

Tinjauan Pustaka

Peran *B Cell Activating Factor (BAFF)* pada Penatalaksanaan Sindrom Nefrotik : Sebuah Paradigma Baru

The Role Of B Cell Activating Factor (BAFF) In The Management Of Nephrotic Syndrome: A New Paradigm

Astrid Kristina Kardani¹, Krisni Subandiyah¹

¹ Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur
Diterima 2 Oktober 2023; direvisi 24 September 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Astrid Kristina Kardani, Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur
Email :
astridkardani.fk@ub.ac.id

ABSTRAK

Sindrom Nefrotik (SN) adalah penyakit glomerular yang ditandai dengan proteinuria berat ($\geq 3\text{g}/24$ jam), hipoalbuminemia ($\leq 25\text{g}/\text{L}$), edema anasarka dan hiperlipidemia yang sering ditemukan. Sindrom ini dapat menyerang baik anak-anak maupun dewasa pada semua umur dan dapat disebabkan oleh penyebab idiopatik atau primer, atau penyebab sekunder akibat penyakit infeksi, penyakit sistemik, keganasan, diabetes, dan akibat obat-obatan. Terapi spesifik pada SN ditentukan oleh histopatologi dan penyebab yang mendasari. Sel B atau limfosit B adalah bagian dari kunci dalam respons kekebalan tubuh yang disebut kekebalan humoral pada mamalia. Produksi sel B pada manusia berlangsung seumur hidup, dimulai di hati janin dalam kandungan kemudian di sumsum tulang setelah lahir. Sel B berkembang dari sel induk hematopoietik. Tahapan perkembangan sel B meliputi semua tahap diferensiasi awal, pematangan, interaksi antigen, dan pada akhirnya sintesis antibodi. Selama ini, SN dianggap sebagai penyakit yang dimediasi sel T. Pandangan baru mengarah pada peran potensial sel B dalam patogenesis SN. Salah satu mekanisme yang terjadi adalah sel B menghasilkan antibodi yang mengikat antigen pada permukaan podosit yang merupakan sel khusus di glomerulus dan memainkan peran kunci dalam proses filtrasi. Baik pada *SN Steroid Sensitive (SNSS)* maupun *SN Resisten Steroid (SNRS)*, mekanisme penyebab keduanya masih belum jelas namun diduga memiliki hubungan erat dengan gangguan sistem imunitas, terutama sel B. Dari banyaknya subpulasi sel B yang berperan, *B-cell activating factor (BAFF)*, yang termasuk dalam golongan *tumor necrosis factor (TNF)*, merupakan sitokin esensial yang memiliki peranan penting pada maturasi, aktivasi, dan survival limfosit B. Berdasarkan penelitian terbaru pada pasien SN, BAFF diketahui berperan pada patogenesis SN. Harapannya kedepan akan ditemukan dan dikembangkan modalitas terapi SN berdasarkan mekanisme regulasi terhadap BAFF.

Kata kunci: Sindrom Nefrotik.

ABSTRACT

Nephrotic syndrome is a glomerular disease characterized by severe proteinuria ($\geq 3\text{g}/24$ hours), hypoalbuminemia ($\leq 25\text{g}/\text{L}$), and edema, with hyperlipidemia in some cases. This syndrome can affect both children and adults of all ages. It can be caused by idiopathic or primary causes or secondary causes due to infectious diseases, systemic diseases, malignancies, diabetes, and the effects of drugs. Specific therapy in nephrotic syndrome is determined by histopathology and the underlying cause. B cells or B lymphocytes are part of a crucial part of mammals' immune response called humoral immunity. Production of B cells in humans is lifelong, beginning in the fetal liver intrauterine and then in the bone marrow after birth. B cells developed from hematopoietic stem cells. The developmental stages of B cells include all stages of initial differentiation, maturation, antigen interaction, and, ultimately, antibody synthesis. Until recently, nephrotic syndrome was considered a T-cell-mediated disease; new insights point to the potential role of B cells in the pathogenesis of nephrotic syndrome. One of the mechanisms is that B cells produce antibodies that bind to antigens on the surface of podocytes, which are special cells in the glomerulus and play a vital role in the filtration process. In both SSNS and SRNS, the causal mechanism for both is

still unclear but is thought to have a close relationship with immune system disorders, especially B cells. Of the many subpulsions of B cells that play a role, B-cell activating factor (BAFF), which belongs to the class of tumor necrosis factor (TNF), is an essential cytokine that has a vital role in the maturation, activation, and survival of B lymphocytes. Based on recent studies on NS patients, BAFF is known to play a role in the pathogenesis of NS. Hopefully, a therapeutic modality for nephrotic syndrome will be found and developed based on the BAFF regulation mechanism.

Keyword: Nephrotic syndrome

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik merupakan penyakit glomerular yang dapat menyerang baik anak-anak maupun dewasa pada semua umur. Penyakit yang ditandai dengan adanya proteinuria berat, hipoalbuminemia, dan edema ini menjadi penyakit ginjal anak yang paling sering ditemukan.⁽¹⁾ Insiden SN pada anak dalam kepustakaan di Amerika Serikat dan Inggris adalah sebanyak 2 - 7 kasus baru per 100.000 anak per tahun, dengan prevalensi berkisar 12-16 kasus per 100.000 anak. Di negara berkembang insidennya lebih tinggi. Di Indonesia dilaporkan 6 per 100.000 per tahun pada anak berusia kurang dari 14 tahun. Perbandingan anak laki - laki dan perempuan 2:1.⁽²⁾

Selama ini, SN dianggap sebagai penyakit yang dimediasi sel T, namun pandangan baru mengarah pada peran potensial sel B dalam patogenesis SN. Salah satu mekanisme yang terjadi adalah sel B menghasilkan antibodi yang mengikat antigen pada permukaan podosit yang merupakan sel khusus di glomerulus dan memainkan peran kunci dalam proses filtrasi. Baik pada SSNS maupun SRNS, mekanisme penyebab keduanya masih belum jelas namun diduga memiliki hubungan erat dengan gangguan sistem imunitas, terutama sel B. Dari banyaknya subpopulasi sel B yang berperan, *B-cell activating factor* (BAFF), yang termasuk dalam golongan *tumor necrosis factor* (TNF), merupakan sitokin esensial yang memiliki peranan penting pada maturasi, aktivasi, dan survival limfosit B. Berdasarkan penelitian terbaru pada

pasien SN, BAFF diketahui berperan pada patogenesis SN.⁽³⁻⁵⁾

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Sindrom Nefrotik

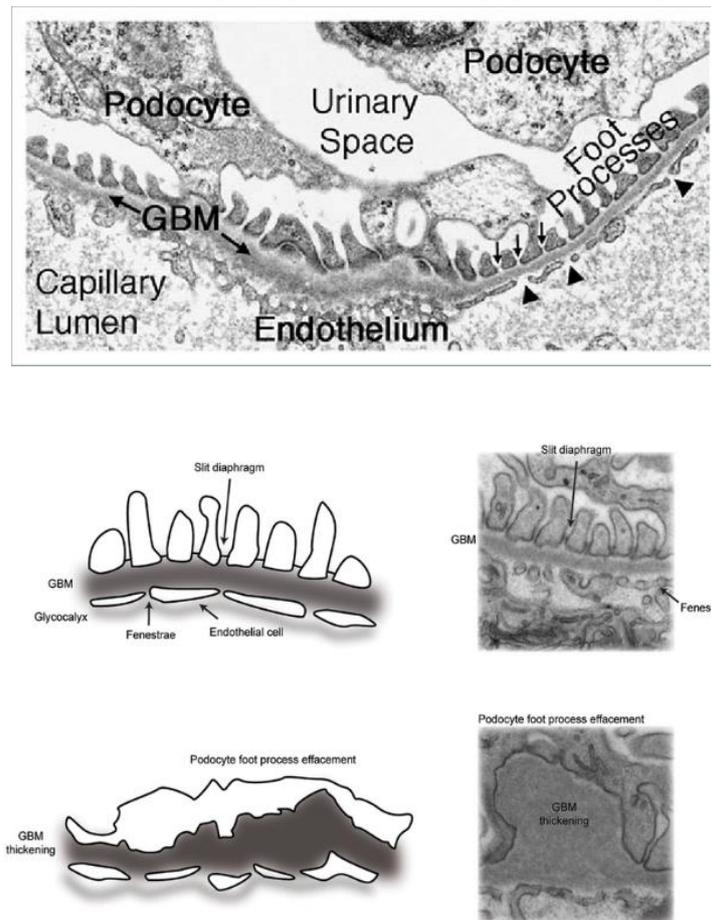
Sindrom nefrotik yang ditandai dengan proteinuria berat ($\geq 3\text{g}/24$ jam), hipoalbuminemia ($\leq 25\text{g/L}$), dan edema, dengan hiperlipidemia yang sering ditemukan pada beberapa kasus, merupakan penyakit glomerular yang dapat menyerang baik anak-anak maupun dewasa pada semua umur. Penyakit ini dapat disebabkan oleh penyebab idiopatik atau primer, maupun penyebab sekunder akibat penyakit infeksi, penyakit sistemik, keganasan, diabetes, *amyloidosis*, dan akibat obat-obatan.⁽¹⁾ Terapi spesifik pada SN ditentukan oleh histopatologi dan penyebab yang mendasari.⁽⁶⁾

Patofisiologi Sindrom Nefrotik

Terdapat dua teori yang menjelaskan edema pada SN. Teori *underfill* menjelaskan bahwa pada pasien dengan SN mengalami hipoalbuminemia yang disebabkan oleh deplesi tekanan onkotik plasma. Kondisi ini mengubah hukum Starling kapiler, yaitu terjadinya retensi garam sekunder menyebabkan ekstrasvasasi cairan intravascular ke ruang interstitial, hal inilah yang menyebabkan edema.⁽⁶⁾

Teori *overflow* menjelaskan retensi natrium dan resistensi renal terhadap *atrial natriuretic peptide* menjadi penyebab peningkatan volume darah arteri efektif (EABV) sebagai mekanisme primer yang menyebabkan edema. Peningkatan ekspansi volume ini akan meningkatkan tekanan hi-

drostatik intravaskular dan menyebabkan edema.^(1,6)



Gambar 1. Histologi *Barrier* Filtrasi Glomerula.⁽⁷⁾

Etiologi

Pada anak-anak, SN lebih banyak disebabkan oleh penyebab primer dibandingkan penyebab sekunder. Klasifikasi etiologi SN pada anak-anak dibagi berdasarkan usia yaitu pada 3 bulan pertama kehidupan atau disebut kongenital, infantile (4-12bulan), dan masa anak-anak (>12 bulan); idiopatik-sekunder; genetik-didapat; histologi; sensitive terhadap steroid - resisten steroid.^(1,8)

Sindrom Nefrotik Kongenital (SNK) yaitu salah satu jenis SN yang ditemukan sejak anak itu lahir. Penyakit ini diturunkan secara resesif autosom atau 8 karena reaksi fetomaternal. Resistensi terhadap semua pengobatan, dengan Gejalanya adalah edema pada masa neonatus. Gejala timbul dalam usia 3 bulan pertama dengan kejadian

kurang lebih 1,5 % dari semua SN pada anak; dapat dibedakan menjadi SNK primer, SNK yang berhubungan dengan sindrom malformasi, dan SNK sekunder. Pada SNK primer dapat berupa SNK tipe Finnish, sklerosis mesangial difus, dan glomerulosklerosis fokal segmental. Transplantasi ginjal pada masa neonatus telah dicoba, tapi tidak berhasil. Prognosis buruk dan biasanya pasien meninggal dalam bulan pertama kehidupan.⁽⁹⁾ Penyebab utama dari SN kongenital adalah genetik, dimana terjadi perubahan pada gen yang mengkode *nephrin*, atau sebagai bagian dari sindrom multi sistemik seperti *nail-patella syndrome*, sindrom pierson, sindrom Denys-Drash, dan infeksi.⁽¹⁾ Pada usia di atas 3 bulan, penyebab paling sering adalah idiopatik. *Minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS)

terjadi pada 80% kasus, dengan insidensi 1,2-16,9/100.000 anak. Sedangkan *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), *membranoproliferative glomerulonephritis* (MPGN), dan *mesangial multiply glomerulonephritis*.⁽²⁾

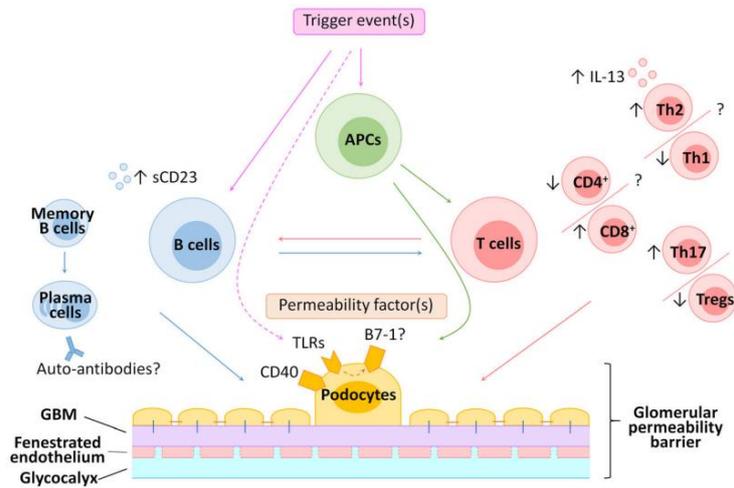
Sistem Imun Pada Sindrom Nefrotik

Sindrom nefrotik kongenital disebabkan oleh mutase genetik pada gen yang mengkode protein penting untuk integritas filtrasi *glomerular barrier* seperti NPHS1, NPHS2, WT1, PLCE1, LAMB2 and TRPC6 yang dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis. Pada Sebagian besar sindrom nefrotik non genetik, patogenesis proteinuria berasal dari masalah di luar ginjal dan secara langsung atau tidak langsung mengganggu kondisi normal sel podosit.⁽¹⁰⁾ Potensi berbagai terapi immunosupresif dan peran penting prednison dalam berbagai bentuk SN idiopatik nongenetik sangat berimplikasi pada sistem kekebalan dalam patogenesis penyakit ini. Namun, sampai saat ini, mekanisme disregulasi imun yang menyebabkan gangguan *barrier* filtrasi pada glomerulus yang mengakibatkan proteinuria, masih belum jelas. Aktivasi sistem imun, presentasi antigen, disregulasi sel-T, dan produksi faktor permeabilitas sirkulasi semuanya berpotensi terlibat. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa adanya rangsangan inflamasi pada podosit itu sendiri memainkan peran langsung dalam mengaktifkan jalur sel yang menyebabkan proteinuria. Perubahan muatan elektrokimia membran basal glomerulus dan zat yang membentuk glikokaliks yang melapisi lapisan endotel glomerulus juga dapat berperan dalam terjadinya albuminuria.⁽¹¹⁾

Sindrom nefrotik rata-rata terjadi pada anak yang sehat, namun angka kekambuhannya dihubungkan dengan infeksi baik virus, bakteri atau infeksi yang lain. Infeksi saluran napas atas telah dilaporkan sebagai infeksi yang paling sering menyebabkan kekambuhan dari NS. Meningkatkan pen-

obatan kortikosteroid selama infeksi saluran pernapasan atas telah terbukti mengurangi kemungkinan kambuh. Vaksinasi dan atopi juga telah dihubungkan dengan kekambuhan, hal ini menunjukkan bahwa aktivasi imun terlibat dalam eksaserbasi INS.⁽¹¹⁾

Mekanisme patogenesis pada SN idiopatik disebabkan oleh gangguan pada *barrier* permeabilitas glomerulus. Kondisi yang dapat menjadi pemicu, seperti infeksi, vaksinasi, atau alergen, dapat merangsang *antigen presenting cell* (APC) dan sel B, yang dapat mengaktifkan sel T melalui presentasi antigen dan produksi sitokin. Beberapa perubahan sel-T telah dijelaskan dalam INS, yaitu terjadinya penurunan kadar sel CD4+T *helper* (Th) yang dihubungkan dengan prevalensi CD8+sel T sitotoksik, ketidakseimbangan antara sel Th2 dan Th1 dengan peningkatan produksi interleukin-13 spesifik Th2 (IL-13) dan penurunan frekuensi dan fungsi sel T regulator (Tregs) berlawanan dengan peningkatan aktivitas sel Th17. Perubahan sel-B juga telah diteliti dapat meningkatkan pelepasan CD23 yang larut (sCD23—reseptor imunoglobulin E), korelasi antara pemulihan sel B memori dan kekambuhan setelah terapi rituximab dan adanya autoantibodi anti-CD40 yang bersirkulasi. Sitokin dan autoantibodi, dan protein lain yang terlarut seperti hemopexin, bentuk terlarut dari reseptor aktivator plasminogen tipe urokinase, faktor sitokin seperti kardiotropin 1, dan bentuk *hyposialylated* dari *angiopoietin-like-4 glycoprotein* dapat secara langsung mempengaruhi podosit, menyebabkan penipisan foot process dan gangguan *barrier* permeabilitas glomerulus. Selain itu, podosit juga dapat merangsang produksi mikroba melalui *specific toll-like receptors* (TLR) dan dapat mengekspresikan molekul kostimulator, seperti CD40 dan B7-1 yang mampu menginduksi aktivasi sel T, APC, TLR, dan membran dasar glomerulus (GBM).⁽⁴⁾



Gambar 2. Mekanisme patogenesis pada sindrom nefrotik idiopatik yang disebabkan gangguan pada *barrier* permeabilitas glomerulus (INS).⁽¹¹⁾

SEL B

Sel B atau limfosit B adalah bagian dari kunci dalam respons kekebalan tubuh yang disebut kekebalan humoral. Produksi sel B pada manusia berlangsung seumur hidup, dimulai di hati janin dalam kandungan kemudian di sumsum tulang setelah lahir. Sel B berkembang dari sel induk hematopoietik. Tahapan perkembangan sel B meliputi semua tahap diferensiasi awal, pematangan, interaksi antigen, dan pada akhirnya sintesis antibodi.⁽¹²⁾

Sel-sel B adalah populasi heterogen yang terdiri dari subset yang berbeda dan distribusinya bergantung pada usia. Limfosit B muncul dari sel punca hematopoietik yang dianggap sebagai prekursor dari garis keturunan sel B. Perkembangan awal terjadi di hati janin dan sumsum tulang setelah lahir, dan sepanjang hidupnya maka sumsum tulang adalah organ limfoid primer pada manusia dan banyak mamalia. Selama masa bayi, Sel B perifer didominasi oleh sel B transisional, yang bermigrasi dari sumsum tulang ke perifer di mana mereka memperoleh fenotipe naif/dewasa. Melalui sirkulasi ke organ limfoid sekunder, sel B bertemu dengan antigen yang dapat menyebabkan aktivasi dan diferensiasi sehingga menjadi plasmablast, yang merupakan prekursor sel plasma yang mengeluarkan

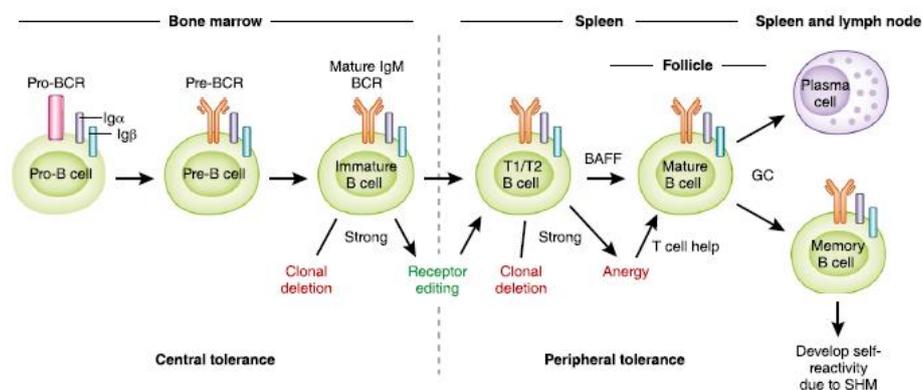
antibodi, atau sel B memori, yang dapat menghasilkan IgM atau menjalani perubahan isotype menjadi sel B penghasil IgG-, IgA-, atau IgE. Diferensiasi terus-menerus sel B memastikan bahwa repertoar sel B terus diperbarui untuk pengenalan antigen yang tak terbatas. Sel non-limfoid yang disebut stroma membentuk matriks sumsum tulang yang menyediakan molekul penting untuk produksi sel seperti interleukin (IL-7), sitokin, dan molekul adhesi yang kritis untuk kelangsungan hidup dan diferensiasi sel B. Tahap perkembangan utama sel B menghasilkan sel-sel yang menjalani proses seleksi untuk mengeliminasi sel-sel yang bereaksi untuk mencegah autoimunitas. Plasmablast dan sel plasma yang beredar umumnya mati setelah beberapa hari, tetapi beberapa sel plasma yang hidup akan kembali ke sumsum tulang dan mempertahankan produksi antibodi secara independen dari paparan antigen. Dari masa bayi hingga dewasa, kadar sel transisional, sel dewasa-naif, sel B memori, dan plasmablast/sel plasma yang beredar secara progresif menurun, mencapai jumlah yang relatif stabil pada dewasa. Namun, sel B mengalami apoptosis jika tidak bertemu dengan antigen.⁽¹³⁾ Melalui proses ini, sel B memperoleh dua fitur penting dari keke-

balan tubuh, diskriminasi antara diri dan non-diri (kemampuan sel B untuk mengenali antigen asing bukan antigen diri).⁽¹⁴⁾

PERAN SEL B

Fungsi utama limfosit B adalah produksi antibodi yang spesifik terhadap patogen yang menyerang tubuh. Antibodi, juga dikenal sebagai imunoglobulin, merupakan molekul protein glikosilasi yang hadir pada permukaan sel B (imunoglobulin permukaan) yang berfungsi sebagai reseptor antigen (BCR), atau disekresikan ke ruang ekstraseluler di mana mereka dapat mengikat dan menetralkan antigen target mereka. Satu molekul antibodi terdiri dari empat rantai protein: dua rantai "berat" dan dua rantai "ringan," terikat satu sama lain oleh ikatan disulfida. Lima isotipe atau kelas antibodi (IgM, IgD, IgG, IgA, dan IgE) dibedakan sesuai dengan daerah C-terminus dari rantai berat, yang konstan dan oleh karena itu tidak berpartisipasi dalam pengikatan antigen. Wilayah-wilayah ini (yang ditunjuk sebagai Fc) penting untuk fungsi efektor antibodi, yaitu cara di mana antibodi mengeliminasi patogen atau menyebabkan kerusakan jaringan. Selain itu, terdapat empat subkelas atau isotipe antibodi IgG (IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4). Antibodi melaksanakan fungsi efektor dengan tiga cara utama yaitu menetralkan target

mereka (misalnya, mereka mengikat virus dan mencegahnya memasuki sel), mengaktifkan makrofag dan sel imun lainnya dengan mengikat reseptor Fc (FcR) yang mengenali antibodi tertentu, atau mengaktifkan jalur klasik sistem komplemen dengan mengikat C1q. Mekanisme efektor yang mendominasi ditentukan oleh isotipe rantai berat dan afinitas pengikatan FcR pengaktif dan penghambat pada sel-sel imun. Misalnya, IgM dan IgG3 adalah aktivator komplemen yang baik, sementara IgG1 dan IgE mengikat FcR untuk mengaktifkan makrofag dan sel mast, masing-masing ⁽¹⁵⁾. Perkembangan sel B dimulai di sumsum tulang dan disempurnakan di jaringan limfoid perifer, seperti limpa. Perkembangan di sumsum tulang berlangsung secara berurutan melalui tahap pro-B, pre-B, dan sel B imatur dengan ekspresi IgM pada permukaan sel, reseptor sel B matang (BCR). Sel B mengenali antigen melalui reseptor sel bermembran (BCR) bersamaan dengan reseptor permukaan sel tambahan. Sel B mampu mengenali berbagai motif struktural (epitop) pada antigen yang bergantung pada keragaman urutan dan struktural yang besar dari repertoar BCR, karena adanya rekombinasi genetik pada segmen V(D)J yang bertanggung jawab atas daerah variabel (rantai berat dan ringan) dari BCR.⁽¹⁵⁾



Gambar 3. Mekanisme dan Perkembangan Sel B⁽¹⁵⁾

Mekanisme Sel B pada Sindrom Nefrotik

Idiopathic nephrotic syndrome (SN Idiopatik) ditandai dengan adanya proteinuria, hipoalbuminemia, dan edema. Patogenesis INS diduga melibatkan kerusakan yang dimediasi oleh sistem kekebalan terhadap glomerulus, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas dari penghalang filtrasi glomerulus dan kemudian menyebabkan proteinuria.⁽¹⁶⁾ Beberapa bukti menunjukkan kuatnya peran sistem kekebalan dalam patogenesis SN idiopatik non-genetik. Sindrom nefrotik idiopatik biasanya timbul pada anak sehat, penyakit onset dan relaps sering dikaitkan dengan infeksi berulang dan pemicu imunologi lainnya. Respon kekebalan yang dipicu oleh infeksi dapat menyebabkan kekambuhan dengan menghasilkan pola molekuler patogen dan bahaya yang merangsang TLR dan sistem komplemen. Reaksi imunitas bawaan ini mengaktifkan sel-sel imunitas untuk melepaskan mediator inflamasi dan memulai respons imunitas adaptif, spesifik antigen, serta menginduksi ekspresi CD80 pada podosit yang dapat langsung menyebabkan cedera podosit. *Idiopathic nephrotic syndrome* mewakili manifestasi ginjal dari disregulasi sel T sistemik (penekanan yang tidak mencukupi) yang menghasilkan produksi mediator sirkulasi, dan mengubah struktur podosit.^(17,18)

Meskipun SN Idiopatik dianggap sebagai penyakit yang dimediasi sel T, pandangan baru mengarah pada peran potensial sel B dalam patogenesis SN Idiopatik. Salah satu mekanisme yang diketahui adalah bahwa sel B menghasilkan antibodi yang mengikat antigen pada permukaan podosit, yang merupakan sel khusus di glomerulus yang memainkan peran kunci dalam filtrasi darah. Mereka dapat menghasilkan beberapa antibodi yang berpotensi patogenik yang menargetkan protein yang diekspresikan secara konstitutif oleh podosit seperti anti-CD40 IgG, yang ditemukan pada orang de-

wasu dengan rekurensi sklerosis glomerulus fokal segmental (FSGS), anti-UCHL1 IgG yang ditemukan pada anak-anak dengan SN yang sensitif terhadap steroid (SSNS) dan *anti-nephrin IgG*, yang ditemukan baik pada anak-anak maupun orang dewasa dengan MCD. Selain itu, sel B menghasilkan IgM hiposialilasi yang diarahkan terhadap sel T, yang mengganggu respons sel T terhadap penghambatan steroid, dalam subkelompok anak-anak dengan SSNS. Ikatan ini dapat mengaktifkan sistem komplemen, yang merupakan serangkaian protein yang dapat menyebabkan peradangan dan kerusakan glomerulus. Untuk mendukung mekanisme ini, penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan SN Idiopatik memiliki tingkat kompleks imun sirkulasi yang tinggi, yang terbentuk oleh ikatan antibodi ke antigen. Selain itu, telah terbukti bahwa penurunan sel B dengan rituximab, antibodi monoklonal yang menargetkan sel B, dapat menyebabkan penurunan proteinuria dan perbaikan fungsi ginjal pada beberapa pasien dengan SN Idiopatik.^(4,19)

Mekanisme lain yaitu dimana sel B yang teraktivasi juga dapat memberikan efek buruk yang tidak bergantung pada antibodi yaitu jumlah serum CD23 yang lebih tinggi, penanda aktivasi B sel, telah dilaporkan pada SSNS anak-anak dan peningkatan kadar faktor aktivasi sel B (BAFF) dan IL-21 serum, yang dapat berkontribusi pada aktivasi B sel. Dalam model tikus percobaan, B sel yang menghasilkan IL-4 dan diaktifkan secara lokal di glomerulus menyebabkan kerusakan dan hilangnya sel podosit dan proteinuria. Selain itu, alel risiko spesifik dalam HLA, yang memainkan peran penting dalam presentasi antigen kepada sel T, telah dijelaskan pada anak-anak dengan SSNS.⁽⁴⁾ Mekanisme lain yang terjadi merupakan perubahan dalam homeostasis B sel juga diamati selama fase aktif penyakit, dengan peningkatan kadar total sel B dan sel B memori yang beredar pada anak-anak dengan SSNS sedangkan pening-

katan kadar plasmablas yang beredar pada dewasa dengan MCD. Selain efek langsung tersebut, sel B juga dapat berkontribusi pada patologi NSI secara tidak langsung dengan mempromosikan disfungsi sel T regulasi (Tregs). Tregs adalah jenis sel kekebalan yang memainkan peran kunci dalam menjaga toleransi kekebalan dan mencegah autoimunitas. Sel B dapat mempromosikan aktivasi sel Th2 dan produksi IL-4, yang dapat menghambat perkembangan dan fungsi Tregs. Hal ini mengakibatkan ketidakseimbangan antara respons Th1 dan Th2, dengan pergeseran ke respons Th2 dan penurunan Tregs, yang mungkin berkontribusi pada perkembangan dan progresi INS. Secara ringkas, sel B berkontribusi pada patologi SN Idiopatik melalui beberapa mekanisme, termasuk produksi antibodi yang menyebabkan aktivasi komplemen dan cedera glomerulus, produksi sitokin yang mempromosikan peradangan dan cedera glomerulus, dan promosi respons Th2 dan disfungsi Tregs.^(14,20)

Sel B dianggap sebagai penyebab penyakit autoimun karena mereka dapat memproduksi autoantibodi patogenik dan memiliki beberapa fungsi efektor, termasuk penyerapan dan transportasi antigen, presentasi antigen kepada sel T, produksi sitokin dan kemokin, serta migrasi ke tempat-tempat peradangan. Salah satu cara untuk mengatur fungsi sel B adalah dengan menghambat molekul penjaga kelangsungan hidup sel B, yaitu BAFF (faktor aktivasi limfosit B dari keluarga faktor nekrosis tumor).⁽²¹⁾

B Cell Activating Factor (BAFF)

B Cell Activating Factor yang termasuk dalam keluarga faktor nekrosis tumor (BAFF) adalah sitokin penting untuk kematangan dan kelangsungan hidup limfosit B, serta untuk perkembangan perifer dan aktivasi organ limfoid dan diekspresikan pada permukaan monosit, sel dendritik (DC), neutrofil, sel stroma, sel T aktif, sel B ganas,

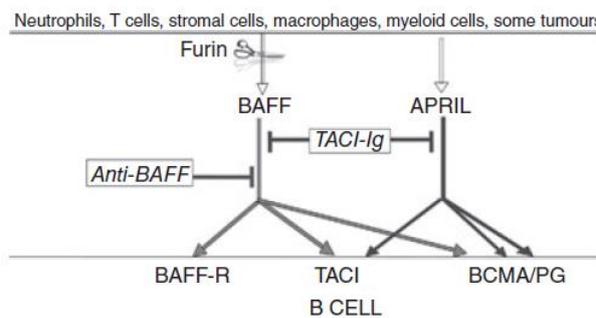
dan sel epitel.^(5,21) BAFF diproduksi terutama oleh sel mieloid (monosit, makrofag, sel dendritik, astrosit) dan neutrofil. Jumlah BAFF yang diproduksi secara *in vitro* dapat meningkat setelah stimulasi sel mieloid dengan CD40L, IL-10, IFN- α , atau IFN- β , sedangkan G-CSF dan mediator pro-inflamasi lainnya meningkatkan produksi oleh neutrofil. BAFF juga diekspresikan oleh sel B manusia setelah terinfeksi virus herpes manusia Epstein Barr (EBV) atau dengan stimulasi *in vitro* menggunakan anti-Ig dan CD40L. mRNA BAFF telah terdeteksi dalam sel T yang dorman dan distimulasi, sel stromal, sel folikelDC(FDC), dan sel mast.⁽²²⁾

Mekanisme Kerja Sel BAFF

BAFF dan reseptornya telah dideskripsikan sebagai mediator respons dalam penyakit yang dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh, seperti *lupus eritematosus sistematik* (SLE). Sitokin ini berfungsi melalui interaksi dengan tiga reseptor: Transmembran aktivator dan CAML interaktor (TACI), protein maturation of B cells (BCMA), dan BAFF-reseptor atau BR-3 (BAFF-R), yang ekspresinya terbatas pada limfosit B dan T.⁽⁵⁾

BAFF berikatan dengan tiga reseptor yang termasuk dalam superfamili TNFR - BAFF receptor (BAFF-R/BR3), *transmembrane activator of and calcium modulator and cyclophilin ligand* (TACI), dan *B cell maturation antigen* (BCMA). Pada sel B manusia, BAFF-R hadir pada sel transisi, sel naif, sel GC, dan sel memori, sementara TACI dan BCMA tidak ada pada sel transisi dan sel naif. Sel memori dapat berikatan dengan BAFF melalui BAFF-R atau TACI. Sel GC pada tonsil manusia mengungkapkan BAFF-R, sementara BCMA diekspresikan oleh sebagian kecil sel GC. Plasmablas manusia mengungkapkan BCMA dan TACI, tetapi menurunkan ekspresi BAFF-R. Sel PC primer manusia tidak mengikat BAFF, tidak mengekspresikan reseptor BAFF, dan tidak merespons BAFF dengan peningkatan ke-

langsungan hidup atau sekresi Ig. Pada sel T manusia dan tikus, BAFF-R diekspresikan oleh sebagian kecil sel T yang beristirahat dan ekspresinya meningkat setelah stimulasi in vitro, sedangkan TACI dan BCMA tidak terdeteksi pada sel T⁽²²⁾. Sebagian besar BAFF yang diekspresikan dipotong dari permukaan sel dan beredar sebagai homotrimer aktif yang larut yang berikatan dengan BAFF-R. Sebagian kecil BAFF yang beredar berikatan sendiri membentuk multimer dari 20 trimer yang berikatan dan mengaktifkan TACI. Molekul homolog APRIL berikatan dengan TACI dan BCMA tetapi tidak dengan BAFF-R. TACI diaktifkan oleh BAFF yang multimerisasi atau berikatan dengan membran dan APRIL yang multimerisasi, tetapi tidak oleh homotrimer. BCMA adalah reseptor afinitas tinggi untuk APRIL; pada manusia, BCMA berikatan dengan BAFF dengan afinitas rendah, sedangkan pada tikus, BCMA khusus untuk APRIL. APRIL juga berinteraksi dengan proteoglikan tersulfasi yang mengagregasi APRIL pada permukaan sel. TACI dapat berikatan dengan sindikan melalui situs terpisah dari situs pengikatan BAFF.⁽²¹⁾



Gambar 4. Interaksi BAFF dan Homolognya APRIL Dengan Reseptor BAFF⁽²²⁾

Ekspresi BAFF, TACI, dan BCMA tidak terlihat sampai tahap sel B transisi, dengan BAFF-R menjadi reseptor dominan pada sel B polos dan sel B memori, TACI menjadi reseptor dominan pada sel plasma pendek hidup, dan BCMA menjadi reseptor dominan pada sel plasma panjang hidup. Setiap reseptor mengaktifkan jalur sinyalnya

sendiri. BAFF-R adalah satu-satunya reseptor BAFF yang mengaktifkan jalur nuklir faktor kappa B (NF- κ B) alternatif; BAFF meningkatkan kelangsungan hidup sel B jangka panjang terutama melalui jalur ini dengan mengatur protein anti-apoptosis. Pengikatan BAFF-R juga menghasilkan sinyal melalui Pim2 yang meningkatkan kebugaran metabolik dengan menginduksi kecenderungan metabolik ke glikolisis. Dengan cara ini, sel B diaktifkan untuk merespons aktivasi BCR. TACI dan BCMA mengirimkan sinyal melalui jalur NF- κ B klasik dan jalur Mek (mitogen-activated protein extracellular signal-related kinase) untuk mengatur protein anti-apoptosis dan menurunkan jalur pro-apoptosis, serta melalui JNK/p38 (c-Jun N-terminal kinase) untuk mengarahkan perubahan kelas.⁽²¹⁾

Studi awal menunjukkan bahwa BAFF dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel B pada mencit dan meningkatkan respons imun humoral. *B Cell Activating Factor* mempengaruhi sel B transisi akhir dan sel B matang, tetapi tidak berpengaruh pada sel B sumsum tulang yang belum matang atau sel B1 dalam peritoneum. *B Cell Activating Factor* juga dapat meningkatkan kelangsungan hidup plasmablas manusia dan sel B zona marginal tikus. Mekanisme yang terlibat melibatkan modulasi ekspresi molekul pro- dan anti-apoptosis. Sel B transisi manusia yang tidak responsif terhadap BAFF mungkin kekurangan molekul pro-survival yang mengompromikan kelangsungan hidup mereka.⁽²²⁾

Setelah stimulasi Ag, sel B naif dapat mengalami rekombinasi pergantian kelas (CSR) untuk menghasilkan IgG, IgA, atau IgE. CSR dipicu oleh sinyal melalui CD40 dan sitokin tertentu, seperti BAFF dan APRIL. BAFF juga dapat memicu sekresi IL-10, yang berperan dalam pergantian isotype Ig. DC dapat meningkatkan CSR pada sel B manusia dengan memproduksi BAFF. Tikus yang menghasilkan BAFF berlebihan memiliki peningkatan sel B dan kadar Ig yang

tinggi, sedangkan tikus defisiensi BAFF mengalami pengurangan sel B dan hipogamaglobulinemia. BAFF berperan dalam meningkatkan kelangsungan hidup sel B yang mengeluarkan Ig dan mengaktifkan CSR.⁽²²⁾

Selain fungsi stimulasi sel B, BAFF juga memiliki fungsi tambahan sebagai ko-stimulator aktivasi sel T. Ketika sel T manusia atau tikus distimulasi dengan anti-CD3 mAb, proliferasi dan sekresi sitokin meningkat secara signifikan dengan adanya BAFF eksoogenus. Respon sel T tersebut setara dengan respon yang diinduksi oleh anti-CD3 plus anti-CD28 mAb, menunjukkan kekuatan sinyal kombinasi yang disampaikan oleh BAFF dan Ag. *B Cell Activating Factor* dapat meningkatkan respons sel T CD4+ dan CD8+, serta sel T naif dan sel efektor. Efek BAFF pada sel T konsisten dengan akumulasi sel T aktif pada tikus BAFF Tg. Dengan demikian, BAFF dapat meningkatkan respons tidak hanya pada sel B, tetapi juga pada sel T.⁽²²⁾

Hubungan BAFF Dan Proteinuria

Sindrom nefrotik adalah penyakit ginjal yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas penghalang filtrasi glomerulus dan secara klinis ditandai dengan proteinuria, hipoalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia. Proteinuria adalah kondisi di mana protein-protein yang seharusnya tidak keluar dari ginjal masuk ke dalam urin. Penyebab dari SN idiopatik (tidak diketahui penyebabnya) masih belum diketahui dengan pasti. Namun, bukti menunjukkan bahwa podosit, struktur khusus dalam glomerulus ginjal, merupakan target dari mekanisme imun yang mendasari yang menyebabkan disfungsi podosit. Mekanisme imun yang diusulkan melibatkan baik limfosit T maupun B dalam perjalanan penyakit ini. Misalnya, limfosit T dapat menghasilkan sitokin yang mempengaruhi glomerulus dan menyebabkan peningkatan permeabilitas, serta produksi faktor-faktor

sirkulasi yang mengubah struktur dan fungsi podosit, yang pada akhirnya mengakibatkan proteinuria. Di sisi lain, keterlibatan sel B juga disarankan berdasarkan pemulihan yang terjadi setelah pengobatan dengan terapi yang menghilangkan sel B, seperti rituximab.⁽²³⁾

Salah satu faktor yang penting dalam kelangsungan hidup dan aktivasi sel B adalah faktor nekrosis tumor keluarga TNF (tumor necrosis factor family) yang disebut B-cell activating factor (BAFF). *B Cell Activating Factor* berinteraksi dengan tiga reseptor pada sel B: Transmembrane activator and CAML interactor (TACI), protein maturation of B cells (BCMA), dan BAFF-receptor atau BR-3 (BAFF-R). Reseptor-reseptor ini terbatas pada limfosit B dan T. BAFF dan reseptornya telah dijelaskan sebagai mediator respons dalam penyakit berbasis imun, seperti lupus eritematosus sistemik (systemic lupus erythematosus, SLE) dan SLE pada anak-anak. Dalam konteks SN, BAFF dan reseptornya dapat mempengaruhi kelangsungan hidup dan aktivasi sel B, yang pada gilirannya dapat berkontribusi pada disfungsi podosit dan proteinuria yang terjadi dalam SN idiopatik.⁽⁴⁾

Mekanisme persis bagaimana BAFF menyebabkan proteinuria dalam SN masih belum diketahui dengan jelas dan membutuhkan penelitian lebih lanjut. Namun, pemahaman terhadap peran BAFF dalam pengembangan dan perkembangan penyakit ginjal, termasuk SN idiopatik, menjadi area penelitian yang penting dalam upaya untuk mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif. ⁽⁵⁾ Dalam sebuah penelitian lain menunjukkan bahwa sel B yang telah diaktifasi dapat mempengaruhi perkembangan proteinuria melalui mekanisme yang tidak melibatkan antibodi. Beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan jumlah CD23 serum, yang merupakan penanda aktivasi sel B, pada pasien dengan SNSS pada anak-anak. Selain itu, tingkat BAFF dan IL-21,

yang dapat memicu aktivasi sel B, juga dilaporkan meningkat pada pasien dewasa dengan penyakit perubahan minimal (minimal change disease, MCD). Dalam model tikus percobaan, terlihat bahwa sel B yang menghasilkan IL-4 dan diaktifasi di dalam glomerulus ginjal dapat menyebabkan kerusakan pada podosit, yang merupakan komponen penting dalam filtrasi ginjal, dan akhirnya menyebabkan proteinuria.⁽²²⁾

Selain itu, telah diidentifikasi adanya alel risiko spesifik dalam wilayah HLA pada anak-anak dengan SNSS. Wilayah HLA ini berperan penting dalam presentasi antigen kepada sel T. Dalam penelitian ini, tingkat plasmablast (sejenis sel B yang telah mengalami diferensiasi menjadi sel plasma yang aktif secara imunologis) selama kekambuhan penyakit berkorelasi dengan penurunan kadar albumin dan peningkatan kadar proteinuria. Tingkat plasmablast juga terkait secara signifikan dengan peningkatan kadar IgM dan penurunan kadar IgG. Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit perubahan minimal yang memiliki proteinuria dalam rentang nefrotik juga memiliki peningkatan produksi IL-21, IL-6, dan faktor pengaktif sel B (BAFF). Hal ini menarik karena peningkatan populasi plasmablast tersebut mungkin disebabkan oleh peningkatan produksi BAFF. Temuan ini memberikan bukti tambahan untuk penggunaan terapi yang menargetkan BAFF dalam pengobatan SN. Namun, perlu diingat bahwa penelitian mengenai peran BAFF dalam patogenesis proteinuria pada SN masih dalam tahap penelitian dan pemahaman kita tentang mekanisme ini masih terbatas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami secara mendalam bagaimana BAFF dan aktivasi sel B berperan dalam pengembangan proteinuria pada penyakit ginjal ini.⁽⁴⁾

KESIMPULAN

Patogenesis dari sindrom nefrotik idiopatik (SN Idiopatik) masih belum sepenuhnya dipahami, namun diyakini bahwa mekanisme kekebalan yang mendasar menyebabkan disfungsi podosit, sel-sel khusus yang membantu menyaring sisa metabolisme dan cairan berlebih dari darah di ginjal. Disregulasi sel B diduga menjadi patogenesis munculnya SN. Sel B, melalui sitokin yang diproduksi, sel B akan menimbulkan podositopati, menyebabkan kerusakan dan hilangnya integritas struktural sawar filtrasi. Injuri dan hilangnya podosit akan berakibat pada proteinuria yang signifikan dan glomerulosklerosis progresif. B-cell activating factor (BAFF) sebagai sitokin esensial, berperan pada maturasi, aktivasi, dan survival limfosit B. kondisi proteinuria yang tidak mengalami remisi atau kembali muncul meski dengan pemberian terapi kortikosteroid standar menandakan adanya suatu SN yang refrakter. Diketahui bahwa proteinuria yang menetap menjadi faktor risiko terjadinya penyakit ginjal kronis pada pasien dengan SN. Peningkatan BAFF meningkatkan risiko penurunan fungsi ginjal dalam 5 tahun kedepan. Terapi yang menargetkan BAFF dapat menjadi terapi potensial untuk SN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vallepula N, Velpula S, Kumar Dasari B, Kumar Thimmaraju M, Babu Gummadi S, Yelugam N, et al. Causes and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome in Childhood. *Ren Dis.* 2020;1-13.
2. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, and Pardede SO. Tatalaksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. *Ikatan Dokter Anak Indonesia.* 2012. 349-352 p.
3. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, and Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(8).
4. Colucci M, Oniszczuk J, Vivarelli M, and Audard V. B-Cell dysregulation in idiopathic nephrotic syndrome: What we know and what we need to discover. *Front Immunol.* 2022;13:47.
5. Forero-Delgado J, Ochoa V, Restrepo JM, Torres-Canchala L, Nieto-Aristizábal I, Ruiz-

- Ordoñez I, et al. B-cell activating factor (BAFF) and its receptors' expression in pediatric nephrotic syndrome is associated with worse prognosis. *PLoS One*. 2022;17(11 November):1–13.
6. Jethwani P, and Krishnan N. Pathogenesis and Treatment of Refractory Oedema in Nephrotic Syndrome. *EMJ Urol*. 2021;(August):107–17.
 7. Miner JH. Organogenesis of the kidney glomerulus. *Organogenesis*. 2011;7(2):75–82.
 8. Wang C shi, and Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):73–85.
 9. Pardede SO. Infeksi pada Ginjal dan Saluran Kemih Anak: Manifestasi Klinis dan Tata Laksana. *Sari Pediatr*. 2018;19(6):364.
 10. Colucci M, Carsetti R, Rosado MM, Cascioli S, Bruschi M, Candiano G, et al. Atypical IgM on T cells predict relapse and steroid dependence in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2019;96(4):971–82.
 11. Colucci M, Corpetti G, Emma F, and Vivarelli M. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:573–84.
 12. Althuwaiqeb SA, and Bordoni B. Histology, B Cell Lymphocyte. *StatPearls*. 2021;
 13. Chapman J, and Zhang Y. Histology , Hematopoiesis Histochemistry and Cytochemistry. 2023;23–6.
 14. Colucci M, Carsetti R, Rosado MM, Cascioli S, Bruschi M, Candiano G, et al. Atypical IgM on T cells predict relapse and steroid dependence in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2019;96(4):971–82.
 15. Hoffman W, Lakkis FG, and Chalasani G. B cells, antibodies, and more. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):137–54.
 16. Eddy AA, and Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629–39.
 17. Davin JC. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(2):207–15.
 18. Hackl A, Zed SEDA, Diefenhardt P, Binz-Lotter J, Ehren R, and Weber LT. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2021;8(1):1–11.
 19. Benz K, Dötsch J, Rascher W, and Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:794–7.
 20. Althuwaiqeb SA, and Bordoni B. Histology, B Cell Lymphocyte. In: *StatPearls (Internet)*. StatPearls Publishing; 2022.
 21. Moisini I, and Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2009 Nov;158(2):155–63.
 22. Tangye SG, Bryant VL, Cuss AK, and Good KL. BAFF, APRIL and human B cell disorders. *Semin Immunol*. 2006 Oct;18(5):305–17.
 23. Ahmadian E, Rahbar Saadat Y, Dalir Abdolahinia E, Bastami M, Shoja MM, Zununi Vahed S, et al. The Role of Cytokines in Nephrotic Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2022;2022.