satu bentuk SCID yang paling umum, lebih sering terjadi pada individu keturunan Hispanik. Namun, secara keseluruhan, SCID memengaruhi individu dari semua latar belakang ras dan etnis.

Dari sudut pandang fisiologis, penting untuk dicatat bahwa tidak ada faktor risiko lingkungan atau perilaku yang diketahui untuk SCID. Gangguan ini semata-mata disebabkan oleh mutasi genetik yang mengganggu perkembangan dan fungsi sel-sel imun. Namun, deteksi dini melalui skrining bayi baru lahir dan kesadaran akan riwayat keluarga dapat memungkinkan intervensi dini, yang secara signifikan meningkatkan hasil untuk individu yang terkena dampak.

Pemahaman tentang faktor risiko SCID juga penting untuk konseling genetik. Individu dengan riwayat keluarga SCID atau dari populasi dengan insidensi SCID yang lebih tinggi mungkin ingin mencari konseling sebelum memiliki anak untuk memahami risiko bagi keturunan mereka.

Patofisiologi SCID

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) adalah sekelompok gangguan genetik yang ditandai dengan perkembangan dan fungsi sistem imun yang sangat terganggu. Dari perspektif fisiologis, penting untuk memahami mekanisme yang mendasari yang mengarah pada fenotipe imunodefisiensi yang parah ini.

1. Gangguan perkembangan sel T

Ciri khas SCID adalah ketidakhadiran atau disfungsi yang parah dari sel T. Sel T merupakan komponen kunci dari sistem imun adaptif dan memainkan peran penting dalam koordinasi respons imun. Pada SCID, mutasi genetik mengganggu perkembangan sel T, yang biasanya terjadi di timus. Mutasi ini dapat mempengaruhi berbagai aspek perkembangan sel T, termasuk pembentukan reseptor sel T, pensinyalan sel, atau kelangsungan hidup sel.

2. Gangguan perkembangan sel B

Meskipun tidak terjadi pada semua jenis SCID, banyak bentuk penyakit ini juga ditandai dengan gangguan perkembangan dan fungsi sel B. Sel B bertanggung jawab untuk produksi antibodi, yang penting untuk melawan infeksi. Pada beberapa jenis SCID, perkembangan sel B terganggu karena ketidadaan sel T, yang normalnya menyediakan sinyal penting untuk pematangan sel B. Dalam kasus lain, mutasi genetik secara langsung mempengaruhi perkembangan sel B.

3. Gangguan fungsi sel Natural Killer (NK)

Sel NK adalah komponen kunci dari sistem imun bawaan dan memainkan peran penting dalam respons antivirus dan antitumor. Pada beberapa jenis SCID, fungsi sel NK juga terganggu. Ini dapat terjadi karena mutasi pada gen yang terlibat dalam perkembangan atau fungsi sel NK, atau sebagai konsekuensi sekunder dari gangguan sel T dan B.

4. Kerentanan terhadap infeksi

Konsekuensi fisiologis utama dari gangguan perkembangan dan fungsi sel imun pada SCID adalah kerentanan yang ekstrem terhadap infeksi. Tanpa sel T, B, dan NK yang berfungsi, individu dengan SCID tidak dapat menimbulkan respons imun yang efektif terhadap patogen. Bahkan infeksi yang biasanya jinak dapat menjadi mengancam jiwa. Infeksi oportunistik oleh organisme yang biasanya tidak patogenik juga umum terjadi.

5. Disregulasi imun

Selain meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, disfungsi sistem imun pada SCID juga dapat menyebabkan disregulasi imun. Ini dapat bermanifestasi sebagai penyakit autoimun, di mana sistem imun secara keliru menyerang jaringan tubuh sendiri. Fenomena ini mungkin terkait dengan perkembangan dan regulasi sel T yang abnormal.

6. Komplikasi sistemik

Disfungsi imun yang parah pada SCID dapat menyebabkan berbagai komplikasi sistemik. Misalnya, kegagalan tumbuh kembang sering terjadi karena infeksi kronis dan malabsorpsi. Komplikasi paru, seperti pneumonia interstisial, juga dapat terjadi. Selain itu, individu dengan SCID berisiko tinggi mengalami keganasan, terutama limfoma.⁶

Dari sudut pandang fisiologis, SCID menyoroti peran penting sistem imun dalam menjaga homeostasis tubuh dan melindungi terhadap penyakit. Gangguan pada perkembangan dan fungsi sel imun, meskipun jarang terjadi, dapat memiliki konsekuensi yang menghancurkan bagi kesehatan dan kesejahteraan individu yang terkena dampak.⁶

Pemahaman tentang patofisiologi SCID juga penting untuk pengembangan pendekatan terapeutik yang ditargetkan. Misalnya, pengetahuan tentang defek genetik yang mendasari SCID tertentu telah menginformasikan pengembangan terapi gen. Demikian pula, wawasan tentang peran sel T, B, dan NK dalam imunodefisiensi telah memandu penyempurnaan protokol transplantasi sel induk hematopoietik.⁶

Potensi Dampak SCID

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) adalah kelompok gangguan genetik yang ditandai dengan gangguan perkembangan dan fungsi sistem imun yang parah. Dari perspektif fisiologis, penyakit ini dapat memiliki berbagai dampak yang signifikan pada individu yang terkena, keluarga mereka, dan sistem perawatan kesehatan secara lebih luas.⁷

1. Morbiditas dan mortalitas

Dampak paling langsung dari SCID adalah peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan infeksi. Tanpa sistem imun yang berfungsi, bahkan infeksi yang biasanya ringan dapat menjadi mengancam jiwa. Sebelum ketersediaan pengobatan modern, SCID hampir selalu berakibat fatal dalam dua tahun pertama kehidupan. Meskipun hasil telah meningkat secara dramatis dengan pengobatan dini, individu dengan SCID tetap memiliki risiko tinggi komplikasi terkait infeksi sepanjang hidup mereka.

2. Kualitas hidup

Penyakit kronis dan rawat inap yang sering terjadi yang terkait dengan SCID dapat secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup individu yang terkena dampak. Banyak anak dengan SCID mengalami keterlambatan perkembangan karena rawat inap yang berkepanjangan dan pembatasan aktivitas. Komplikasi jangka panjang, seperti penyakit paru kronis, juga dapat mempengaruhi fungsi dan kesejahteraan. Selain itu, prosedur medis yang sering dan kadang-kadang invasif, seperti transplantasi sel induk hematopoietik, dapat memberikan beban fisik dan emosional yang substansial.

3. Dampak psikososial

Diagnosis SCID dapat memiliki dampak psikososial yang mendalam pada individu yang terkena dampak dan keluarga mereka. Stres dan kecemasan yang terkait dengan mengelola kondisi yang mengancam jiwa dapat mempengaruhi kesehatan mental dan dinamika hubungan. Isolasi sosial, baik karena rawat inap atau kebutuhan untuk melindungi terhadap infeksi, juga dapat berkontribusi pada tantangan psikososial. Selain itu, beban keuangan perawatan medis yang ekstensif dapat memberikan tekanan yang signifikan pada keluarga.

4. Implikasi genetik

Karena SCID adalah gangguan genetik, diagnosisnya berimplikasi penting bagi anggota keluarga. Saudara kandung individu yang terkena SCID mungkin juga terkena, terutama jika gangguan tersebut diwariskan secara autosomal resesif. Ini menyoroti pentingnya skrining bayi baru lahir dan konseling genetik. Anggota keluarga mungkin juga diminta untuk menjalani pengujian untuk menentukan kesesuaian mereka sebagai donor untuk transplantasi sel induk hematopoietik, yang dapat memunculkan pertimbangan etis dan emosional yang kompleks.

5. Beban pada sistem perawatan kesehatan

Penatalaksanaan SCID memerlukan perawatan medis yang ekstensif dan khusus, yang dapat memberikan beban yang signifikan pada sistem perawatan kesehatan. Prosedur seperti transplantasi sel induk hematopoietik memerlukan sumber daya yang substansial dan keahlian khusus. Individu dengan SCID juga sering memerlukan perawatan oleh berbagai spesialis, termasuk imunolog, hematolog, dan spesialis penyakit menular. Kebutuhan akan tindak lanjut seumur hidup dan pemantauan komplikasi jangka panjang semakin menambah beban ini.

6. Implikasi penelitian dan kebijakan

Meskipun langka, SCID memiliki implikasi yang signifikan untuk penelitian biomedis dan kebijakan kesehatan masyarakat. Penelitian tentang SCID telah memperdalam pemahaman kita tentang perkembangan dan regulasi sistem imun, dengan implikasi yang melampaui penyakit itu sendiri. Selain itu, keberhasilan skrining bayi baru lahir untuk SCID telah menjadi model untuk perluasan skrining bayi baru lahir ke gangguan lainnya. Pengalaman dengan transplantasi sel induk hematopoietik dan terapi gen untuk SCID juga memberikan wawasan berharga untuk penatalaksanaan gangguan imun lainnya.⁷

Dari sudut pandang fisiologis, potensi dampak SCID mencerminkan peran sentral sistem imun dalam kesehatan dan penyakit manusia. Gangguan pada perkembangan dan fungsi sistem imun, meskipun jarang terjadi, dapat memiliki konsekuensi yang mendalam dan beragam. Dengan memahami dampak ini, ahli fisiologi dapat berkontribusi pada pengembangan

pendekatan pencegahan, skrining, dan pengobatan yang lebih baik, serta memajukan pemahaman kita tentang imunologi secara lebih umum.⁷

Dampak SCID

Dari perspektif fisiologis, dampak SCID sangat luas dan mendalam, mempengaruhi tidak hanya individu yang terkena dampak tetapi juga keluarga mereka dan sistem perawatan kesehatan secara keseluruhan.⁸

1. Kerentanan terhadap infeksi

Dampak fisiologis yang paling langsung dari SCID adalah kerentanan yang ekstrem terhadap infeksi. Tanpa sistem imun yang berfungsi, individu dengan SCID tidak dapat menimbulkan respons imun yang efektif terhadap patogen. Bahkan infeksi yang biasanya ringan dapat dengan cepat menjadi mengancam jiwa. Infeksi oportunistik oleh organisme yang biasanya tidak patogenik juga umum terjadi. Kerentanan ini mengarah pada morbiditas dan mortalitas yang signifikan, dengan banyak anak yang tidak terdiagnosa meninggal karena infeksi dalam tahun-tahun pertama kehidupan.

2. Gangguan pertumbuhan dan perkembangan

Infeksi berulang dan respons inflamasi yang terkait dapat secara signifikan mengganggu pertumbuhan dan perkembangan normal pada anak-anak dengan SCID. Malnutrisi sering terjadi karena kombinasi asupan oral yang buruk, malabsorpsi, dan peningkatan kebutuhan metabolisme. Rawat inap yang sering dan berkepanjangan juga dapat mengganggu tontonan perkembangan normal. Akibatnya, banyak anak dengan SCID mengalami kegagalan pertumbuhan dan keterlambatan perkembangan.

3. Komplikasi terkait pengobatan

Meskipun kemajuan dalam penatalaksanaan SCID, seperti transplantasi sel induk hematopoietik dan terapi gen, telah secara dramatis meningkatkan kelangsungan hidup, pengobatan ini sendiri dapat memiliki dampak fisiologis yang signifikan. Misalnya, transplantasi sel induk dikaitkan dengan risiko penyakit tuan rumah-versus-grafting (GVHD), di mana sel imun dari donor menyerang jaringan penerima. Kemoterapi atau persiapan kondisi pra-transplantasi juga dapat menyebabkan toksitas signifikan. Komplikasi jangka panjang, seperti disfungsi endokrin dan keganasan sekunder, juga merupakan perhatian yang signifikan.

4. Dampak pada sistem organ lain

Meskipun dampak SCID paling jelas terlihat pada sistem imun, penyakit ini juga dapat mempengaruhi fungsi sistem organ lain. Misalnya, infeksi paru berulang dapat menyebabkan penyakit paru kronis dan gangguan pernapasan. Keterlibatan gastrointestinal, termasuk diare kronis dan malabsorpsi, sering terjadi dan dapat menyebabkan gangguan nutrisi yang signifikan. Sistem organ lain, seperti hati dan ginjal, juga dapat terpengaruh, baik karena infeksi atau sebagai komplikasi pengobatan.

5. Dampak pada sistem imun setelah pengobatan

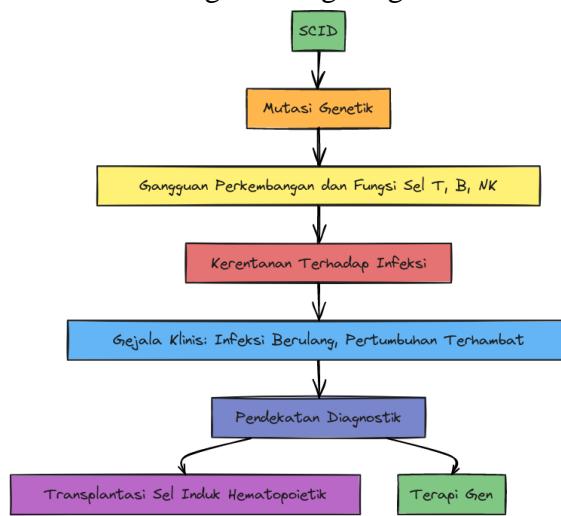
Bahkan setelah pengobatan yang berhasil untuk SCID, seperti transplantasi sel induk hematopoietik, banyak individu akan terus mengalami beberapa tingkat gangguan imun. Pemulihan fungsi imun mungkin tidak lengkap, dan individu mungkin tetap rentan terhadap infeksi tertentu. Selain itu, beberapa bentuk SCID dikaitkan dengan disregulasi imun yang berkelanjutan, yang dapat bermanifestasi sebagai penyakit autoimun atau limfoproliferasi. Pemantauan jangka panjang dan perawatan suportif sering kali diperlukan.

6. Wawasan tentang fisiologi sistem imun

Dari perspektif penelitian, studi tentang SCID telah memberikan wawasan penting tentang perkembangan dan regulasi sistem imun. Identifikasi gen yang terlibat dalam SCID telah mengungkap jalur molekuler kunci yang mengatur pematangan dan fungsi sel imun. Misalnya, penemuan mutasi pada gen yang mengkode rantai gamma umum reseptor sitokin interleukine-

2 (IL-2) pada SCID X-linked menyoroti peran vital pensinyalan sitokin dalam perkembangan limfosit. Wawasan ini tidak hanya relevan untuk memahami SCID, tetapi juga untuk imunologi secara lebih luas.⁸

SCID mencerminkan peran sentral sistem imun dalam menjaga kesehatan dan homeostasis. Gangguan perkembangan dan fungsi sel imun, meskipun jarang terjadi, dapat memiliki konsekuensi mendalam yang meluas ke berbagai sistem organ. Melalui studi tentang SCID, ahli fisiologi tidak hanya mendapatkan pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme penyakit ini, tetapi juga wawasan berharga tentang fungsi imun normal.⁸



Gambar 1. SCID dan Intervensi

Dampak SCID sangat luas dan mendalam, mencakup kerentanan terhadap infeksi, gangguan pertumbuhan dan perkembangan, komplikasi terkait pengobatan, dan efek pada berbagai sistem organ. Studi tentang penyakit ini juga telah memperdalam pemahaman kita tentang fisiologi sistem imun. Dengan terus meneliti dampak fisiologis SCID, ahli fisiologi dapat berkontribusi pada pengembangan pendekatan terapeutik yang lebih baik dan memajukan pengetahuan tentang imunologi manusia.⁸

Tata Kelola

Penatalaksanaan Severe Combined Immunodeficiency (SCID) memerlukan pendekatan multidisiplin yang melibatkan ahli imunologi, hematologi, transplantasi, dan spesialis lainnya. Dari perspektif fisiologis, tujuan utama penatalaksanaan adalah mengembalikan fungsi imun yang efektif sambil meminimalkan komplikasi terkait penyakit dan pengobatan.^{9,10,11}

1. Diagnosis dini

Langkah pertama dalam penatalaksanaan SCID adalah diagnosis dini. Pengenalan skrining bayi baru lahir untuk SCID menggunakan pengujian TREC (T-cell receptor excision circles) telah memungkinkan identifikasi bayi yang terkena dampak sebelum timbulnya infeksi yang mengancam jiwa. Diagnosis dini sangat penting karena memungkinkan intervensi segera, yang secara signifikan meningkatkan hasil.^{9,10,11}

2. Pencegahan dan pengobatan infeksi

Mengingat kerentanan yang ekstrem terhadap infeksi pada SCID, langkah-langkah untuk mencegah dan mengobati infeksi sangat penting. Ini meliputi isolasi perlindungan, yang bertujuan untuk meminimalkan paparan patogen, serta profilaksis antimikroba. Imunoglobulin intravena (IVIG) sering diberikan untuk memberikan antibodi pasif. Infeksi aktif harus diobati dengan agresif dengan terapi antimikroba spektrum luas.

3. Transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT)

Batu penjuru penatalaksanaan SCID adalah transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT). Ini melibatkan infus sel induk dari donor yang cocok, yang kemudian tumbuh dan memulihkan populasi sel imun yang berfungsi. Saudara kandung HLA-identik adalah donor pilihan, tetapi donor yang tidak berhubungan atau sel induk darah tali pusat juga dapat digunakan. Keberhasilan HSCT bergantung pada jenis SCID, usia saat transplantasi, dan status infeksi. Hasil terbaik terlihat pada bayi yang ditransplantasikan sebelum usia 3,5 bulan dan tanpa infeksi aktif.

4. Terapi gen

Untuk beberapa bentuk SCID, terapi gen muncul sebagai pendekatan terapeutik yang menjanjikan. Ini melibatkan koreksi gen yang rusak dalam sel induk hematopoietik pasien menggunakan vektor virus, diikuti dengan infus kembali sel yang dimodifikasi. Keberhasilan awal telah terlihat pada SCID defisiensi adenosine deaminase (ADA) dan beberapa bentuk SCID lainnya. Namun, tantangan tetap ada, termasuk risiko mutagenesis sisipan dan respons imun terhadap vektor virus.

5. Perawatan suportif

Perawatan suportif yang komprehensif sangat penting dalam penatalaksanaan SCID. Ini termasuk dukungan nutrisi, sering melalui pemberian makan enteral atau parenteral, untuk mengatasi malnutrisi dan mendukung pertumbuhan. Dukungan pernapasan, termasuk oksigen tambahan dan ventilasi mekanis, mungkin diperlukan dalam kasus infeksi pernapasan yang parah. Manajemen nyeri dan perawatan paliatif juga merupakan aspek penting dari perawatan suportif.

6. Tindak lanjut jangka panjang

Bahkan setelah pengobatan yang berhasil untuk SCID, tindak lanjut jangka panjang sangat penting. Banyak individu akan terus memiliki beberapa tingkat gangguan imun dan mungkin memerlukan terapi penggantian imunoglobulin yang berkelanjutan. Skrining rutin untuk komplikasi terkait pengobatan, seperti GVHD kronis, disfungsi endokrin, dan keganasan sekunder, juga merupakan bagian penting dari perawatan jangka panjang. Dukungan psikososial untuk individu yang terkena dampak dan keluarga mereka juga sangat penting.^{9,10,11}

Dari perspektif fisiologis, penatalaksanaan SCID berfokus pada pemulihan fungsi imun sambil mengelola komplikasi terkait penyakit dan pengobatan. Ini memerlukan pemahaman yang mendalam tentang perkembangan dan regulasi sistem imun, serta pengetahuan tentang potensi manfaat dan risiko intervensi terapeutik.^{12,13,14}

Kemajuan dalam penatalaksanaan SCID, terutama introduksi skrining bayi baru lahir dan perbaikan protokol HSCT, telah menyebabkan peningkatan dramatis dalam kelangsungan hidup. Namun, banyak tantangan yang masih ada. Ini termasuk mengoptimalkan strategi kondisi pra-transplantasi, meminimalkan komplikasi terkait pengobatan, dan mengembangkan pendekatan terapi gen yang lebih aman dan lebih efektif.^{12,13,14}

Penatalaksanaan SCID memerlukan pendekatan multidisiplin yang berpusat pada pemulihan fungsi imun. Sebagai ahli fisiologi, pemahaman kita tentang mekanisme yang mendasari SCID dan potensi manfaat serta batasan intervensi terapeutik sangat penting untuk meningkatkan hasil bagi individu yang terkena dampak. Dengan kemajuan lebih lanjut dalam pemahaman dan penatalaksanaan SCID, kita dapat berharap untuk semakin meningkatkan kualitas hidup bagi mereka yang hidup dengan kondisi yang menantang ini.^{12,13,14}

Diskusi

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) mewakili sekelompok gangguan genetik yang secara mendalam mempengaruhi perkembangan dan fungsi sistem imun. Mempelajari SCID

dari perspektif fisiologis tidak hanya memberikan wawasan penting tentang patogenesis penyakit ini, tetapi juga berkontribusi pada pemahaman kita yang lebih luas tentang imunologi manusia.^{15,16,17}

Salah satu tema sentral yang muncul dari studi SCID adalah peran krusial sel T dalam pengembangan dan regulasi respons imun. Hampir semua bentuk SCID ditandai dengan ketiadaan atau disfungsi sel T yang parah, menyoroti sentralitas mereka dalam imunitas adaptif. Sel T tidak hanya penting untuk respons imun yang diperantarai sel, tetapi juga memainkan peran kunci dalam mengatur fungsi sel B dan produksi antibodi. Studi tentang SCID telah mengungkapkan banyak jalur molekuler dan selular yang mengatur perkembangan dan fungsi sel T, dari pensinyalan reseptor sel T hingga pensinyalan sitokin.^{15,16,17}

Selain itu, SCID menyoroti interaksi yang rumit antara sistem imun bawaan dan adaptif. Sementara sebagian besar penelitian tentang SCID berfokus pada sel T dan B, peran sel imun bawaan, seperti sel Natural Killer (NK) dan sel penyaji antigen, semakin diakui. Misalnya, beberapa bentuk SCID dikaitkan dengan disfungsi sel NK, menunjukkan peran mereka dalam pertahanan antivirus dan pengawasan imun. Pemahaman tentang interaksi antara lengan bawaan dan adaptif sistem imun tidak hanya relevan untuk SCID, tetapi juga untuk imunologi secara lebih luas.

Penatalaksanaan SCID juga memberikan wawasan berharga tentang potensi dan tantangan intervensi imunoterapeutik. Transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT) telah menjadi pengobatan pilihan untuk SCID selama beberapa dekade, dan keberhasilan dan kegagalannya telah banyak mengajarkan tentang biologi transplantasi dan rekonstruksi imun. Misalnya, studi tentang SCID telah memperjelas peran kondisi pra-transplantasi, pentingnya kesesuaian HLA, dan potensi risiko penyakit tuan rumah-versus-graft (GVHD). Wawasan ini tidak hanya relevan untuk SCID, tetapi juga untuk penatalaksanaan berbagai gangguan hematologis dan imunologis lainnya.

Terapi gen juga muncul sebagai pendekatan yang menjanjikan untuk SCID, dengan potensi untuk menawarkan penyembuhan permanen. Keberhasilan awal terapi gen untuk SCID defisiensi adenosine deaminase (ADA) dan SCID terkait-X menunjukkan potensi pendekatan ini. Namun, tantangan juga telah terungkap, seperti risiko mutagenesis sisipan dan respons imun terhadap vektor virus. Pengalaman dengan terapi gen untuk SCID memberikan pelajaran berharga yang relevan dengan penerapan terapi gen yang lebih luas untuk berbagai kondisi.

Meskipun kemajuan dalam pemahaman dan penatalaksanaan SCID telah cukup besar, banyak pertanyaan dan tantangan yang masih ada. Misalnya, mekanisme molekuler yang tepat yang mendasari beberapa bentuk SCID tetap tidak diketahui, dan variabilitas fenotipik bahkan di antara individu dengan mutasi genetik yang sama menunjukkan kompleksitas dan redundansi jalur perkembangan imun. Selain itu, meskipun hasil HSCT telah meningkat secara dramatis, komplikasi seperti GVHD, kegagalan cangkok, dan rekonstitusi imun yang tertunda terus menjadi masalah signifikan. Pengembangan lebih lanjut dari protokol kondisi pra-transplantasi dan strategi profilaksis GVHD diperlukan untuk lebih meningkatkan hasil.^{15,16,17}

Terapi gen, sementara menjanjikan, juga menghadapi tantangan yang signifikan. Ini termasuk tidak hanya keamanan dan keefektifan vektor gen, tetapi juga biaya dan aksesibilitas terapi tersebut. Pengembangan vektor gen yang lebih aman dan lebih efisien, serta penyempurnaan protokol manufaktur dan pengiriman, akan sangat penting untuk mewujudkan potensi penuh dari pendekatan ini.^{15,16,17}

Dari perspektif penelitian, SCID tetap menjadi model yang berharga untuk mempelajari perkembangan dan regulasi sistem imun. Penemuan bentuk SCID baru dan gen terkait terus memberikan wawasan baru tentang jalur pensinyalan imun dan interaksi sel. Misalnya, identifikasi baru-baru ini dari SCID yang disebabkan oleh mutasi dalam gen yang mengkode protein rem-1 mengungkapkan peran baru pensinyalan G-protein dalam perkembangan

limfosit. Eksplorasi lebih lanjut tentang dasar molekuler SCID berjanji untuk mengungkap kerumitan yang semakin besar dari biologi imun.^{15,16,17}

Pada saat yang sama, penatalaksanaan klinis SCID memberikan peluang unik untuk menilai aplikasi dunia nyata dari konsep imunologi dasar. Misalnya, pemantauan hasil jangka panjang setelah HSCT atau terapi gen dapat memberikan wawasan tentang dinamika reconstitusi imun dan pemeliharaan toleransi. Demikian pula, investigasi respons imun terhadap vaksinasi pada individu dengan SCID setelah transplantasi dapat menginformasikan pemahaman kita tentang pengembangan memori imunologis.¹⁸

Sebagai kesimpulan, SCID mewakili kelompok gangguan yang menantang dan kompleks yang telah lama menjadi fokus penelitian imunologis dan klinis yang intens. Dari perspektif fisiologis, studi tentang SCID telah secara signifikan memajukan pemahaman kita tentang perkembangan dan regulasi sistem imun, sambil menunjukkan potensi dan tantangan intervensi imunoterapeutik. Meskipun kemajuan yang cukup besar telah dicapai, banyak pertanyaan dan peluang yang masih ada. Dengan penelitian lebih lanjut dan dialog berkelanjutan antara ilmuwan dasar dan dokter klinis, kita dapat berharap untuk terus mengungkap misteri SCID dan memanfaatkan wawasan ini untuk meningkatkan hasil bagi individu yang terkena dampak dan populasi yang lebih luas.

Kesimpulan

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) mewakili sekelompok gangguan genetik yang memberikan wawasan berharga tentang perkembangan dan fungsi sistem imun manusia. Dari perspektif fisiologis, studi tentang SCID telah secara signifikan memajukan pemahaman kita tentang biologi imun, sambil menyoroti potensi dan tantangan intervensi imunoterapeutik.^{19,20}

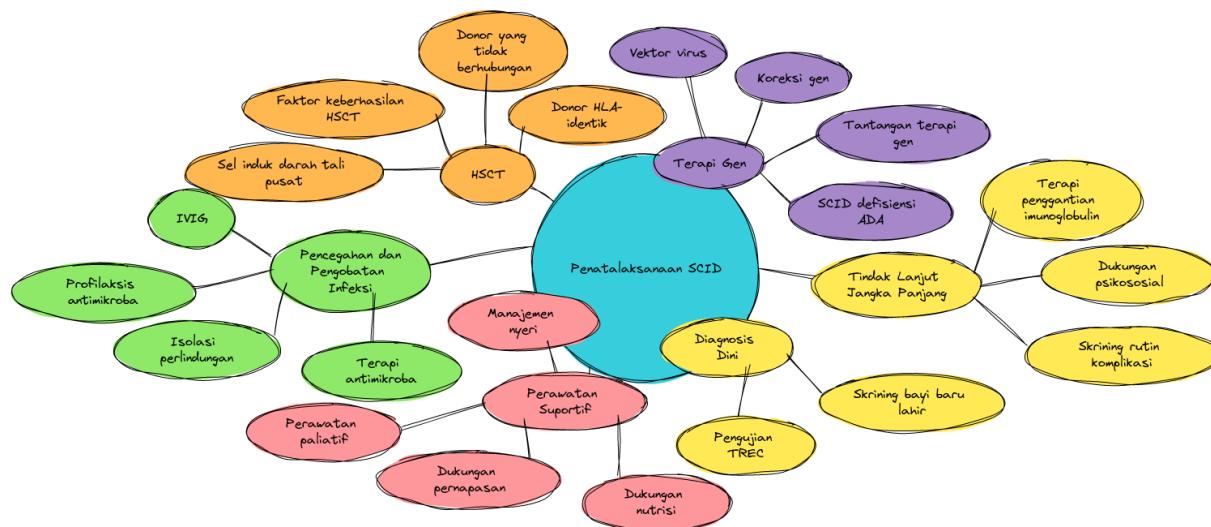
Beberapa poin kunci yang dapat disimpulkan dari pembahasan kita tentang SCID meliputi:

1. SCID menyoroti peran sentral sel T dalam imunitas adaptif dan regulasi respons imun secara keseluruhan. Ketiadaan atau disfungsi sel T yang parah adalah ciri khas hampir semua bentuk SCID.
2. Studi tentang SCID mengungkapkan kompleksitas jalur molekuler dan selular yang mengatur perkembangan dan fungsi sel imun, dari pensinyalan reseptor sel T hingga pensinyalan sitokin.
3. SCID menggambarkan interaksi yang rumit antara lengan bawaan dan adaptif dari sistem imun, dengan peran yang semakin diakui dari sel imun bawaan seperti sel Natural Killer (NK).
4. Penatalaksanaan SCID, terutama melalui transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT) dan terapi gen, memberikan wawasan berharga tentang potensi dan tantangan intervensi imunoterapeutik.
5. Meskipun kemajuan yang signifikan telah dicapai dalam pemahaman dan penatalaksanaan SCID, banyak pertanyaan dan tantangan yang masih ada, termasuk variabilitas fenotipik, komplikasi terkait pengobatan, dan pengembangan lebih lanjut dari pendekatan terapi gen.
6. SCID tetap menjadi model yang berharga untuk mempelajari imunologi dasar, dengan penemuan bentuk dan gen SCID baru yang terus memberikan wawasan baru tentang biologi imun.
7. Penatalaksanaan klinis SCID memberikan peluang unik untuk menilai aplikasi dunia nyata dari konsep imunologi dasar, seperti dinamika reconstitusi imun dan pengembangan memori imunologis.^{19,20}

SCID mewakili bidang penelitian yang menantang dan bermanfaat yang berada di persimpangan imunologi dasar dan kedokteran klinis. Dengan terus menggali dasar fisiologis SCID dan menerjemahkan wawasan ini ke dalam praktik klinis, kita dapat berharap untuk

meningkatkan hasil dan kualitas hidup bagi individu yang terkena dampak, sambil memajukan pemahaman kita tentang sistem imun manusia. Sebagai ahli fisiologi, kita memiliki peran penting dalam upaya ini, berkontribusi pada landasan ilmiah yang diperlukan untuk kemajuan masa depan dalam bidang ini.^{19,20}

Gambar 2. Tatalaksana SCID



Referensi

- Secord E, Hartog NL. Review of Treatment for Adenosine Deaminase Deficiency (ADA) Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Ther Clin Risk Manag.* 2022 Sep 22;18:939-944. doi: 10.2147/TCRM.S350762. PMID: 36172599; PMCID: PMC9512634.
- Ghosh S, Albert MH, Hauck F, Höning M, Schütz C, Schulz A, Speckmann C. Neugeborenenscreening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) in Deutschland [Newborn screening for severe combined immunodeficiencies (SCID) in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2023 Nov;66(11):1222-1231. German. doi: 10.1007/s00103-023-03773-6. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37726421; PMCID: PMC10622353.
- Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr.* 2019 Nov 19;7:481. doi: 10.3389/fped.2019.00481. PMID: 31803700; PMCID: PMC6877719.
- Sponzilli I, Notarangelo LD. Severe combined immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management. *Acta Biomed.* 2011 Apr;82(1):5-13. PMID: 22069950.
- Kumrah R, Vignesh P, Patra P, Singh A, Anjani G, Saini P, Sharma M, Kaur A, Rawat A. Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes Dis.* 2019 Jul 24;7(1):52-61. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.004. PMID: 32181275; PMCID: PMC7063414.
- Milner JD, Fasth A, Etzioni A. Autoimmunity in severe combined immunodeficiency (SCID): lessons from patients and experimental models. *J Clin Immunol.* 2008 May;28 Suppl 1:S29-33. doi: 10.1007/s10875-007-9159-y. Epub 2008 Jan 5. PMID: 18193342.
- Basheer F, Lee E, Liongue C, Ward AC. Zebrafish Model of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) Due to JAK3 Mutation. *Biomolecules.* 2022 Oct 20;12(10):1521. doi: 10.3390/biom12101521. PMID: 36291730; PMCID: PMC9599616.

- Cossu F. Genetics of SCID. *Ital J Pediatr.* 2010 Nov 15;36:76. doi: 10.1186/1824-7288-36-76. PMID: 21078154; PMCID: PMC2999594.
- Routes J, Verbsky J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 May 10;18(6):34. doi: 10.1007/s11882-018-0783-9. PMID: 29749587.
- Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol.* 2014 May;34(4):393-7. doi: 10.1007/s10875-014-0029-0. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24691999.
- Taki M, Miah T, Secord E. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021 Nov;41(4):543-553. doi: 10.1016/j.iac.2021.07.007. PMID: 34602227.
- Taki M, Miah T, Secord E. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Oct;66(5):913-923. doi: 10.1016/j.pcl.2019.06.007. PMID: 31466681.
- Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, Di Lillo C, Galasso G, Pignata C. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Nov;1356:90-106. doi: 10.1111/nyas.12849. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26235889.
- Fischer A. Severe combined immunodeficiencies. *Immunodefic Rev.* 1992;3(2):83-100. PMID: 1554500.
- Madkaikar M, Aluri J, Gupta S. Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India. *Indian J Pediatr.* 2016 May;83(5):455-62. doi: 10.1007/s12098-016-2059-5. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26920398.
- Buelow BJ, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: lessons learned. *Expert Rev Hematol.* 2016 Jun;9(6):579-84. doi: 10.1080/17474086.2016.1180243. Epub 2016 May 9. PMID: 27139719.
- Aranda CS, Gouveia-Pereira MP, da Silva CJM, Rizzo MCFV, Ishizuka E, de Oliveira EB, Condino-Neto A. Severe combined immunodeficiency diagnosis and genetic defects. *Immunol Rev.* 2024 Mar;322(1):138-147. doi: 10.1111/imr.13310. Epub 2024 Jan 29. PMID: 38287514.
- Aluri J, Gupta MR, Dalvi A, Mhatre S, Kulkarni M, Desai M, Shah NK, Madkaikar MR. Lymphopenia and Severe Combined Immunodeficiency (SCID) - Think Before You Ink. *Indian J Pediatr.* 2019 Jul;86(7):584-589. doi: 10.1007/s12098-019-02904-9. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30879237.
- Blom M, Bredius RGM, van der Burg M. Efficient screening strategies for severe combined immunodeficiencies in newborns. *Expert Rev Mol Diagn.* 2023 Jul-Dec;23(9):815-825. doi: 10.1080/14737159.2023.2244879. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37599592.
- Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, Routes JM. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clin Epidemiol.* 2013 Sep 16;5:363-9. doi: 10.2147/CLEP.S48890. PMID: 24068875; PMCID: PMC3782515.