

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Miastenia gravis (MG) adalah suatu penyakit autoimun yang disebabkan oleh antibodi yang mengenai reseptor asetilkolin di post sinap sehingga menyebabkan berkurangnya kemampuan otot untuk berdepolarisasi (Aknin *et al.*, 2014). Miastenia gravis memiliki karakteristik kelemahan otot fluktuatif yang mengenai otot okuler, bulbar, pernafasan, lengan dan tungkai. Kelumpuhan bertambah berat pada saat atau setelah aktivitas dan membaik dengan istirahat (Hehir dan Silvestri, 2018).

Miastenia gravis merupakan penyakit autoimun pada *neuromuscular junction* (NMJ) yang paling sering ditemui. Prevalensi miastenia gravis terus meningkat sejak 50 tahun terakhir dengan adanya pengenalan dan diagnosis yang lebih baik (Trough *et al.*, 2012). Insiden miastenia gravis di dunia mencapai 1,7-30 kasus per 1 juta orang per tahun, dan prevalensi miastenia gravis 7-179 kasus per 1 juta populasi (Breiner *et al.*, 2016). Meskipun dianggap sebagai penyakit yang langka, namun miastenia gravis membawa beban kesehatan masyarakat yang besar karena adanya kelemahan otot dan kelelahan kronis. Penyakit ini memiliki biaya perawatan kesehatan yang tinggi disebabkan perawatan jangka panjang, rawat inap berkala serta menyebabkan hilangnya pendapatan dan berkurangnya produktivitas. Sebuah penelitian di Amerika Serikat menghitung biaya perawatan terkait miastenia gravis rata-rata mencapai \$ 15.675 per pasien per tahun (Guptill *et al.*, 2012).

Secara umum miastenia gravis terbagi menjadi miastenia gravis okular dan

miastenia gravis umum. Pada miastenia okular kelemahan terbatas pada kelopak mata dan otot ekstraokuli. Namun, pada pasien miastenia gravis umum selain kelemahan otot ekstraokuli juga disertai kelemahan bulbar, ekstremitas, dan otot-otot pernapasan dengan berbagai derajat (Aydin *et al.*, 2017).

Penelitian tentang miastenia gravis telah dilakukan beberapa dekade terakhir, terutama mekanisme yang mendasari terjadinya miastenia gravis. Simpson (1959) merupakan orang pertama yang menyatakan bahwa miastenia gravis merupakan penyakit autoimun yang disebabkan antibodi terhadap protein spesifik di *neuromuscular junction* (NMJ) (Trough *et al.*, 2012). Pada umumnya miastenia gravis disebabkan oleh autoantibodi terhadap *nicotinic acetylcholine receptor* (AChR), namun ditemukan juga antibodi yang menyerang *protein endplate*, seperti *muscle-specific receptor tyrosine kinase* (MuSK) atau *lipoprotein-related protein 4* (LRP4) (Gold *et al.*, 2019). Penelitian terbaru juga menemukan antibodi lain yang berperan pada miastenia gravis yaitu *Thymoma-associated autoantibodies* seperti *Titin antibody*, *RyR antibody* dan *VGKC KCNA4 Antibody* (Kang *et al.*, 2015).

Asetilkolin merupakan neurotransmitter eksitatorik yang berperan sebagai neurotransmitter utama dalam mengendalikan otot. Pada saat terjadi depolarisasi akan membuka kanal kalsium di membran presinaps yang mencetuskan pelepasan asetilkolin ke celah sinaps dan selanjutnya berikatan dengan reseptor asetilkolin (AChR) di membran pascasinaps (Wiratman, 2016). Reseptor asetilkolin terletak di post sinaps *neuromuscular junction*. Reseptor asetilkolin yang terdapat di *neuromuscular junction* yaitu reseptor nikotinik (N1). Reseptor asetilkolin nikotinik yang terletak pada *muscle endplate* merupakan protein transmembran,

terdiri dari lima subunit membentuk pentamerik. Pentamerik ini terdiri dari dua subunit α identik, dan tiga subunit yang berbeda yaitu subunit β , ϵ dan δ (Merioggli dan Sanders, 2012).

Antibodi reseptor asetilkolin merupakan antibodi terbanyak yang ditemukan pada penderita miastenia gravis yaitu mencapai 80-85%. Antibodi reseptor asetilkolin selalu dalam bentuk poliklonal dan imunoglobulin G (IgG). Terdapat empat subklas IgG yang ditemukan pada pasien miastenia gravis, namun yang paling umum adalah IgG1 dan IgG3 (Gomez *et al.*, 2010). Patogenesis antibodi reseptor asetilkolin pada miastenia gravis terjadi melalui tiga mekanisme yaitu *complement binding*, *antigenic modulation* dan *AChR blocking*. Hal ini mengakibatkan lebih sedikit depolarisasi yang terjadi pada *motor endplate* dan tidak cukup untuk menjadi potensial aksi, sehingga transmisi neuromuskuler tidak efisien dan terjadinya kelemahan otot (Engel, 2013).

Beberapa hal dapat memperberat klinis miastenia gravis seperti infeksi, emosi, trauma, pembedahan, hipertiroid, hipokalemia, anemia, suhu panas, kehamilan, *late onset*, adanya timoma dan adanya *non-AChR antibodies*. Selain itu terdapat beberapa obat yang berpengaruh terhadap eksaserbasi miastenia gravis seperti obat anestesi, *muscle relaxan*, *anti-convulsan*, anti histamin, toksin botulinum dan beberapa antibiotik. Obat-obat ini mempengaruhi secara individual (Jacob *et al.*, 2009; Kurniani, 2012).

Strategi pengobatan pada pasien miastenia gravis bersifat individual dan sangat tergantung kepada kondisi masing-masing pasien. Terapi miastenia gravis dapat dikelompokkan menjadi empat macam yaitu terapi simptomatik

(piridostigmin), imunosupresan (steroid maupun non steroid), terapi intravena imunoglobulin dan *plasma exchange* serta timektomi (Hakim, 2018).

Penilaian mengenai severitas miastenia gravis merupakan hal yang penting karena terkait dengan luaran pasien (Jareztki, 2000). Penilaian severitas miastenia gravis dapat menggunakan beberapa pemeriksaan seperti *Myasthenia Gravis Foundation of America Class* (MGFA), *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMGS) dan *Myasthenia Gravis- Manual Muscle Testing* (MG-MMT) (Sanders *et al.*, 2003).

Beberapa penelitian melaporkan terdapat hubungan signifikan antara severitas miastenia gravis dengan kadar antibodi serum. Kang *et al.* (2015) menunjukkan hubungan yang signifikan antara severitas miastenia gravis dengan kadar antibodi reseptor asetilkolin baik *AchR binding antibodies* maupun *AchR blocking antibodies* (Kang *et al.*, 2015). Marcus (2017) meneliti 50 pasien miastenia gravis mendapatkan korelasi antara severitas miastenia gravis dengan titer antibodi AChR (Marcus, 2017). Penelitian oleh Heldal *et al.* (2014) juga menunjukkan korelasi antara kadar antibodi AChR dengan severitas MG pada pasien yang mendapat pengobatan imunosupresan (Heldal *et al.*, 2014). Romi *et al.* (2000) dalam penelitiannya menunjukkan hubungan antara severitas MG dengan adanya *Non-AchR muscle autoantibodies* (Romi *et al.*, 2000). Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Bartoccioni *et al.* (2006) menunjukkan hubungan antara kadar anti MuSK IgG dengan severitas pasien MG (Bartoccioni *et al.*, 2006).

Terdapat beberapa yang penelitian menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara kadar antibodi dengan severitas miastenia gravis. Penelitian yang

dilakukan oleh Aurangzeb *et al.* (2009) di Pakistan terhadap pasien miastenia gravis seropositif tidak menemukan hubungan antara kadar antibodi reseptor asetilkolin dengan severitas miastenia gravis (Aurangzeb *et al.*, 2009). Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan Sanders *et al.* (2014) menunjukkan penurunan kadar antibodi reseptor asetilkolin dalam darah tidak selalu disertai perbaikan klinis pasien miastenia gravis (Sanders *et al.*, 2014).

Prevalensi miastenia gravis yang terus meningkat dan masih adanya kontroversi tentang peranan antibodi terhadap severitas miastenia gravis membuat peneliti tertarik untuk mengetahui apakah terdapat hubungan kadar antibodi AChR serum dengan severitas miastenia gravis.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Apakah terdapat hubungan antara kadar antibodi AChR serum dengan severitas miastenia gravis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menilai hubungan antara kadar antibodi AChR serum dengan severitas miastenia gravis.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menilai kadar antibodi AChR serum pada pasien miastenia gravis.
2. Untuk menilai severitas pasien miastenia gravis
3. Untuk menilai hubungan antara kadar antibodi AChR serum dengan severitas miastenia gravis.
4. Untuk menilai hubungan antara kadar antibodi AChR serum dengan jenis terapi pada pasien miastenia gravis

5. Untuk menilai hubungan antara jenis terapi dengan severitas berdasarkan tipe miastenia gravis.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Pengembangan ilmu pengetahuan

Dapat meningkatkan pemahaman mengenai proses patofisiologi miastenia gravis khususnya peranan antibodi AChR.

1.4.2. Klinisi

Dapat dijadikan sebagai salah satu kelengkapan pemeriksaan penunjang untuk diagnosis sekaligus menilai severitas miastenia gravis.

1.4.3. Kepentingan Masyarakat

Dapat menambah wawasan masyarakat terhadap miastenia gravis, sehingga meningkatkan kualitas pelayanan pasien dengan miastenia gravis, dimana pasien harus sesegera mungkin mendapatkan pengobatan agar prognosinya tidak bertambah buruk.

