

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Miastenia gravis (MG) merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh autoantibodi terhadap protein pos-sinaptik di *Neuromuscular Junction* (NMJ), yang kemudian mengganggu transmisi neuromuskular dan menyebabkan kelemahan otot yang dipicu kelelahan (Manfredi M et al., 2023). Otot yang sering terlibat meliputi otot okular, bulbar, dan bagian proksimal ekstremitas, serta pada kasus berat dapat melibatkan otot pernapasan. Awalnya pasien datang dengan gejala kelemahan otot terbatas pada okular yang secara progresif dapat berkembang menjadi kelemahan otot yang melibatkan organ pernapasan. Perubahan dari gejala kelemahan okular ke kelemahan motorik berat dilaporkan berkisar antara 30 % hingga 85 % dalam dua tahun pertama onset (Chen P & Tang X, 2021; Regnault A et al., 2023).

Sebuah *systematic review* melaporkan bahwa insiden MG berkisar antara 0,25 hingga 2,0 kasus per 1.000.000 populasi per tahun, dengan peningkatan prevalensi tahunan sebesar 72 per 1.000.000 populasi (rentang 15–179). Sekitar 10% dari seluruh kasus MG terjadi pada anak-anak dan remaja (Carr et al., 2010). Data epidemiologis penyakit MG di kawasan Asia Tenggara masih menunjukkan variasi antar wilayah, mengingat penyakit MG merupakan penyakit yang tergolong langka. Penelitian *cross-sectional* retrospektif di Jakarta, Indonesia, melaporkan 12 kasus MG selama periode Januari hingga November 2019 (Syahrul et al., 2020).

Miastenia Gravis dapat terjadi pada pria maupun wanita, namun distribusinya menunjukkan perbedaan berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia. MG lebih sering ditemukan pada wanita usia muda dan pada pria usia lanjut

(Melzer et al., 2016). Pada kelompok usia di bawah 50 tahun, prevalensi MG lebih tinggi pada wanita dengan rasio 7:3, sedangkan pada usia di atas 50 tahun lebih sering terjadi pada pria dengan rasio 3:2. Puncak prevalensi MG tercatat pada wanita usia 20–30 tahun dan pada pria sekitar usia 60 tahun (Aninditha, 2022).

Sebagian besar pasien MG memiliki antibodi terhadap reseptor asetilkolin (a-AChR) sebanyak 85%, dan beberapa lainnya memiliki antibodi terhadap *muscle specific kinase* (a-MuSK) sebanyak 6%. Pada kelompok MG lainnya memiliki sekitar 1-4% antibodi terhadap *lipoprotein-related protein 4* (LRP4) (Carnazzo, 2024). Namun patofisiologi MG tidak hanya melibatkan gangguan autoimun di NMJ, tetapi juga melibatkan aktivasi sistem imun sistemik yang kompleks, termasuk aktivasi neutrofil, monosit, dan pelepasan berbagai mediator inflamasi (Mafedi, 2023).

Berdasarkan anamnesis, pasien MG biasanya mengeluhkan kelemahan otot yang spesifik dan bukan kelemahan umum. Gangguan otot mata, ptosis atau diplopia adalah gejala awal miastenia gravis pada dua per tiga kasus. Kelemahan otot orofaring, kesulitan mengunyah, menelan, bicara adalah gejala awal pada sebagian kecil kasus. Tingkat kelemahan mengalami fluktuasi, baik di pagi hari dan sore makin bertambah berat terutama setelah aktifitas berat. Jika otot bantu nafas mengalami kelemahan dan memerlukan alat bantu pernafasan, pasien disebut mengalami krisis miastenia. Krisis miastenia terjadi pada 2 tahun pertama sejak gejala MG muncul, dan 15-20% pasien akan mengalami krisis miastenia setidaknya 1 kali (Henry J, 2018).

Penilaian tingkat gejala klinis sangat penting dilakukan saat melakukan pemeriksaan fisik pada pasien MG dengan memberikan skala yang terukur. Salah

satu klasifikasi yang digunakan mengukur beratnya gejala MG adalah *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) (Henry J, 2018). Pengobatan dengan imunosupresif, plasmaferesis, dan *thymectomy* dapat memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien MG (Berrih-Aknin S *et al*, 2017). Penelitian lainnya pada tahun 2018, mendukung bahwa dengan *thymectomy* memperbaiki kualitas hidup pasien MG. Hal ini dipengaruhi oleh peran sel B dan Sel T *Helper* dalam darah yang mampu bertahan dalam bulan hingga tahun sehingga durasi perbaikan klinis pada setiap individu berbeda (Sugiarto, 2018).

Klasifikasi manifestasi klinis serta penilaian luaran pada pasien *Myasthenia Gravis* (MG) memiliki keterkaitan erat dengan distribusi kelemahan otot yang terlibat, status emosional, dan kualitas interaksi sosial pasien, yang secara signifikan dipengaruhi oleh durasi penyakit (Henry, 2018). Tingkat mortalitas MG mengalami penurunan yang drastis sejak awal abad ke-20 seiring dengan tersedianya terapi yang lebih efektif, termasuk inhibitor asetilkolinesterase seperti piridostigmin, agen imunosupresif, imunoglobulin intravena, serta dukungan perawatan pernapasan lanjutan. Meskipun demikian, tingkat kematian akibat MG masih dilaporkan berkisar antara 5–9%, dengan angka sedikit lebih tinggi pada pasien laki-laki dibandingkan perempuan (Dresser, 2021).

Dalam beberapa dekade terakhir, prevalensi penyakit autoimun menunjukkan peningkatan yang signifikan, termasuk MG yang dikenal sebagai penyakit multifaktorial. Patogenesis MG diduga merupakan hasil interaksi kompleks antara faktor lingkungan, predisposisi genetik, dan mekanisme epigenetik (Henry, 2018). Salah satu faktor yang kini banyak mendapat perhatian dalam patogenesis penyakit autoimun adalah peran mikrobiota usus. Mikrobiota

usus diduga berperan sebagai pencetus respons autoimun pada individu dengan kerentanan genetik (Abegunde et al., 2016; Alverdy & Luo, 2017).

Mikrobiota usus memiliki fungsi penting dalam menjaga keseimbangan antara sistem pertahanan tubuh dan toleransi imun, sedangkan mukosa usus berperan sebagai komponen utama sistem kekebalan tubuh (Sadeghpour, 2024). Disregulasi mikrobiota, peningkatan permeabilitas usus, serta peradangan kronis pada saluran cerna diduga berperan dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun, seperti *sjögren syndrome*, *spondyloarthritis*, *rheumatoid arthritis*, *irritable bowel syndrome*, *multiple sclerosis*, dan *systemic lupus erythematosus* (Heravi, 2024).

Analisis mikrobiota pada pasien MG menunjukkan penurunan signifikan populasi bakteri *Clostridium* dan *Lactobacillus* (Zeng Peng, 2019). Perubahan komposisi mikrobiota tersebut mengakibatkan kerusakan mukosa usus yang meningkatkan permeabilitas dinding usus dan menimbulkan ketidakseimbangan antara sel T-helper 17 (Th17) dan sel T-regulator (Treg) (Sadeghpour, 2024). Penelitian lain juga melaporkan penurunan keanekaragaman mikrobiota usus serta kadar *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) yang lebih rendah secara signifikan pada pasien MG. SCFA berperan penting dalam diferensiasi sel Treg FOXP3⁺CD4⁺ yang berfungsi menjaga homeostasis imun di usus (Qiu, 2018).

Kondisi gangguan homeostasis mikrobiota usus yang disebut disbiosis ditandai oleh berkurangnya bakteri komensal menguntungkan dan peningkatan bakteri patogenik. Keadaan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas mukosa usus dan ketidakseimbangan antara populasi sel FOXP3⁺CD4⁺ dan Th17 (Lui et al., 2021). Sel FOXP3⁺CD4⁺, atau sel T regulator (Treg), merupakan komponen penting yang berperan dalam mempertahankan imunotoleransi dan mencegah timbulnya

penyakit autoimun (Lui et al., 2021). Disregulasi sistem imun akibat disbiosis mikrobiota ini menjadi mekanisme utama pada berbagai penyakit autoimun, termasuk MG, melalui penurunan aktivitas sel B serta ketidakseimbangan antara sel Treg, Th17, dan sel T helper folikular (Tfh) (Chen, 2021).

Temuan tersebut membuka peluang untuk memahami hubungan antara mikrobiota, inflamasi sistemik, dan patogenesis MG, sekaligus menjadi dasar pengembangan strategi pencegahan dan tatalaksana yang bersifat patogenetik. Dalam konteks inflamasi sistemik, *calprotectin* merupakan salah satu biomarker yang paling banyak diteliti. *Calprotectin* adalah kompleks protein sitosolik yang dilepaskan oleh granulosit teraktivasi selama proses inflamasi dan berfungsi sebagai indikator aktivitas inflamasi lokal maupun sistemik (Myelemans, 2021). Kadar *calprotectin* serum yang tinggi telah dilaporkan pada berbagai penyakit autoimun, termasuk *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematosus*, mg, vaskulitis, dan penyakit hashimoto (Carnazzo, 2024).

Calprotectin (CLP) adalah kompleks protein sitosolik terdiri dari S100 A8 dan S100 A9 yang merupakan *calcium binding protein* dilepaskan oleh granulosit yang teraktivasi (F Shabani, 2018). Selama respon inflamasi, kerusakan jaringan melepaskan *Damage Associated Molecular Pattern Molecules* (DAMP) dan sitokin pro-inflamasi. Dengan adanya respon yang diinduksi oleh regulasi *Pattern Recognition Receptors* (PRR), neutrofil diakumulasi dengan cepat dan memicu berbagai kemokin, sitokin, dan leukotrien, termasuk *calprotectin*. Sekitar 60% *calprotectin* terdiri dari protein sitosol neutrofil dan monosit (Mafedi, 2023). *Calprotectin* berinteraksi dengan *Toll-like receptor 4* pada permukaan leukosit (Ehrchen, 2009). *Calprotectin* juga berinteraksi dengan mengikat PRR seperti pada

receptor for advanced glycation end product (RAGE) (Mafedi, 2023). *Calprotectin* berperan dalam proses inflamasi dan proses seluler yang salah satu fungsinya dapat menghambat pertumbuhan mikroba (F. Shabani, 2018). Peran *calprotectin* pada inflamasi dan respon imun adaptif adalah melalui induksi sel T CD8⁺ dan CD40 yang menyebabkan hilangnya toleransi sel T. Hal ini akan memicu ekspresi berlebih dari sel dendritik (DC) dan mengganggu proliferasi sel T. Aktivasi DC akan memicu pelepasan interferon-gamma dan merangsang sel *B activating factor* (BAFF) yang mendukung proliferasi sel B di dalam pusat germinal (Mafedi, 2023).

Calprotectin dapat diukur pada sampel feses ataupun serum. *Calprotectin* feses (fCLP) penunjang diagnostik dan evaluasi pengobatan. Sementara *calprotectin* serum (sCLP) lebih spesifik untuk penyakit autoimun (Carnazzo, 2023). Tingkat sCLP bisa menjadi alternatif yang baik untuk protein fase akut sebagai biomarker pada penyakit autoimun (AID) seperti *Erythrocyte sedimentation rate* (ESR) dan *C-Reactive Protein* (CRP). *Calprotectin* serum meningkat pada pasien MG, didapatkan kadar *calprotectin* serum meningkat sebanding lurus dengan tingkat keparahan penyakit MG dan QMG yang memiliki hubungan dengan tingginya kadar CLP (Stascheit, 2021). Penelitian lain yang melibatkan 258 pasien MG menunjukkan bahwa kadar *calprotectin* serum meningkat pada pasien MG dibandingkan pasien sehat. Tingkat *calprotectin* serum yang jauh lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan MG okular dan kelemahan umum dibandingkan pada pasien MG dengan fase remisi (Carnazzo, 2024). Selain itu *calprotectin* serum juga ditemukan meningkat pada pasien MG dengan monoterapi. Sedangkan usia, jenis antibodi, dan lama menderita tidak ditemukan perbedaan kadar *calprotectin* serum yang signifikan dibandingkan dengan populasi sehat (Stascheit, 2021).

Namun, pada analisis longitudinal pada penelitian yang sama, 58 pasien MG setelah 3 tahun tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar *calprotectin* serum dan tingkat keparahan aktifitas individu (Stascheit, 2021).

Hingga saat ini, penelitian untuk menilai kadar *calprotectin* serum pada pasien MG masih sangat terbatas. Penelitian mengenai peran *calprotectin* serum pada pasien MG belum dilakukan di Indonesia. Hal ini menjadi dasar bagi peneliti untuk melakukan penelitian guna menganalisis kadar *calprotectin* serum serta menentukan faktor-faktor yang mempengaruhinya pada pasien MG di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar *calprotectin* serum dengan tingkat keparahan pasien miastenia gravis di RS Dr. M. Djamil Padang ?

1.3 Tujuan Umum

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar *calprotectin* serum dengan tingkat keparahan pasien miastenia di RS DR. M. Djamil Padang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik dasar pasien miastenia gravis (usia, usia saat onset, jenis kelamin, pendidikan, lama menderita penyakit, dan pengobatan).
2. Mengetahui kadar *calprotectin* serum pada pasien miastenia gravis.
3. Mengetahui tingkat keparahan pasien miastenia gravis
4. Mengetahui hubungan kadar *calprotectin* serum dengan tingkat keparahan pasien miastenia gravis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk Perkembangan Ilmu Pengetahuan

- Meningkatkan pemahaman ilmu pengetahuan mengenai peran *calprotectin* serum pada pasien miastenia gravis dan hubungan dengan keparahan penyakit pasien miastenia gravis.
- Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan,

1.4.2 Untuk Kepentingan Pelayanan

- Dapat dijadikan salah satu pemeriksaan penunjang tambahan pada pasien miastenia gravis.

1.4.3 Untuk Kepentingan Masyarakat

- Meningkatkan pemahaman dan pengetahuan masyarakat tentang penilaian keparahan penyakit miastenia gravis.

