

AUTOANTIBODI DAN DETEKSINYA PADA MIASTENIA GRAVIS : TINJAUAN PUSTAKA

AUTOANTIBODY AND ITS DETECTION IN MYASTHENIA GRAVIS: LITERATURE REVIEW

Septi Wulandari¹, Desi Oktarina²

¹Prodi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

²Bagian Immunologi dan Sains Transfusi Fakultas Kedokteran, Universitas Srwijaya

(email korespondensi: septiwulandarianwar@gmail.com)

ABSTRAK

Latar Belakang: Miastenia Gravis (MG) adalah penyakit autoimun yang terbatas pada organ tertentu di mana autoantibodi menyerang reseptor asetilkolin nikotinat di sambungan neuromuskular (NMJ). Gangguan fungsi reseptor ini menyebabkan kerusakan pada transmisi neuromuskular, menyebabkan kelelahan dan peradangan otot rangka, serta produksi antibodi serum terhadap antigen otot. Kelelahan pada otot, seperti pada mata, tenggorokan, bola mata, dan otot ekstremitas lainnya, memburuk saat beraktivitas namun bisa membaik dengan istirahat. MG merupakan penyakit langka dengan insiden 5,3 per juta orang per tahun dan prevalensi 77,7 per juta orang per tahun. MG bisa disebabkan karena kelainan bawaan neuromuscular maupun karena adanya autoantibodi. Patofisiologi miastenia gravis ditentukan oleh jenis autoantibodi pada penderita. Diagnosis MG terutama didasarkan pada penilaian klinis dan pengujian antibodi serum terhadap reseptor asetilkolin (AChR), tirosin kinase spesifik otot (MusK), dan lipoprotein densitas rendah 4 (LPR4) dan autoantibodi lain seperti agrin, titin, Kv14. Ryonadine yang dianggap memiliki keterlibatan dalam pathogenesis MG. Beberapa metode pengujian yang digunakan untuk mendeteksi autontibodi pada penderita MG yaitu RIPA, ELISA, FIPA dan CBA.

Kata Kunci : *Miastenia Gravis, Autoantibodi, Antibodi AChR*

ABSTRACT

Background: *Miastenia Gravis (MG) is an autoimmune disease limited to certain organs in which autoantibodies attack nicotinic acetylcholine receptors in the neuromuscular junction (NMJ). Impaired function of these receptors causes defects in neuromuscular transmission, leading to fatigue and inflammation of skeletal muscles, as well as the production of serum antibodies against muscle antigens. Fatigue in muscles, such as those in the eyes, throat, eyeballs and other extremity muscles, worsens with activity but can improve with rest. MG is a rare disease with an incidence of 5.3 per million people per year and a prevalence of 77.7 per million people per year. MG can be caused by congenital neuromuscular disorders or by the presence of autoantibodies. The pathophysiology of Miastenia gravis is determined by the type of autoantibodies in the patient. The diagnosis of MG is mainly based on clinical assessment and testing of serum antibodies against acetylcholine receptor (AChR), muscle-specific tyrosine kinase (MusK), and low-density lipoprotein 4 (LPR4) and other autoantibodies such as agrin, titin, cortactin, Kv14. Ryonadine and Rapsyin are thought to be involved in the pathogenesis of MG. Several testing methods used to detect autoantibodies in MG sufferers are RIPA, ELISA, FIPA and CBA.*

Keyword : *Myasthenia Gravis, Autoantibodies, AChR Antibodies*

PENDAHULUAN

Miastenia gravis (MG) adalah penyakit neuromuskuler yang langka. Kasus MG pertama dilaporkan oleh Herard dari Paris pada tahun 1868 dan didiagnosis sebagai "kelumpuhan glossopharyngeal". Pada tahun 1899, pada pertemuan Masyarakat Psikiatri dan Neurologi Berlin, sindrom Erv-Goldframm diubah namanya menjadi "Miastenia gravis". "Miastenia" adalah bahasa Yunani untuk kelemahan otot dan "gravis" adalah bahasa Latin untuk "parah". (Deymeer, 2021)

MG disebabkan oleh produksi autoantibodi patogen yang berikatan dengan sambungan neuromuskular (NMJ), khususnya reseptor asetilkolinesterase (AChR). Sekitar 85% pasien MG memiliki antibodi terhadap AChR, 6% memiliki antibodi terhadap kinase spesifik otot (MuSK), dan 2% memiliki antibodi terhadap protein terkait reseptor lipoprotein densitas rendah (LRP4). MG yang tidak memiliki antibodi terhadap AChR dan MuSK disebut MG seronegatif. (Gilhus & Verschuuren, 2015)

MG memiliki kemiripan dengan penyakit autoimun lainnya. Penyebab paling umum adalah kelainan kekebalan yang didapat, namun bisa juga disebabkan oleh kelainan bawaan pada sambungan neuromuskular. Faktor genetik menjadi penyebab utama sedangkan faktor

pencentusya penyebabnya antara lain penyakit seperti infeksi, vaksinasi, operasi, dan obat-obatan. (Suresh & Asuncion, 2021)

Penyakit MG ditandai dengan kelemahan otot yang disebabkan oleh kerusakan transmisi neuromuskular. Gejala kelemahan otot ekstraokular biasanya terjadi pada sekitar dua pertiga pasien. Manifestasi pertama adalah kelemahan otot ekstraokular, yang kemudian berkembang menjadi kelemahan otot mata dan otot ekstremitas lainnya, sehingga mengakibatkan MG generalisata. Pada sekitar 10% pasien MG, gejalanya terbatas pada otot mata bagian luar, yang disebut MG okular. (Gutschmidt & Schoser, 2023)

PEMBAHASAN

MG adalah penyakit autoimun yang terbatas pada organ tertentu di mana autoantibodi menyerang reseptor asetilkolin nikotinat di sambungan neuromuskular (NMJ). Gangguan fungsi reseptor ini menyebabkan kerusakan pada transmisi neuromuskular, menyebabkan kelelahan dan peradangan otot rangka, serta produksi antibodi serum terhadap antigen otot. Kelelahan pada otot, seperti pada mata, tenggorokan, bola mata, dan otot ekstremitas lainnya, memburuk saat beraktivitas namun bisa membaik dengan istirahat. (Phillips & Vincent, 2016)

MG merupakan penyakit langka dengan insiden 5,3 per juta orang per tahun dan prevalensi 77,7 per juta orang per tahun. Prevalensi MG diperkirakan 1 dalam 200.000 orang pada tahun 1915 hingga 1934, namun setelah diperkenalkan, penyakit ini meningkat menjadi 1 dalam 20.000 orang, dengan prevalensi 150 hingga 200 orang per juta orang. (Dresser dkk, 2021)

Di Eropa, prevalensi MG ditemukan mencapai 30 per juta orang per tahun. Di Amerika Serikat, prevalensi MG adalah 20 per 100.000 penduduk, yang didominasi oleh wanita berusia kurang dari 40 tahun dan laki-laki di atas usia 50 tahun. Di negara-negara Barat, MG jarang terjadi pada anak-anak, namun di negara-negara Asia, sekitar 50% pasien MG berusia <15 tahun. (Suresh & Asuncion, 2021) Angka kejadian MG di Indonesia diperkirakan 1 dari 100.000 orang berdasarkan laporan RISKESDAS (Survei Kesehatan Dasar) tahun 2010. (Siswanto dkk, 2020)

Klasifikasi

MG dibagi menjadi dua tipe utama: MG okular dan MG generalisata, dan subtype MG dibedakan berdasarkan antibodi serum dan gambaran klinis. (Suresh & Asuncion, 2021). Sekitar 15 % dari seluruh pasien MG menderita MG Okular. (Behbehani, 2023). MG Generalisata dimulai dengan gejala pada mata dan secara bertahap menyebar ke kelompok otot lain. Daerah yang paling sering

terkena adalah otot wajah dan lengan atau kaki.

Subtipe MG menggambarkan berbagai karakteristik penyakit yang dikelompokkan berdasarkan usia timbulnya gejala, penyebab, keberadaan timoma, dan jenis antibodi yang ada. Berdasarkan Usia saat gejala dimulai MG dapat dibedakan menjadi MG awitan dini dimana gejala mulai muncul sebelum usia 50 tahun, MG onset lambat ketika gejala mulai muncul di atas 50 dan MG Juvenil yang terjadi pada anak-anak dan remaja. (Suresh & Asuncion, 2021)

Berdasarkan Penyebab, subtype MG dapat dibedakan menjadi MG autoimun, MG neonatal sementara yang hilang setelah beberapa minggu dan Sindrom miastenia kongenital dimulai pada masa bayi dan berlangsung seumur hidup karena faktor genetik.

Berdasarkan autoantibodi subtype MG dapat dibedakan menjadi MG dengan antibodi AChR, MG dengan antibodi anti-MuSK, MG dengan antibodi anti-LRP4 dan MG seronegatif. MG dengan antibodi MuSK terlihat dominan pada wanita, umumnya memiliki gambaran klinis atipikal seperti wajah selektif, bulbar, leher, dan kelemahan otot pernapasan serta atrofi otot yang nyata, kadang-kadang dengan otot mata yang relatif lemah. Pasien MG dengan Timoma hampir selalu memiliki antibodi AChR yang

terdeteksi dalam serum. (Gilhus & Verschuuren, 2015)

Patofisiologi

Patofisiologi MG melibatkan respon autoimun pada sambungan neuromuskular. Mayoritas pasien MG memiliki autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR), sedangkan pasien lainnya memiliki autoantibodi terhadap kinase spesifik otot (MuSK) dan protein terkait reseptor lipoprotein densitas rendah 4 (Lrp4). Mekanisme patofisiologi MG bergantung pada jenis antibodi yang ada.

Produksi autoantibodi diawali oleh Sel B naif perifer bertemu dengan antigen dan kemudian, dengan bantuan sel T di timus, menghasilkan sel B penghasil antibodi memori, yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma. Sel-sel ini dapat mengeluarkan antibodi AChR dan antibodi Anti-MuSK. Kedua autoantibodi bermigrasi ke sambungan neuromuskular dan dapat mengganggu transmisi neuromuskular, berikatan dengan AChR atau dengan mengikat MuSK dan mengganggu transmisi neuromuskular dengan memblokir interaksi antara LRP4 dan MuSK, yang penting untuk pengelompokan AChR. (Behbehani, 2023)

Antibodi AChR mengerahkan potensi patogeniknya melalui tiga mekanisme. Pertama, Antibodi AChR mengaktifkan kaskade komplemen, sehingga menyebabkan kerusakan pada membran postsinaptik.

Hilangnya struktur lokal yang khas menyebabkan berkurangnya efisiensi transmisi sinyal antara saraf dan otot. Kedua, antibodi AChR menghubungkan AChR secara silang sehingga menyebabkan AChR tersebut diinternalisasi dan dihancurkan melalui proses yang disebut modulasi antigen. Dampak dari modulasi antigen ini dapat mengurangi jumlah reseptor fungsional pada membran pascasinaps. Ketiga, antibodi yang berikatan di dekat tempat pengikatan ligan AChR diduga dapat langsung memblokir pengikatan dan aktivasi reseptor asetilkolin. (Lazaridis & Tzartos, 2020)

Pada patofisiologi yang diperantarai antibodi MuSK, Antibodi berikatan dengan kompleks protein Agrin-LRP4-MuSK di NMJ dan menghambat kompleks protein pascasinaps sehingga menyebabkan penurunan reseptor asetilkolin. Penurunan ini menyebabkan asetilkolin yang dilepaskan pada ujung saraf tidak mampu menghasilkan potensial postsinaptik yang diperlukan untuk menghasilkan potensial aksi di dalam otot sehingga menimbulkan gejala kelemahan otot. (Suresh & Asuncion, 2021; Verschuuren dkk, 2013)

Autoantibodi dan Pengujiannya

Tes serologis untuk mendeteksi autoantibodi penting dalam diagnosis MG. Patogenesis, gambaran klinis, dan respons pasien terhadap pengobatan MG bergantung

pada pola autoantibodi yang terdeteksi. Spesifisitas autoantibodi dapat dibandingkan dengan titer autoantibodi untuk membantu menentukan tingkat keparahan gejala. Spesifisitas antibodi AChR dan MuSK terhadap MG sangat tinggi, sehingga digunakan sebagai diagnosis dini bila dicurigai MG secara klinis. Berikut Autoantibodi yang ditemukan pada penderita MG dan deteksinya :

1. Antibodi Reseptor Asetilkolin (AChR-Ab)

Autoantibodi pada sebagian besar pasien MG ditujukan terhadap otot AChR yang terdiri dari lima subunit yang homolog dengan stoikiometri $\alpha 2 \beta \gamma \delta$ pada otot janin atau otot yang mengalami denervasi dan $\alpha 2 \beta \delta \epsilon$ pada otot dewasa.(Vrolix dkk, 2014) Setiap subunit memiliki domain ekstraseluler yang terdiri dari empat domain transmembran yang sangat terstruktur dan domain intraseluler yang terstruktur sebagian. Autoantibodi menargetkan domain ekstraseluler subunit AChR dan sangat heterogen, karena autoantibodi terhadap kelima subunit dapat ditemukan pada pasien yang sama, termasuk subunit AChR janin.(Lazaridis & Tzartos, 2020)

AChR-Ab positif pada 90% pasien MG generalisata dan 50 - 70% pasien MG okular. AChR-Ab sebagian besar merupakan subtype imunoglobulin IgG1 dan IgG3. AChR-Ab terlibat dalam aktivasi komplemen, yang

mengarah pada pembentukan kompleks serangan membran. Hal ini menyebabkan kerusakan pada NMJ berupa penyederhanaan lipatan sambungan pascasinaps, penghilangan AChR dari membran, dan ekspansi dari celah sinaptik. AChR-Ab menghambat transmisi neuromuskular melalui sejumlah mekanisme patogen, termasuk mengubah arsitektur jaringan dan/atau menyebabkan penurunan kepadatan fungsional AChR. (San & Jacob, 2023)

Tiga Antibodi terhadap AChR otot yang berbeda secara fungsional dapat diukur yaitu Anti-AChR ab Pengikat, Pengatur dan Penghambat.(Meriggioli & Sanders, 2012) Antibodi pengikat AChR yang berikatan dengan AChR mengaktifkan sistem komplemen, menyebabkan kerusakan lokal dan lisis sambungan neuromuskular, yang menyebabkan penghancuran protein terkait AChR dan AChR di pelat ujung. Sensitivitasnya adalah 88–93% untuk MG generalisata dan 50–71% untuk MG okular. (Lazaridis & Tzartos, 2020)

Antibodi Pengatur memodulasi subunit reseptor ikatan silang AChR, menyebabkan internalisasi dan degradasi reseptor dalam proses yang disebut modulasi antigen. Antibodi pengatur dikaitkan dengan peningkatan risiko timoma, dan sebagian besar pasien timoma memiliki antibodi pengatur.(Meriggioli & Sanders, 2012) 2-4% kasus MG negatif AChR Antibodi Pengikat

memiliki antibodi pengatur. Keberadaan antibodi ini dikaitkan dengan peningkatan risiko timoma. 73% pasien timoma dan MG memiliki antibodi pengatur.(Gilhus dkk, 2016)

Antibodi penghambat AChR secara fungsional menghambat pengikatan neurotransmitter asetilkolin ke reseptornya. Antibodi ini biasanya terjadi bersamaan dengan antibodi pengikat AChR dan lebih sering terjadi pada MG generalisata dibandingkan MG okular. Kurang dari 1% pasien MG memiliki antibodi penghambat tanpa antibodi pengikat atau pengatur yang terdeteksi, sehingga mengurangi kegunaan klinis dari tes ini.(Dresser dkk, 2021)

Metode yang paling banyak digunakan saat ini untuk mendeteksi AChR Abs adalah *Radio Immune Precipitation Assay* (RIPA). Prinsip pengujian ini didasarkan pada pelabelan tidak langsung AChR manusia dengan α -bungarotoxin, suatu antagonis yang sangat spesifik untuk AChR. Metode RIPA tetap menjadi standar emas untuk diagnosis MG selama bertahun-tahun karena spesifisitasnya sebesar 99% dan sensitivitas sekitar 85% untuk MG generalisata dan sekitar 50% untuk MG okular. Karena metode RIPA juga bersifat kuantitatif, maka nilai titer autoantibodi yang diperoleh berguna untuk memantau setiap pasien.

Selain RIPA, metode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) juga dapat

digunakan untuk pengukuran AChR Ab, namun tidak sesensitif RIPA.(Oger & Frykman, 2015)

Metode non-radioaktif lainnya adalah *Fluorescence Immunoenhanced Assay* (FIPA), yang memberi label antigen target secara fluoresensi. Metode ini telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas keseluruhan yang relatif baik, namun tidak sebaik RIPA. Meskipun metode FIPA menghindari risiko radiasi, namun pengerjaannya membutuhkan peralatan dan keahlian khusus. Hal ini membuat diagnosis rutin menjadi sangat sulit.(Yang dkk, 2011)

Metode baru yang juga digunakan untuk mendeteksi AChR Abs adalah *Cell-Based Assay* (CBA). Pengikatan autoantibodi dideteksi oleh antibodi sekunder berlabel fluoresensi menggunakan mikroskop. Sel ditransfeksikan dengan rapsyn agar terjadi pengelompokan reseptor di permukaan sel, sehingga antibodi yang terdeteksi hanya berikatan dengan AChR dengan kepadatan tinggi, seperti aktivasi AChR di NMJ.

Antibodi yang dideteksi oleh CBA terbukti termasuk dalam subkelas yang sama dengan antibodi yang dideteksi oleh RIPA. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CBA dapat mendeteksi antibodi AChR yang tidak terdeteksi oleh metode diagnostik tradisional.(Yan dkk, 2019) CBA juga memiliki keuntungan karena mampu membedakan antara antibodi yang ditujukan

terhadap bentuk reseptor pada janin atau orang dewasa.(Saxena dkk, 2017; Yang dkk, 2011) Kekurangannya metode CBA yakni tidak bersifat kuantitatif seperti RIPA sehingga tidak dapat memberikan titer yang terperinci untuk pemantauan penyakit, dan autoantibodi tidak dapat dideteksi dalam serum yang positif dengan titer RIPA yang sangat rendah.(Lazaridis & Tzartos, 2020)

2. Antibodi MuSK (Anti-MuSK)

MuSK adalah protein membran otot dengan domain ekstraseluler, domain heliks transmembran, dan domain sitoplasma dengan aktivitas tirosin kinase. Domain ekstraseluler berisi tiga wilayah mirip imunoglobulin dan domain kaya sistein, juga disebut domain mirip *Frizzled*.(Hubbard & Gnanasambandan, 2013) Anti-MuSK berikatan dengan wilayah mirip imunoglobulin di domain ekstraseluler MuSK. Anti-MuSK merupakan autoantibodi berupa protein yang diproduksi oleh sistem imun yang menyerang kinase spesifik otot. Kinase spesifik otot adalah protein yang ditemukan di persimpangan ujung saraf dan serat otot (NMJ).(Cao dkk, 2020)

Anti-MuSK diduga mengganggu transmisi sinyal antara saraf dan otot. Sekitar setengah dari pasien yang hasil tesnya negatif terhadap anti-AChR Ab mungkin juga dites positif untuk anti-MuSK Ab. Proporsi pasien MG yang antibodi AChR-nya negatif tetapi antibodi MuSK positif diperkirakan 6-50%.

Pasien positif cenderung mengalami kelemahan mata yang lebih parah, atrofi lidah dan wajah, serta penyakit leher, bahu, dan pernapasan. Antibodi MuSK termasuk dalam subkelas IgG4, tidak mengaktifkan komplemen, dan secara fungsional sebagian besar bersifat monovalen karena substitusinya Fab.(Koneczny, 2018)

Patogenesisnya diperkirakan disebabkan oleh penghambatan interaksi MuSK dengan kolagen Q atau LRP4 dengan mengikat domain mirip Ig pertama dari MuSK dan selanjutnya mengurangi pengelompokan AChR yang diinduksi agrin. Titer antibodi MuSK tampaknya berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit baik pada pasien individu maupun populasi.(Rivner dkk, 2018)

Pengukuran antibodi MuSK dapat dilakukan dengan menggunakan metode RIFA, ELISA, dan FIPA. Metode FIPA memungkinkan antibodi AChR dan MuSK diukur secara bersamaan dengan memberi label pada setiap antigen dengan pewarna fluoresen yang berbeda, sehingga berpotensi mengurangi biaya dan waktu diagnostik.(Yang dkk, 2011) Metode CBA juga dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan antibodi MuSK. Metode CBA dapat mendeteksi antibodi MuSK pada pasien SN-OMG, yang tidak umum dilakukan pada tes klasik. Selain itu, penggunaan CBA meningkatkan proporsi serum positif untuk

antibodi terhadap beberapa antigen, dengan positif antibodi AChR juga terjadi pada 0,5-12,5% pasien, yang positif antibodi MuSK.(Lazaridis & Tzartos, 2020; Tsonis dkk, 2015)

3. Antibodi LRP4

LRP4 adalah protein transmembran yang mengandung banyak domain lipoprotein densitas rendah dan berada di membran pascasinaps. LRP4 memainkan peran sentral dalam pengembangan dan pemeliharaan sinaptik. LRP4, bersama dengan Dok-7, berfungsi sebagai koreseptor agrin untuk aktivasi MuSK. (DePew & Mosca, 2021). Aktivasi penuh MuSK menyebabkan aktivasi Rapsyn, yang menginduksi pengelompokan AChR dengan mengikat perancah postsinaptik. Antibodi terhadap protein ini terdapat pada 9,2% MG seronegatif. (Cao dkk, 2020)

Autoantibodi LRP4 pada dasarnya adalah IgG1 dan penelitian menunjukkan bahwa autoantibodi tersebut bersifat pathogen dan terdeteksi pada beberapa pasien MG. Aktivasi komplemen juga berperan pada pasien MG, karena patogenisitas autoantibodi ini terletak pada penghambatan interaksi LRP4-agrin, yang dapat menyebabkan lisis myotube C2C12 yang dimediasi komplemen secara *in vitro*.(Shen dkk, 2013)

Antibodi LRP4 dapat dideteksi dengan ELISA, CBA, atau imunopresipitasi. Penelitian Li dkk (2019) pada masyarakat

Tiongkok menunjukkan bahwa meskipun antibodi LRP4 hanya ditemukan 1% hingga 2,9% pasien MG seronegatif dan 0,8% hingga 1,7% dari seluruh pasien MG, antibodi ini terbukti sangat terkait dengan penyakit MG okular.(Li dkk, 2019) Antibodi LRP4 juga terdapat di neuron motorik otak dan ditemukan pada 10-23% pasien dengan amyotrophic lateral sclerosis (ALS).(Tzartos dkk, 2014) Meskipun tes antibodi LRP4 tidak hanya spesifik untuk MG, tes ini dapat berguna dalam diagnosis MG dan gejala klinis pasien.(Lazaridis & Tzartos, 2020)

4. Antibodi Agrin

Agrin adalah proteoglikan yang digunakan oleh neuron motorik untuk mengontrol pembentukan dan pemeliharaan sambungan neuromuskular. Agrin mengikat LRP4 dan mengaktifkan MuSK. Jalur intraseluler berikutnya menyebabkan agregasi AChR di sambungan neuromuskular. Antibodi terhadap agrin terdeteksi dalam serum pasien MG pada kisaran 2-15% dengan ELISA atau CBA. Sebagian besar serum yang positif antibodi agrin juga positif terhadap antibodi AChR, MuSK, atau LRP4, namun ada pula yang seronegatif MG. Antibodi Agrin hanya spesifik untuk MG dan tidak ditemukan pada penyakit neurologis lain seperti multiple sclerosis, ALS, dan neuromyelitis optica. (Zhang dkk, 2014). Deteksi dini dapat membantu mengobati penyakit ini, karena

pasien dengan antibodi agrin memiliki gejala ringan hingga berat dan hanya memberikan respons sedang terhadap pengobatan. (Lazaridis & Tzartos, 2020) Meskipun antibodi agrin mampu menghambat aktivasi MuSK dengan mengelompokkan agrin dan AChR dalam penelitian *in vitro*, antibodi tersebut tampaknya bersifat patogen karena tikus yang diimunisasi dengan agrin saraf tetapi bukan agrin otot menyebabkan gejala mirip MG. (Zhang dkk, 2014)

5. Antibodi Titin

Titin adalah protein intraseluler berserat terbesar dengan berat molekul 3.000 hingga 4.200 kDa. Autoantibodi titin berikatan dengan domain spesifik 30 kDa, yang mewakili 1% massa titin. Domain yang dikenal sebagai MGT30 adalah fragmen titin rekombinan yang terletak di dekat persimpangan pita A/I (Suzuki dkk, 2011). Antibodi titin saat ini sebagian besar terdeteksi dalam diagnostik rutin menggunakan kit ELISA yang tersedia secara komersial yang berisi domain MGT30. Sebanyak 20–40% dari semua pasien yang positif antibodi AChR juga positif antibodi titin, dengan pola yang jelas terkait usia. Prevalensi MG awitan dini hanya 6%, namun meningkat menjadi 50-80% pada pasien MG awitan lambat selain timoma. (Lazaridis & Tzartos, 2020)

Pada pasien dengan awitan dini, antibodi titin merupakan indikator kuat

adanya timoma. Antibodi titin ditemukan pada 50-95% pasien awitan dini dengan timoma dan hanya pada sebagian pasien awitan dini tanpa timoma. Kehadiran antibodi titin dikaitkan dengan gejala yang lebih parah pada semua kelompok umur (Lazaridis & Tzartos, 2020). Selain ELISA, metode pemeriksaan yang digunakan untuk mendeteksi antibodi titin adalah metode RIPA. RIPA mendeteksi semua serum positif yang ditemukan oleh ELISA, juga antibodi titin pada 13,4% pasien MG seronegatif, 14,6% pasien dengan antibodi MuSK dan 16,4% pasien dengan antibodi LRP4. Menariknya, titer antibodi titin serum lebih tinggi dan juga positif untuk antibodi AChR (Stergiou dkk, 2016).

Antibodi titin rendah yang terlihat pada MG seronegatif tanpa adanya timoma menunjukkan temuan bahwa pasien tanpa antibodi AChR jauh lebih kecil kemungkinannya untuk berkembang menjadi timoma. Deteksi antibodi titin pada MG seronegative merupakan biomarker yang berharga dalam diagnosis MG dibandingkan prognosis penyakit yang lebih parah. (Lazaridis & Tzartos, 2020)

Baru-baru ini, metode sitometri CBA dikembangkan untuk mendeteksi antibodi titin. Hal ini didasarkan pada inkubasi sel HEK293 yang ditransfusikan titin secara stabil dengan sampel serum dan antibodi berlabel sekunder, dan analisis FACS

selanjutnya untuk mengukur hasilnya. Metode ini menunjukkan peningkatan sensitivitas antibodi titin dibandingkan dengan ELISA dalam skrining pasien MG dengan miositis atau miokarditis. (Kufukihara dkk, 2019)

6. Antibodi Terhadap Reseptor Ryanodine (RyR)

RyR adalah saluran kalsium yang terletak di membran retikulum sarkoplasma dan berpartisipasi dalam mekanisme kopling eksitasi-kontraksi dengan memediasi pelepasan Ca^{2+} dari sarcolemma ke sitoplasma. Ada dua bentuk RyR, kerangka (RyR1) dan jantung (RyR2). RyR merupakan protein yang mengandung 5035 asam amino dengan berat molekul 565 kD dan terdiri dari empat subunit homolog yang dapat membentuk tetramer dengan saluran pusat. (Lazaridis & Tzartos, 2020; Suzuki dkk, 2011)

Antibodi RyR dapat dideteksi dengan Western blot menggunakan retikulum sarkoplasma kasar atau dengan ELISA menggunakan protein fusi yang mengandung domain imunogenik primer RyR. Antibodi Anti-RyR pertama kali diidentifikasi oleh Mygland pada tahun 1992 dengan menggunakan Western blot terhadap protein retikulum sarkoplasma pada otot rangka kelinci. Beberapa epitop terminal N dan C dari urutan RyR1 telah diidentifikasi dan digunakan sebagai peptida antigenik dalam

ELISA. (Lazaridis & Tzartos, 2020; Suzuki dkk, 2011)

Meskipun RyR otot jantung dan rangka secara antigen berbeda, antibodi anti-RyR pada pasien MG bereaksi silang dengan kedua sub tipe reseptor. Kehadiran antibodi RyR pada pasien ditemukan berbeda antara subkelompok MG. Antibodi ini tidak ada pada MG awitan dini namun ditemukan pada 40% pasien MG awitan lambat dan 75% pasien MG dengan timoma. Kehadiran antibodi RyR berkorelasi dengan gejala penyakit yang lebih parah (Romi dkk, 2005)

7. Antibodi Kv1.4

Saluran K berpintu tegangan (VGKC) terdiri dari empat subunit α transmembran yang bergabung sebagai homo atau heterotetramer. Kv1.4 adalah subunit α dengan berat molekul 73 kD yang terletak terutama di otak, saraf tepi, serta otot rangka dan jantung. (Suzuki dkk, 2011) Kv1.4 diekspresikan terutama di neuron sistem saraf pusat yang berfungsi mengontrol pelepasan asetilkolin prasinaptik. Kv1.4 juga ditemukan di otot rangka dan jantung. Studi antibodi terhadap Kv1.4 pada populasi MG Jepang, mengungkapkan bahwa antibodi tersebut terdapat pada 11–18% pasien dan keberadaan antibodi tersebut berkorelasi dengan gejala yang parah, krisis miastenia, dan timoma. Selain itu, ditemukan bahwa 11-27% pasien MG Jepang yang positif antibodi Kv1.4 juga menderita atau diduga menderita miokarditis,

yang gejala klinisnya selalu didahului dengan deteksi antibodi Kv1.4, sementara 36-60% disajikan dengan temuan EKG abnormal. (Lazaridis & Tzartos, 2020)

Antibodi anti-Kv1.4 pertama kali ditemukan oleh Suzuki dkk tahun 2005 menggunakan metode imunopresipitasi protein dengan ekstrak seluler rhabdomyosarcoma (RD) berlabel S. Suzuki dkk tidak dapat mendeteksi antibodi anti-Kv1.4 dengan immunoblot atau ELISA menggunakan protein rekombinan Kv1.4. (Suzuki dkk, 2005) Temuan ini menunjukkan bahwa epitop konformasi mungkin diperlukan untuk mendeteksi antibodi anti-Kv1.4. (Suzuki dkk, 2011)

Keberadaan Kv1.4 dikaitkan dengan pasien MG awitan lambat pada wanita dengan gejala ringan. Di Jepang, antibodi Kv1.4 merupakan biomarker penting yang menunjukkan peningkatan risiko miokarditis atau disfungsi jantung di antara pasien MG (Suzuki dkk, 2005). Namun, pendeteksiannya dengan imunopresipitasi ekstrak sel berlabel

S oleh serum pasien diikuti dengan elektroforesis SDS-PAGE dinilai sulit. Penerapan CBA sitometri dapat menjadi alternatif yang berguna, karena baru-baru ini CBA telah berhasil digunakan untuk mendeteksi antibodi Kv1.4 dengan efisiensi serupa dengan RIPA. (Kufukihara dkk, 2019)

KESIMPULAN

Miastenia Gravis (MG) merupakan penyakit autoimun yang menyerang anak maupun orang dewasa yang ditandai dengan kelelahan pada otot dengan insidensi yang semakin meningkat dari tahun ketahun. Penyakit autoimun ini disebabkan adanya beberapa autoantibodi yang terbentuk di dalam tubuh penderita. Kebanyakan penderita MG disebabkan oleh autoantibodi AchR, MusK, LRP4 dan beberapa autontibodi lainnya juga ditemukan pada sebagian kecil penderita MG seperti antibodi agrin, titin, Ryr, dan Kv1.4. Autoantibodi tersebut dapat diperiksa dengan metode seperti ELISA, RIPA, FIFA, CBA dan Western Blot.

DAFTAR PUSTAKA

- Behbehani, R. (2023). Ocular Myasthenia Gravis: A Current Overview. *Eye Brain*, 15, 1-13. doi:10.2147/eb.s389629
- Cao, M., Koneczny, I., & Vincent, A. (2020). Myasthenia Gravis With Antibodies Against Muscle Specific Kinase: An Update on Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Front Mol Neurosci*, 13, 159. doi:10.3389/fnmol.2020.00159
- DePew, A. T., & Mosca, T. J. (2021). Conservation and Innovation: Versatile Roles for LRP4 in Nervous System Development. *J Dev Biol*, 9(1). doi:10.3390/jdb9010009
- Deymeer, F. (2021). History of Myasthenia Gravis Revisited. *Noro Psikiyatr Ars*, 58(2), 154-162. doi:10.29399/npa.27315
- Dresser, L., Wlodarski, R., Rezania, K., & Soliven, B. (2021). Myasthenia Gravis: Epidemiology,

- Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med*, 10(11). doi:10.3390/jcm10112235
- Gilhus, N. E., Skeie, G. O., Romi, F., Lazaridis, K., Zisimopoulou, P., & Tzartos, S. (2016). Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*, 12(5), 259-268. doi:10.1038/nrneurol.2016.44
- Gilhus, N. E., & Verschuuren, J. J. (2015). Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*, 14(10), 1023-1036. doi:10.1016/s1474-4422(15)00145-3
- Gutschmidt, K., & Schoser, B. (2023). Myasthenia gravis—Update. *Neurologie up2date*, 6(03), 277-297.
- Hubbard, S. R., & Gnanasambandan, K. (2013). Structure and activation of MuSK, a receptor tyrosine kinase central to neuromuscular junction formation. *Biochim Biophys Acta*, 1834(10), 2166-2169. doi:10.1016/j.bbapap.2013.02.034
- Koneczny, I. (2018). A New Classification System for IgG4 Autoantibodies. *Front Immunol*, 9, 97. doi:10.3389/fimmu.2018.00097
- Kufukihara, K., Watanabe, Y., Inagaki, T., Takamatsu, K., Nakane, S., Nakahara, J., . . . Suzuki, S. (2019). Cytometric cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis. *Sci Rep*, 9(1), 5284. doi:10.1038/s41598-019-41730-z
- Lazaridis, K., & Tzartos, S. J. (2020). Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management. *Front Neurol*, 11, 596981. doi:10.3389/fneur.2020.596981
- Li, M., Han, J., Zhang, Y., Lv, J., Zhang, J., Zhao, X., . . . Gao, F. (2019). Clinical analysis of Chinese anti-low-density-lipoprotein-receptor-associated protein 4 antibodies in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol*, 26(10), 1296-e1284. doi:10.1111/ene.13979
- Meriggioli, M. N., & Sanders, D. B. (2012). Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*, 8(5), 427-438. doi:10.1586/eci.12.34
- Oger, J., & Frykman, H. (2015). An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chim Acta*, 449, 43-48. doi:10.1016/j.cca.2015.07.030
- Phillips, W. D., & Vincent, A. (2016). Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res*, 5. doi:10.12688/f1000research.8206.1
- Rivner, M. H., Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., Barohn, R. J., & Mei, L. (2018). Muscle-Specific Tyrosine Kinase and Myasthenia Gravis Owing to Other Antibodies. *Neurol Clin*, 36(2), 293-310. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.004
- Romi, F., Skeie, G. O., Gilhus, N. E., & Aarli, J. A. (2005). Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol*, 62(3), 442-446. doi:10.1001/archneur.62.3.442
- San, P. P., & Jacob, S. (2023). Role of complement in myasthenia gravis. *Front Neurol*, 14, 1277596. doi:10.3389/fneur.2023.1277596
- Saxena, A., Stevens, J., Cetin, H., Koneczny, I., Webster, R., Lazaridis, K., . . . Martinez-Martinez, P. (2017). Characterization of an anti-fetal AChR monoclonal antibody isolated from a myasthenia gravis patient. *Sci Rep*, 7(1), 14426. doi:10.1038/s41598-017-14350-8
- Shen, C., Lu, Y., Zhang, B., Figueiredo, D., Bean, J., Jung, J., . . . Mei, L. (2013). Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest*, 123(12), 5190-5202. doi:10.1172/jci66039
- Siswanto, A. A. B., Kestriani, N. D., Zulfariansyah, A., Pradian, E., & Maskoen, T. T. (2020). Tatalaksana

- Intensive Care Unit Pasien Krisis Miastenia yang dipicu oleh Pneumonia Komunitas. *Majalah Anestesia & Critical Care*, 38(1), 24-36.
- Stergiou, C., Lazaridis, K., Zouvelou, V., Tzartos, J., Mantegazza, R., Antozzi, C., . . . Tzartos, S. J. (2016). Titin antibodies in "seronegative" myasthenia gravis--A new role for an old antigen. *J Neuroimmunol*, 292, 108-115.
doi:10.1016/j.jneuroim.2016.01.018
- Suresh, A. B., & Asuncion, R. (2021). *Myasthenia Gravis: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*
- Suzuki, S., Satoh, T., Yasuoka, H., Hamaguchi, Y., Tanaka, K., Kawakami, Y., . . . Kuwana, M. (2005). Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology*, 170(1-2), 141-149.
- Suzuki, S., Utsugisawa, K., Nagane, Y., & Suzuki, N. (2011). Three Types of Striational Antibodies in Myasthenia Gravis. *Autoimmune Dis*, 2011, 740583. doi:10.4061/2011/740583
- Tsonis, A. I., Zisimopoulou, P., Lazaridis, K., Tzartos, J., Matsigkou, E., Zouvelou, V., . . . Tzartos, S. J. (2015). MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay--A multinational study. *J Neuroimmunol*, 284, 10-17.
doi:10.1016/j.jneuroim.2015.04.015
- Tzartos, J. S., Zisimopoulou, P., Rentzos, M., Karandreas, N., Zouvelou, V., Evangelakou, P., . . . Tzartos, S. J. (2014). LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol*, 1(2), 80-87.
doi:10.1002/acn3.26
- Verschuuren, J. J., Huijbers, M. G., Plomp, J. J., Niks, E. H., Molenaar, P. C., Martinez-Martinez, P., . . . Losen, M. (2013). Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev*, 12(9), 918-923.
doi:10.1016/j.autrev.2013.03.001
- Vrolix, K., Fraussen, J., Losen, M., Stevens, J., Lazaridis, K., Molenaar, P. C., . . . Martinez-Martinez, P. (2014). Clonal heterogeneity of thymic B cells from early-onset myasthenia gravis patients with antibodies against the acetylcholine receptor. *J Autoimmun*, 52, 101-112.
doi:10.1016/j.jaut.2013.12.008
- Yan, C., Li, W., Song, J., Feng, X., Xi, J., Lu, J., . . . Zhao, C. (2019). Cell-Based Versus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Acetylcholine Receptor Antibodies in Chinese Juvenile Myasthenia Gravis. *Pediatr Neurol*, 98, 74-79.
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.016
- Yang, L., Maxwell, S., Leite, M. I., Waters, P., Clover, L., Fan, X., . . . Vincent, A. (2011). Non-radioactive serological diagnosis of myasthenia gravis and clinical features of patients from Tianjin, China. *J Neurol Sci*, 301(1-2), 71-76. doi:10.1016/j.jns.2010.10.023
- Zhang, B., Shen, C., Bealmear, B., Ragheb, S., Xiong, W. C., Lewis, R. A., . . . Mei, L. (2014). Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One*, 9(3), e91816.
doi:10.1371/journal.pone.0091816