

Miastenia Gravis: Etiologi, Patofisiologi, Manifestasi Klinis, Penegakkan Diagnosis dan Tatalaksana

Khairunnisa Salsabila¹, Hanna Mutiara², Rizki Hanriko³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³ Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Miastenia gravis (MG) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan kelemahan fluktuatif pada otot-otot ekstraokular, bulbar, dan otot-otot proksimal. Kelemahan otot yang terjadi akan memburuk saat beraktivitas dan membaik setelah beristirahat. Miastenia gravis disebabkan adanya autoantibodi pada membran pascasinaps pada *neuromuscular-junction* (NMJ), seperti antibodi terhadap reseptor asetilkolin, MuSK dan LRP4. Miastenia gravis adalah penyakit neurologis yang langka, insidensinya hanya sekitar 1,7-21,3 per 1.000.000, memiliki distribusi bimodal pada wanita, dengan puncak kejadian pada usia 30-50 tahun. Pria memiliki proporsi yang lebih tinggi setelah usia 50 tahun. Miastenia gravis sebagian besar merupakan penyakit yang dapat diobati tetapi dapat mengakibatkan morbiditas yang signifikan dan bahkan kematian sehingga penulisan *literature review* ini bertujuan untuk membahas patofisiologi, manifestasi klinis, penegakkan diagnosis dan pilihan terapi saat ini untuk MG sehingga dapat meningkatkan akurasi dari diagnosis dini yang sangat berperan penting terhadap tatalaksana awal, serta pencegahan progresivitas penyakit yang lebih buruk. Diagnosis MG ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, elektrodagnostik, serologi, serta CT scan torak untuk melihat adanya timoma. Pengobatan utama pada MG ialah inhibitor enzim kolinesterase dan agen immunosupresif. Gejala yang resisten terhadap modalitas pengobatan primer atau yang memerlukan resolusi cepat seperti pada krisis miastenia dapat menggunakan pengobatan plasmapheresis atau immunoglobulin intravena. Dapat juga dilakukan timektomi.

Kata Kunci: Autoantibodi, miastenia gravis, reseptor asetilkolini

Myasthenia Gravis: Etiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Management

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by fluctuating weakness of the extraocular, bulbar, and proximal muscles. Muscle weakness that occurs will worsen with activity and improve after rest. Myasthenia gravis is caused by the presence of autoantibodies on the postsynaptic membrane at the neuromuscular-junction (NMJ), such as antibodies against acetylcholine receptors, MuSK and LRP4. Myasthenia gravis is a rare neurological disease, the incidence is only about 1.7-21.3 per 1,000,000, has a bimodal distribution in women, with a peak of incidence at the age of 30-50 years. Men have a higher proportion after age 50. Myasthenia gravis is mostly a treatable disease but can result in significant morbidity and even death, so writing this literature review aims to discuss the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and current treatment options for MG so as to increase the accuracy of the very early diagnosis. plays an important role in early management, as well as prevention of worse disease progression. The diagnosis of MG is based on anamnesis, neurological examination, electrodiagnostics, serology, and CT scan of the chest to see the presence of thymoma. The main treatment for MG is cholinesterase enzyme inhibitors and immunosuppressive agents. Symptoms that are resistant to primary treatment modalities or that require rapid resolution, such as in a myasthenic crisis, may require plasmapheresis or intravenous immunoglobulin treatment. Thymectomy can also be done.

Keywords: Autoantibodies, acetylcholine receptor, myasthenia gravis

Korespondensi: Khairunnisa Salsabila, alamat jalan Bumi Manti III, HP 082299085227, e-mail : khairunnisasalsabila123@gmail.com

Pendahuluan

Miastenia gravis (MG) adalah penyakit autoimun yang relatif jarang, yang disebabkan oleh blokade dari transmisi neuromuskular yang dimediasi antibodi dan mengakibatkan kelemahan otot rangka. Autoantibodi yang banyak ditemukan pada serum pasien MG

adalah antibodi terhadap reseptor asetilkolin.¹ Miastenia gravis ditandai dengan kelemahan otot yang berfluktuatif yang memburuk dengan aktivitas dan membaik saat istirahat. Lebih dari setengah pasien dengan MG awalnya mengeluhkan gejala okular dengan atau tanpa kelemahan umum.² Perjalanan penyakit MG

cukup kompleks, bervariasi dari terjadinya remisi hingga eksaserbasi akut dan bahkan kematian.³ Pada sebagian besar pasien, onset gejala hingga kelemahan maksimal terjadi dalam 2 tahun pertama.²

Onset usia pada penyakit ini bervariasi dari masa anak-anak hingga dewasa akhir dengan puncak penyakit terjadi pada wanita dewasa muda dan pria yang lebih tua. Miastenia gravis adalah penyakit neurologis yang langka dan MG pada anak-anak bahkan lebih jarang. Insidensinya hanya sekitar 1,7-21,3 per 1.000.000, dapat terjadi di semua usia dan jenis kelamin.¹ Tingkat kejadian MG memiliki distribusi bimodal pada wanita, dengan puncak kejadian pada usia 30-50 tahun. Wanita lebih sering terkena sebelum usia 40 tahun, dengan rasio wanita:pria yaitu 3:1. Pada dekade kelima kehidupan, wanita dan pria sama-sama terpengaruh, sedangkan pria memiliki proporsi yang lebih tinggi setelah usia 50 tahun, dengan rasio pria:wanita yaitu 3:2.⁴ Prevalensi MG akan terus meningkat dengan semakin meningkatnya kemampuan diagnosis, tatalaksana, dan peningkatan harapan hidup secara keseluruhan. Prevalensi MG semakin meningkat, yaitu 15-179 per 1.000.000 dengan sekitar 10%-nya adalah usia anak-anak dan remaja. Risiko ini akan meningkat sekitar 4,5% bila dalam keluarga, saudara kandung, atau orang tua memiliki riwayat menderita MG atau penyakit autoimun lainnya.¹

Miastenia gravis sebagian besar merupakan penyakit yang dapat diobati tetapi dapat mengakibatkan morbiditas yang signifikan dan bahkan kematian. Tingkat kematian MG telah menurun secara dramatis dari awal abad ke-20 setelah ketersediaan inhibitor asetilkolin esterase, imunosupresan, imunoglobulin intravena, dan penatalaksanaan gagal napas. Namun, angka kematian akibat penyakit ini tetap pada 5-9%, sedikit lebih tinggi pada pria daripada wanita, serta lebih tinggi pada mereka yang mengalami krisis MG (4,7%), dengan prediktor utama kematian pada orang tua dan karena adanya gagal napas.⁵ Morbiditas dan mortalitas yang buruk dari MG dapat dicegah dengan diagnosis tepat waktu dan pengobatan penyakit yang tepat, sehingga penulisan *literature review* ini bertujuan untuk membahas penegakkan diagnosis dan pilihan

terapi saat ini untuk MG sehingga dapat meningkatkan akurasi dari diagnosis dini yang sangat berperan penting terhadap tatalaksana awal, serta pencegahan progresivitas penyakit yang lebih buruk.

Metode

Metode penelitian yang digunakan adalah *literature review* atau studi kepustakaan dengan menggunakan sumber data sekunder dengan tujuan untuk mengungkapkan atau memaparkan teori-teori yang relevan dengan permasalahan yang sedang diteliti. Data diambil dari berbagai artikel jurnal nasional dan internasional. Penulis menggunakan PUBMED dan Google Scholar dengan pencarian beberapa kata kunci seperti "*Myasthenia Gravis*", "*Diagnosis*", "*Clinical Manifestation*" dan "*Tatalaksana/Management*" sehingga diperoleh sekitar 241 literatur. Informasi dan data yang didapatkan kemudian dianalisis secara sistematis menggunakan metode *literature review* yang terdiri atas beberapa aktivitas seperti pemilihan topik, pengumpulan artikel yang relevan, analisis serta sintesis literatur, dan mengembangkan penulisan sehingga didapatkan 17 artikel yang sesuai dengan topik. Pengumpulan literatur dilakukan dengan memperhatikan kriteria inklusi berupa kepustakaan yang diterbitkan setelah tahun 2015. Kriteria eksklusi yaitu kepustakaan yang tidak dapat diakses dan struktur yang tersedia hanya abstrak.

Hasil

Miastenia gravis adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan kelemahan fluktuatif pada otot-otot ekstra okular; bulbar, dan otot-otot proksimal. Kelemahan otot yang terjadi akan memburuk saat beraktivitas dan membaik setelah beristirahat. Miastenia gravis mirip dengan gangguan autoimun lainnya, terjadi pada individu yang rentan secara genetik. Faktor pencetus termasuk kondisi seperti infeksi, imunisasi, operasi, dan obat-obatan.⁶

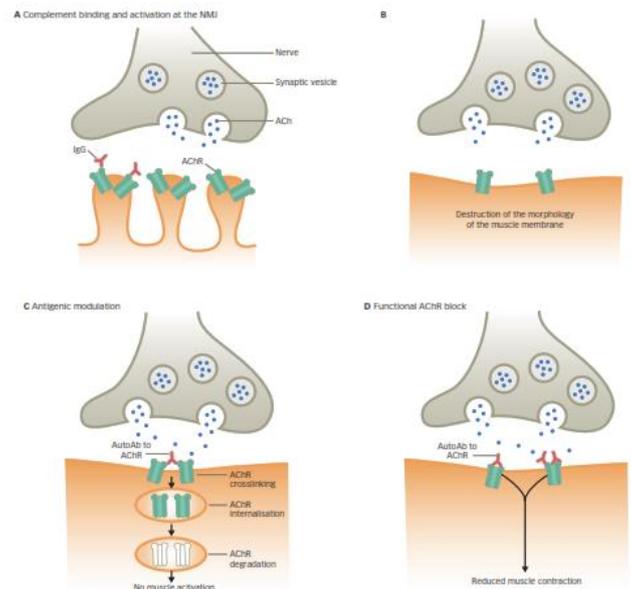
Miastenia gravis disebabkan oleh adanya autoantibodi pada membran pascasinaps pada taut saraf otot (*neuromuscular-junction* atau NMJ). Autoantibodi yang umumnya ditemukan pada serum pasien MG adalah antibodi

terhadap reseptor asetilkolin. Adapun antibodi lain yang terdapat pada pasien MG, yakni *muscle-specific kinase* (MuSK) dan *low-density lipoprotein receptor-related protein* (LRP4). Kompleks protein Agrin-LRP4-MuSK sangat penting untuk pembentukan dan pemeliharaan NMJ, termasuk distribusi dan pengelompokan AChR.⁷ Penyakit ini berhubungan dengan adanya patologi timus. Pada pasien berusia muda seringkali berkaitan dengan adanya hiperplasia folikular pada timus, sedangkan pada pasien dewasa sering ditemukan adanya timoma. Timus adalah tempat produksi sel T dan akan mengalami involusi karena penuaan. Meskipun begitu, organ ini tetap ada pada orang dewasa dan dapat menjadi situs inflamasi, perekrutan sel B, dan generasi pusat germinal/*germinal center* (GC). Tingginya tingkat hiperplasia folikular pada pasien AChR-MG, seberapa lama apapun durasi penyakitnya, mengasumsikan bahwa sel B bermigrasi secara terus-menerus ke timus dan resolusi pusat germinal pada pasien MG tidak terkontrol dengan benar.⁸

Klasifikasi MG tergantung pada jenis gambaran klinis dan jenis antibodi yang terlibat, MG dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai subkelompok. Setiap kelompok merespon secara berbeda terhadap pengobatan dan karenanya membawa nilai prognostik, adapun klasifikasi MG antara lain:⁶ 1) MG onset dini, usia saat onset kurang dari 50 tahun dengan hiperplasia timus, 2) MG onset lambat, usia saat onset lebih dari 50 tahun dengan atrofi timus, 3) MG terkait timoma, 4) MG dengan antibodi anti-MuSK, 5) MG Okular, gejala hanya dari otot periorbital, 6) MG tanpa antibodi AChR dan MuSK yang terdeteksi.⁶

Mekanisme patofisiologi pada MG tergantung pada jenis antibodi yang ada. Pada n-AChR MG, antibodi adalah sub tipe IgG1 dan IgG3. Antibodi ini mengikat reseptor n-ACh yang ada di membran postsinaptik otot rangka dan mengaktifkan sistem komplemen yang mengarah pada pembentukan *membrane attack complex* (MAC). MAC menyebabkan degradasi pada reseptor, dan dapat memblokir pengikatan ACh ke reseptornya atau dengan meningkatkan endositosis reseptor n-ACh yang terikat antibodi.⁶

Pada Gambar. 1 dapat dilihat bahwa antibodi mengikat AChR dan mengaktifkan kaskade komplemen, menghasilkan pembentukan MAC dan penghancuran lokal dari membran NMJ postsinaptik (A). Hal tersebut mengubah morfologi membran postsinaptik NMJ sehingga menghasilkan permukaan yang relatif datar (B). Antibodi kemudian mengikat molekul AChR pada membran pascasinaps NMJ. Molekul AChR *cross-linked* ini diinternalisasi dan didegradasi, sebuah proses yang dikenal sebagai modulasi antigenik, sehingga mengurangi jumlah molekul AChR pada membran postsinaptik (C). Akhirnya, antibodi mengikat situs pengikatan ACh dari AChR, menyebabkan blok fungsional AChR dengan mengganggu pengikatan ACh yang dilepaskan di NMJ, (D). Hal ini menyebabkan kegagalan transmisi neuromuskular dan oleh karena itu mengurangi kontraksi otot.²



Gambar 1. Patofisiologi antibodi anti-asetilkolin pada miastenia gravis²

Pada miastenia gravis terkait MuSK dan LRP4, antibodi yang terlibat adalah sub tipe IgG4 dan tidak menyebabkan pengaktifan komplemen. MG jenis ini mengikat kompleks protein Agrin-LRP4-MuSK di NMJ, yang fungsi utamanya adalah pemeliharaan NMJ, termasuk distribusi dan pengelompokan reseptor n-ACh. Penghambatan kompleks menyebabkan berkurangnya jumlah reseptor n-ACh. ACh yang

dilepaskan di terminal saraf, pada gilirannya, tidak dapat menghasilkan potensial postsinaptik yang diperlukan untuk menghasilkan potensial aksi di otot karena berkurangnya jumlah reseptor n-ACh yang menyebabkan gejala kelemahan otot. Kelemahan lebih terlihat dengan adanya penggunaan otot yang berulang karena menyebabkan penipisan simpanan ACh di NMJ.⁹

Temuan histopatologis pada MG berbeda berdasarkan jenis antibodi yang ada. Pada n-AChR MG, otot menunjukkan perubahan atrofi yang signifikan, sedangkan pada MuSK MG, ada perubahan atrofi otot minimal dan kelainan mitokondria yang signifikan (gambaran bengkak, *giant*, dan degeneratif). Perbedaan menunjukkan mekanisme patofisiologi yang berbeda dari dua sub tipe MG. Atrofi neurogenik tampaknya menonjol pada n-AChR MG, sedangkan kelainan mitokondria pada MuSK MG.¹⁰

Pada n-AChR MG, timus menunjukkan hiperplasia epitel dan keterlibatan ekstra-parenkim dengan area sel-T dan pusat germinal. Pada MuSK MG, timus menunjukkan perubahan terkait usia, dan perubahan hiperplastik sangat jarang terjadi. Pada MG seronegatif, infiltrat dapat terlihat pada sebagian pasien. Temuan hiperplasia epitel thymus dan infiltrat sel T menunjukkan timus terlibat dalam produksi autoantibodi terhadap protein otot.¹⁰

Gambaran klinis yang membedakan MG adalah kelemahan otot yang berfluktuasi dengan tingkat keparahan yang bervariasi, gejala memburuk dengan aktivitas fisik, dan membaik dengan istirahat. Hal ini dapat dipicu oleh berbagai faktor seperti infeksi, pembedahan, imunisasi, suhu panas, stres emosional, kehamilan, obat-obatan (umumnya aminoglikosida, fluorokuinolon, beta-blocker, agen penghambat neuromuskular), dan memburuknya penyakit medis kronis.⁶

Gejala yang paling umum antara lain kelemahan otot ekstraokular, sekitar 85% pasien akan mengalami keluhan ini pada gejala awal. Keluhan pasien yang umum termasuk berupa turunnya kelopak atas (ptosis), penglihatan ganda (diplopia) atau keduanya. Gejala ini dapat berkembang dan

menyebabkan MG tipe generalisata yang melibatkan otot bulbar, aksial, dan ekstremitas pada 50% pasien dalam dua tahun.¹¹

Kelemahan pada otot bulbar, bisa menjadi gejala awal pada 15% pasien dan menyebabkan gejala seperti kesulitan mengunyah atau sering tersedak, disfagia (gangguan menelan) yang muncul setelah penderita memakan makanan padat, penderita dapat mengalami kesulitan menggerakkan rahang bawah saat mengunyah makanan, sehingga harus dibantu oleh tangan (*tripod position*), suara serak, disonia serta disartria yang muncul setelah berbicara beberapa lama.¹¹ Keterlibatan otot-otot wajah menyebabkan wajah tanpa ekspresi atau senyumnya tampak datar (*myasthenic snarl*), dan keterlibatan otot leher menyebabkan leher terasa kaku, nyeri, dan sulit untuk menegakkan kepala (*dropped head*) akibat kelemahan pada otot-otot ekstensor leher.¹²

Kelemahan pada otot ekstremitas, biasanya melibatkan lebih banyak otot-otot proksimal (deltoid dan triseps) daripada otot-otot distal, dengan tungkai atas lebih terpengaruh daripada tungkai bawah. Adapun dapat terjadi juga gejala krisis miastenia, yang disebabkan oleh keterlibatan otot interkostal dan diafragma dan merupakan keadaan darurat medis karena menyebabkan penderita merasakan kesulitan menarik napas. Tidak ada gejala otonom seperti palpitasi, gangguan usus, atau kandung kemih yang terjadi pada MG karena hanya melibatkan reseptor kolinergik nikotinik.¹¹

Miastenia gravis MuSK memiliki gambaran klinis yang cukup berbeda dengan n-AChR MG. Lebih sering terjadi pada wanita, relatif tidak melibatkan otot ekstraokular, dan biasanya melibatkan otot bulbar, wajah, dan leher. Krisis miastenia juga sering terjadi pada MG MuSK.¹³ Klasifikasi klinis MG menurut *The Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) membagi MG menjadi 5 kelas utama berdasarkan gambaran klinis dan tingkat keparahan penyakit. Setiap kelas memiliki prognosis atau respons yang berbeda terhadap terapi (Tabel. 1).¹⁴

Tabel 1. Klasifikasi klinis miastenia gravis¹³

Kelas	Deskripsi
I	Kelemahan motorik terbatas pada okular. Memiliki kesulitan dalam menutup mata. Kekuatan motorik lain normal
II	Kelemahan motorik derajat ringan melibatkan otot lain selain okular Dapat ditemukan kelemahan motorik terbatas pada okular dengan berbagai derajat
IIa	Kelemahan motorik lebih berat pada otot ekstremitas, batang tubuh, atau keduanya
IIb	Kelemahan motorik lebih berat pada otot orofaring, respiratorik, atau keduanya
III	Kelemahan motorik derajat sedang melibatkan otot lain selain okular Dapat ditemukan kelemahan motorik terbatas pada okular dengan berbagai derajat
IIIa	Kelemahan motorik lebih berat pada otot ekstremitas, batang tubuh, atau keduanya
IIIb	Kelemahan motorik lebih berat pada otot orofaring, respiratorik, atau keduanya
IV	Kelemahan motorik derajat berat melibatkan otot lain selain okular Dapat ditemukan kelemahan motorik terbatas pada okular dengan berbagai derajat
IVa	Kelemahan motorik lebih berat pada otot ekstremitas, batang tubuh, atau keduanya
IVb	Kelemahan motorik lebih berat pada otot orofaring, respiratorik, atau keduanya
V	Membutuhkan intubasi, dengan atau tanpa ventilasi mekanik, terkecuali dilakukan pascaoperasi Pemberian nutrisi enteral tanpa intubasi termasuk ke kelompok IVb

Diagnosis MG ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, elektrodiagnostik, serologi untuk antibodi AChR dan MuSK, serta CT scan torak untuk melihat adanya timoma.

Pada anamnesis, akan ditemukan gejala dan tanda klinis seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Pasien harus ditanya tentang waktu timbulnya gejala, pada jam berapa gejala biasanya muncul, serta perbaikan gejala dengan istirahat. Menanyakan tentang gejala seperti batuk setelah menelan, kebutuhan waktu yang lebih lama untuk menyelesaikan makan, suara serak, mudah lelah saat menaiki

tangga, lambat dan sering terjadi kesalahan dalam menulis atau mengetik, gejala ini paling menonjol pada sore atau malam hari setelah bekerja.⁶

Pada pemeriksaan fisik bisa didapatkan kekuatan otot normal karena pola penyakit yang berfluktuasi. Dalam kasus seperti itu, kontraksi otot yang berulang atau berkelanjutan akan menunjukkan kelemahan otot. Perbaikan terlihat setelah periode istirahat atau setelah pemberian kompres es (*ice-pack test*) pada otot yang lemah. Pupil, refleks tendon dalam, dan pemeriksaan sensorik normal.⁶

Tes klinis sederhana dapat dilakukan melalui tes wartenberg, tes hitung, dan *ice pack eye test*. Tes Wartenberg dilakukan dengan meminta pasien untuk melihat ke atas bidang datar dengan sudut kurang lebih 30 derajat selama 60 detik, positif bila terjadi ptosis. Tes hitung dilakukan dengan meminta pasien untuk menghitung 1-100, positif bila suara menjadi sengau (suara nasal) atau suara menghilang. *Ice pack eye test* dilakukan dengan cara celah antara kedua kelopak mata yang mengalami ptosis akan diukur terlebih dahulu kemudian dengan es yang terbalut kain akan ditempelkan ke kelopak mata penderita. Celah antara kedua kelopak mata yang bertambah lebar setelah penempelan es selama 2 menit dianggap positif.¹

Uji edrophonium (tensilon), edrophonium adalah inhibitor asetilkolinesterase kerja pendek yang meningkatkan ketersediaan ACh di NMJ. Ini sangat berguna untuk MG okular, di mana pengujian elektrofisiologis tidak dapat dilakukan, memiliki sensitivitas 71-95% untuk diagnosis MG. Diberikan secara intravena, dan perbaikan gejala ptosis atau diploia diamati pada pasien.¹⁴ Apabila pemeriksaan ini tidak tersedia, pemberian obat penghambat AChE oral seperti piridostigmin dapat diberikan, namun perbaikan gejala lefbh lambat, baru terlihat setelah 1-2 jam.¹

Uji prostigmin (Neostigmin), pada tes ini disuntikkan 1,5mg atau 3cc prostigmin metilsulfat secara intramuscular (diberikan pula atropin 0,8mg bila perlu). Jika kelemahan itu benar disebabkan oleh MG, maka gejala-gejala seperti ptosis, strabismus, atau

kelemahan lain tidak lama kemudian akan hilang.¹

Tes Serologi, tes antibodi anti-AChR sangat spesifik, dan mengkonfirmasi diagnosis pada pasien dengan temuan klinis klasik. temuan ini terdapat pada empat perlima pasien dengan MG tipe generalisata dan hanya pada setengah dari pasien dengan MG okular murni. Sisa pasien, sekitar 5%-10%, akan menunjukkan antibodi anti-MuSK. Hanya dalam beberapa kasus sporadis, antibodi anti-AChR dan anti-MuSK terdapat pada pasien yang sama. Adapun 3%-50% dari sisa pasien yang seronegatif terhadap salah satu dari antibodi ini akan menunjukkan antibodi anti-LRP4. Antibodi *anti-striated muscle* terdapat pada 30% pasien MG, biasanya lebih berguna sebagai penanda serologi untuk timoma, terutama pada pasien yang lebih muda.¹⁵

Tes elektrofisiologis, tes ini relevan pada pasien yang seronegatif untuk tes antibodi. Tes yang umum digunakan untuk MG adalah tes *repetitive nerve stimulation* (RNS) dan *single-fiber electromyography* (SFEMG). Kedua tes menilai penundaan konduksi di NMJ. Tes RNS, dilakukan dengan merangsang saraf pada 2-3Hz. Stimulasi saraf berulang menghabiskan ACh di NMJ, dan menghasilkan *excitatory postsynaptic potential* (EPSP) yang rendah. Penurunan 10% atau lebih pada EPSP antara stimulus pertama dan kelima adalah diagnostik MG. sedangkan SFEMG merekam potensial aksi dari serat otot individu, dan dengan demikian memungkinkan untuk merekam AP secara bersamaan dari dua serat otot yang dipersarafi oleh satu neuron motorik. Perbedaan antara waktu timbulnya kedua potensial aksi ini disebut "*jitter*". Di MG, "*jitter*" akan meningkat karena transmisi NMJ berkurang. Ini adalah yang paling sensitif di antara tes diagnostik untuk MG.⁶

Pemeriksaan radiologi seperti CT scan atau MRI torak dilakukan untuk menilai ada atau tidaknya timoma. Dalam kasus dengan MG okular murni, MRI orbita dan otak perlu dilakukan untuk mengevaluasi setiap lesi massa lokal. Tes laboratorium lainnya dapat dilakukan karena MG biasanya terjadi bersamaan dengan gangguan autoimun lainnya, dan pengujian untuk *anti-nuclear antibodies* (ANA),

rheumatoid factor (RF), dan fungsi tiroid dasar direkomendasikan.⁶

Pengobatan utama pada MG ialah inhibitor enzim kolinesterase dan agen immunosupresif. Gejala yang resisten terhadap modalitas pengobatan primer atau yang memerlukan resolusi cepat seperti pada krisis miastenia dapat menggunakan pengobatan plasmapheresis atau imunoglobulin intravena. Strategi manajemen di MG didasarkan pada empat prinsip berikut, pertama dengan pengobatan untuk gejala MG dapat menggunakan inhibitor asetil kolinesterase yang meningkatkan jumlah ACh pada NMJ dengan mencegah degradasi enzimatisnya. Piridostigmin bromida lebih disukai daripada neostigmin karena durasi kerjanya yang lebih lama. Dapat diberikan piridostigmin bromide (Mestinon®) 30-120mg/3-4 jam/oral. Pada pasien dengan intoleransi bromida yang menyebabkan efek gastrointestinal, ambenonium klorida dapat digunakan. Pasien dengan MuSK MG merespon dengan buruk terhadap obat ini dan karenanya mungkin memerlukan dosis yang lebih tinggi.¹⁷

Kedua, pengobatan immunosupresif, diindikasikan pada pasien yang tetap bergejala bahkan setelah pengobatan piridostigmin. Glukokortikoid (prednison, prednisolon, dan metilprednisolon) dan azatioprin adalah agen immunosupresif lini pertama yang digunakan dalam pengobatan MG. Agen lini kedua termasuk siklosporin, metotreksat, mikofenolat, siklofosamid, dan tacrolimus. Ini digunakan ketika pasien tidak responsif terhadap pengobatan, memiliki kontraindikasi terhadap pengobatan, atau intoleransi terhadap penggunaan agen lini pertama. Baru-baru ini, berbagai antibodi monoklonal, termasuk rituximab dan eculizumab, telah digunakan untuk mengobati MG yang resisten terhadap obat, tetapi data dari uji klinis tentang kemanjurannya belum didokumentasikan.¹⁷ Prednison dimulai dengan dosis awal 10-20mg, dinaikkan bertahap (5 - 10mg/minggu) 1x sehari selang sehari, maksimal 120mg/6 jam/oral, kemudian diturunkan sampai dosis minimal efektif. Sedangkan azatioprin yang merupakan suatu obat immunosupresif, diberikan dengan dosis 2-3mg/kgBB/hari/oral selama 8 minggu pertama.

Setiap minggu harus dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan fungsi hati. Sesudah itu pemeriksaan laboratorium dikerjakan setiap bulan sekali. Direkomendasikan pemberian prednisolon bersama-sama dengan azatioprin.¹

Ketiga, pengobatan dengan imunoglobulin intravena (IVIG)/Plasmapheresis, direkomendasikan selama periode perioperatif untuk menstabilkan pasien sebelum prosedur operasi timektomi. Tatalaksana ini juga merupakan pengobatan pilihan untuk krisis miastenia karena onset kerjanya yang cepat dan digunakan pada kasus yang resisten terhadap obat immunosupresif. Imunoglobulin intravena diberikan dengan dosis 400mg/KgBB/hari selama 5 hari berturut-turut.^{1,6}

Keempat, tatalaksana dengan timektomi. Pengangkatan kelenjar timus dapat mengurangi gejala pada 70% penderita dengan timoma atau displasia kelenjar timus. Manfaat pembedahan pada MG seronegatif, MG nontimoma yang terbatas okular, MG seronegatif dengan antibodi MuSK positif sangat minimal sehingga tidak direkomendasikan.¹

Simpulan

Miastenia gravis adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan kelemahan fluktuatif pada otot-otot ekstra okular; bulbar, dan otot-otot proksimal. Kelemahan otot yang terjadi akan memburuk saat beraktivitas dan membaik setelah beristirahat. Miastenia gravis disebabkan oleh adanya autoantibodi pada membran pascasinaps pada taut saraf otot (*neuromuscular-junction* atau NMJ). Autoantibodi yang umumnya ditemukan pada serum pasien MG adalah antibodi terhadap reseptor asetilkolin. Adapun antibodi lain yang terdapat pada pasien MG, yakni *muscle-specific kinase* (MuSK) dan *low-density lipoprotein receptor-related protein* (LRP4). Diagnosis MG ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, elektordiagnostik, serologi untuk antibodi AChR dan MuSK, serta CT scan torak untuk melihat adanya timoma. Pengobatan utama pada MG ialah inhibitor enzim kolinesterase dan agen immunosupresif. Gejala yang resisten terhadap modalitas pengobatan primer atau yang memerlukan

resolusi cepat seperti pada krisis miastenia dapat menggunakan pengobatan plasmapheresis atau imunoglobulin intravena. Dapat juga dilakukan timektomi, meskipun belum ada bukti ilmiah mengenai efektivitasnya.

Daftar Pustaka

1. Hakim M, Safri AY, Wiratman W. Miastenia gravis. In Buku ajar Neurologi. Jakarta: Departemen Neurologi FKUI-RSCM; 2017.
2. Jacob S. Myasthenia gravis—A review of current therapeutic options. *Eur. Neurol. Rev.* 2018;1:86-92.
3. Alqarni F, Almalki D, Aljohani Z, et al. Prevalence and risk factors of myasthenia gravis recurrence post-thymectomy. *Neurosciences (Riyadh)*. 2021;26(1):4-14. doi:10.17712/nsj.2021.1.20190041
4. Ciafaloni, E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2019;25: 1767–1784
5. Dresser L, Wlodarski R, Reznia K, Soliven B. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(11):2235.
6. Suresh AB, Asuncion RM. Myasthenia gravis [internet]. Philadelphia: StatPearls. 2022. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>
7. Li L, Xiong WC, Mei L. Neuromuscular Junction Formation, Aging, and Disorders. *Annu Rev Physiol.* 2018;10(80):159-188.
8. Truffault F, de Montpreville V, Eymard B, Sharshar T, Le Panse R, Berrih-Aknin S. Thymic Germinal Centers and Corticosteroids in Myasthenia Gravis: An Immunopathological Study in 1035 Cases and a Critical Review. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2017;52: 108–124.
9. Dresser L, Wlodarski R, Reznia K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J. Clin. Med.* 2021;10:

2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
10. Suresh AB, Asuncion RM. Myasthenia gravis [internet]. Philadelphia: StatPearls. 2022. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>
 11. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N. Engl. J. Med.* 2016;375: 2570–2581.
 12. Sih M, Soliven B, Mathenia N, Jacobsen J, Rezanita K. Head-Drop: A Frequent Feature of Late-Onset Myasthenia Gravis: Head-Drop in Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve.* 2017;56: 441–444.
 13. Murthy JMK. Myasthenia Gravis: Do the Subtypes Matter? *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(1):2.
 14. Howard JF, editor. *Physician issues: Myasthenia gravis: a manual for the health care provider.* St. Paul: Myasthenia Gravis Foundation of America; 2008.
 15. Jayam TA, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Disease.* 2012;2012: 874680.
 16. Statland JM, Ciafaloni E. Myasthenia gravis: Five new things. *Neurol Clin Pract.* 2013;3(2):126-133.
 17. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016;263(8):1473-94.