

ARTIKEL



**GAMBARAN KARAKTERISTIK DAN KADAR SEL T REGULATOR
PASIEN MIASTENIA GRAVIS POLI RAWAT JALAN RSUP DR
KARIADI SEMARANG**

dr. William

22041320320007

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2024**

GAMBARAN KARAKTERISTIK DAN KADAR SEL T REGULATOR PASIEN MIASTENIA GRAVIS POLI RAWAT JALAN RSUP DR KARIADI SEMARANG

William¹, Elta Diah Pasmanasari², Dodik Tugasworo Pramukarso², Retnaningsih², Jimmy Eko Budi Hartono², Suryadi²

- 1 Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP dr.Kariadi Semarang
- 2 Staf Pengajar Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP dr. Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar belakang: Miastenia Gravis (MG) merupakan penyakit autoimun dengan kelemahan otot akibat gangguan pada *neuromuscular junction* (NMJ). Sel T Regulator (Treg) diperkirakan terlibat pada kondisi klinis MG yang mempengaruhi maturasi dan proliferasi sel B di mana kita ketahui bersama sel B merupakan penghasil antibodi di perifer.

Metode: Penelitian merupakan penelitian deskriptif dengan desain belah lintang/cross sectional. Sampel pasien MG di poli rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diminta untuk mengisi Google Form untuk data demografi pasien, kondisi klinis, dan riwayat terapi. Sampel serum diambil untuk mengukur kadar Treg

Hasil: Didapatkan 24 subjek dengan usia rata-rata $49 \pm 4,60$ tahun, jenis kelamin wanita (79,2%) sedangkan laki-laki (20,8%), onset rata-rata $5,09 \pm 4,60$ tahun, klinis pasien berdasarkan *MGFA-PIS/MG Composite Score* 12 (50%) pasien dengan *Minimal manifestations* 2, 11 (45,8%) pasien dengan *Minimal Manifestations* 3, dan 1 (4,2%) pasien dengan *Complete Stable Remission*. Didapatkan 6 (25%) pasien dengan timektomi, 10 (41,7%) pasien dengan plasmapheresis, 2 (8,3%) pasien dengan immunoglobulin, dan 12 (50%) pasien dengan penggunaan steroid, kadar sel Treg rata-rata $12,92 \pm 14,04$.

Kesimpulan: Mayoritas pasien adalah wanita dengan usia rata-rata 50 tahun dengan kondisi klinis sebagian besar *Minimal manifestations* 2. Adapun riwayat terapi sebagian besar dengan plasmapheresis, timektomi, dan steroid. Kadar Sel regulator didapatkan lebih rendah dibandingkan normal jika kita bandingkan dengan nilai normal pada penelitian yang lain

Kata Kunci: Miastenia Gravis, *Neuromuscular Junction*, *T regulator*, *MGFA-PIS/MG Composite Score*

CHARACTERISTIC DESCRIPTION AND LEVELS OF REGULATORY T CELLS IN MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS IN THE OUTPATIENT CLINIC OF DR KARIADI GENERAL HOSPITAL, SEMARANG

William¹, Elta Diah Pasmanasari², Dodik Tugasworo Pramukarso², Retnaningsih², Jimmy Eko Budi Hartono², Suryadi²

1. Neurology Resident, Faculty of Medicine, Diponegoro University / Dr.Kariadi Hospital, Semarang
2. Lecturer in Neurology, Faculty of Medicine, Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital, Semarang

ABSTRACT

Background: Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease with muscle weakness due to disorders of the neuromuscular junction (NMJ). Regulatory T cells (Treg) are thought to be involved in the clinical condition of MG that affect the maturation and proliferation of B cells while B cells are antibody producers in the periphery.

Methods: The study was a descriptive study with a cross-sectional design. The study sample was MG patients at the outpatient clinic of Dr. Kariadi General Hospital Semarang who met the inclusion and exclusion criteria asked to fill out a Google Form to collect patient demographic data, clinical conditions, and therapy history. Serum samples were taken to measure Treg.

Results: There were 24 subjects with an average age of 49 ± 4.60 years, female gender (79.2%) while male (20.8%), average onset 5.09 ± 4.60 years, patient clinical based on MGFA-PIS/MG Composite Score consisted of 12 (50%) patients with Minimal manifestations 2, 11 (45,8%) patients with Minimal Manifestations 3, and 1 (4,2%) patient with Complete Stable Remission. There were 6 (25%) patients with thymectomy, 10 (41,7%) patients with plasmapheresis, 2 (8,3%) patients with immunoglobulin, and 12 (50%) patients with steroid use, average Treg cell levels were 12.92 ± 14.04 .

Conclusion: The majority of patients were women with an average age of 50 years with clinical conditions mostly minimal manifestations 2. The history of therapy was mostly with plasmapheresis, thymectomy, and steroids. Regulatory cell levels were lower than normal compared with normal value from other research

Keywords: Myasthenia Gravis, Neuromuscular Junction, Regulatory T cells, *MGFA-PIS/MG Composite Score*

PENDAHULUAN

Miastenia Gravis (MG) merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan kelemahan otot akibat gangguan pada neuromuscular junction (NMJ).¹ Sebagian besar pasien dengan MG memiliki autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) dan sebagian kecil seropositif untuk antibodi Muscle-specific kinase (MuSK), low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (Lrp4) atau agrin. Sel T Regulator (Treg) diperkirakan terlibat pada kondisi klinis MG di mana Treg mempengaruhi maturasi dan proliferasi sel B (baik di intra-timus maupun perifer) sedangkan sel B adalah penghasil antibodi di perifer. Sehingga terdapat peran yang cukup signifikan pada sel Treg terhadap produksi autoantibodi pada penyakit MG^{2,3}

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain belah lintang/cross sectional. Pasien MG yang berobat di poli rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang. Persetujuan etik untuk penelitian ini diperoleh dari Komite Etik Penelitian Institusi, dan semua prosedur mengikuti prinsip-prinsip etika penelitian. Penelitian ini dilaksanakan antara Januari 2024 hingga Maret 2024 di Poliklinik rawat jalan Neurologi, RSUP dr. Kariadi Semarang. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diminta untuk mengisi Google Form untuk pengambilan data demografi pasien, kondisi klinis, dan riwayat terapi pasien. Kemudian sampel darah diambil untuk mengukur kadar Treg dan kadar Antibodi AChR. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 26. Persetujuan etik diberikan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan No. 194/EC/KEPK/FK-UNDIP/V/2024 Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

HASIL

Penelitian melibatkan 24 subjek pasien miastenia gravis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada penelitian ini, rata-rata usia subjek $49 \pm 4,60$ tahun, didapatkan lebih banyak pada jenis kelamin perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Berdasarkan onset Miastenia Gravis, paling banyak ditemukan dengan rata-rata onset $5,09 \pm 4,60$ tahun. Untuk klinis pasien berdasarkan Mg Composite Score, 12 pasien dengan Minimal manifestations 2, 11 pasien dengan Minimal Manifestations 3, dan 1 pasien dengan Complete Stable Remission. Pada Riwayat terapi pasien, didapatkan pasien dengan riwayat timektomi sebanyak 6 pasien, riwayat plasmapheresis sebanyak 10 pasien, riwayat immunoglobulin sebanyak 2 pasien, dan riwayat penggunaan steroid

sebanyak 12 pasien. (Tabel 1). Kadar Sel Treg rata-rata $12,92 \pm 14,04$ (%) dengan data minimal sebesar 7,3 % dan data maksimal 64,9%. Kadar antibodi AChR rata-rata $30,62 \pm 25,63$ dengan data minimal sebesar 3,7 dan data maksimal 132,4 (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik sampel terhadap kadar sel Treg dan antibodi AChR

Variabel	Frek.	%	Mean $\pm$ SD	Median (min – max)
Usia			$49,79 \pm 12,62$	49 (23 – 79)
Jenis kelamin				
Laki-laki	5	20,8		
Perempuan	19	79,2		
Onset (tahun)			$5,09 \pm 4,60$	4,58 (1 – 20)
MGFA-PIS/MG Composite Score				
MM-2	12	50,0		
MM-3	11	45,8		
CSR	1	4,2		
Timektomi				
(+)	6	25,0		
(–)	18	75,0		
Plasmafairesis				
(+)	10	41,7		
(–)	14	58,3		
Immunoglobulin				
(+)	2	8,3		
(–)	22	91,7		
Steroid				
(+)	12	50,0		
(–)	12	50,0		

Tabel 2. Kadar Treg dan antibodi AChR sampel penelitian

Variabel	Mean $\pm$ SD	Median (min – max)
Kadar Treg (%)	$12,92 \pm 14,04$	7,3 (2,6 – 64,9)
Kadar Antibodi AChR	$30,62 \pm 25,63$	22,15 (3,7 – 132,4)

DISKUSI

Telah dilakukan penelitian terhadap 24 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 2024 hingga Maret 2024. Pada studi ini didapatkan rata-rata usia pasien MG adalah 49.79 ± 12.62 tahun dengan dominansi jenis kelamin wanita (79.2%) berbanding jenis kelamin laki-laki (20.8%). Hal ini sesuai dengan studi epidemiologi dunia oleh Carr et al yang menunjukkan distribusi yang bimodal, pada wanita dengan puncak sekitar usia 30 dan 50 tahun dan pada laki-laki dengan angka tertinggi antara usia 60 dan 89

tahun.¹ Wanita lebih sering terkena sebelum usia 40, dengan rasio wanita banding pria 3:1 namun 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 3:2,11.²

Adapun riwayat terapi dan kondisi klinis pasien yang dinilai pada penelitian ini adalah riwayat timektomi, riwayat plasmapheresis, riwayat penggunaan immunoglobulin, riwayat penggunaan Steroid, dan grading klinis pasien post Intervensi yang dibagi menjadi Complete Stable Resolution, Minimal-Manifestations 2, serta Minimal Manifestations 3.

Pada evaluasi kondisi klinis pasien pasca Intervensi sebelumnya pada penelitian ini didapatkan 12 subjek dengan Minimal Manifestations 2, 11 subjek dengan Minimal Manifestations 3, dan 1 subjek dengan Complete Stable Resolution. Sebagian besar subjek pada penelitian ini berada dalam kondisi Minimal Manifestations 2 yang masih rutin konsumsi kolinesterase inhibitor dan Minimal Manifestations 3 yang masih mendapatkan kolinesterase dan imunosupresan/steroid. Pada penelitian terdapat 6 subjek (25%) dengan riwayat timektomi; 10 subjek (41.7%) dengan riwayat plasmapheresis, 2 subjek (8.3%) dengan riwayat immunoglobulin, 12 subjek (50%) dengan riwayat penggunaan steroid. Tampak pada penelitian ini pasien di RSDK lebih sering mendapatkan terapi dasar dengan steroid dan plasmapheresis, untuk tindakan Timektomi dilakukan pada pasien MG yang saat dirawat juga memiliki timoma sehingga dilakukan tindakan timektomi sedangkan untuk terapi immunoglobulin untuk pasien MG masih sangat jarang dilakukan pada pasien MG di RSDK. Hal ini kemungkinan karena mayoritas pasien MG yang masuk di RSDK adalah pasien dengan krisis MG sehingga kebanyakan pasien yang kemudian berobat rutin di RSDK memiliki riwayat terapi dasar dengan steroid dan plasmapheresis yang merupakan modalitas utama yang tersedia di RSDK. Pertimbangan untuk tindakan timektomi diberikan pada pasien dengan usia yang lebih muda dan kondisi klinis yang sudah stabil. Di mana timektomi juga termasuk dalam modalitas terapi dasar pada pasien Myasthenia Gravis. Pemberian modalitas terapi ini sesuai dengan Panduan Praktik Klinis yang berlaku di RSUP dr. Kariadi Semarang.³

Kadar sel T regulator pada pasien didapatkan rata sebesar $12,92 \pm 14,04$, hasil ini cukup rendah jika dibandingkan dengan kadar Treg normal yang didapatkan pada penelitian sebelumnya oleh Elta et al di mana kadar Treg normal yang didapatkan yaitu sebesar $15,8 \pm 1,6$.⁴ Dari penelitian-penelitian sebelumnya juga menunjukkan kadar sel Treg yang rendah didapatkan pada pasien dengan MG. Treg berperan sebagai regulator dalam sistem imun yang mengatur produksi banyak sitokin. Peran regulator melibatkan fungsi pengaturan aktivitas sel B. Fakta bahwa antibodi

diproduksi oleh sel B menunjukkan kadar sel Treg secara tidak langsung dapat mempengaruhi kadar antibodi. Perubahan interleukin pada MG mungkin secara langsung dipengaruhi oleh kecacatan sel T regulator karena sel T dapat mempengaruhi banyak sel imun dalam tubuh manusia.^{5,6} Kadar antibodi AChR pada pasien didapatkan rata-rata sebesar $30,62 \pm 25,63$. Kadar antibodi tidak menunjukkan adanya hubungan dengan derajat keparahan pasien. Pada penelitian tersebut juga didapatkan tidak ada hubungan antara seropositif anti-AChR dengan jenis kelamin, onset, klasifikasi MG dan tipe MG (okular atau generalisata bulbar). Tidak adanya faktor yang berhubungan terhadap seropositif anti-AChR menunjukkan bahwa produksi antibodi dipengaruhi faktor-faktor lain, diantaranya adalah faktor genetik. Keterlibatan genetik dan etnik sangat mungkin berhubungan dengan produksi antibodi yang berperan.^{7,8}

KESIMPULAN

Mayoritas pasien MG di poli rawat jalan RSUP dr Kariadi adalah wanita dengan usia rata-rata 50 tahun dengan kondisi klinis sebagian besar Minimal manifestations 2 dengan riwayat terapi sebagian besar dengan plasmaforesis, timektomi, dan steroid. Adapun kadar sel Treg yang didapatkan sebagian besar dengan kadar yang lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien yang sehat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan tim laboratorium atas dukungan dan kontribusinya terhadap penelitian ini.

REFERENSI

1. Carr, A.S., Cardwell, C.R., McCarron, P.O., McConville, J. A Systematic Review of Population Based Epidemiological Studies in Myasthenia Gravis. *Bmc Neurol.* 2010, 10, 46.
2. Fang, W., Li, Y., Mo, R., Wang, J., Qiu, L., Ou, C., Lin, Z., Huang, Z., Feng, H., He, X., et al. Hospital and Healthcare Insurance System Record–Based Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Southern and Northern China. *Neurol. Sci.* 2020, 41, 1211–1223
3. KSM Neurologi. Pedoman Praktik Klinis Myasthenia Gravis. RSUP dr Kariadi, 2020

4. Pasmanasari ED, Purwaningsih EH, Retnaningish, Purba JS, Oktaviana F. Injeksi Plasma dari Pasien Myasthenia Gravis dengan Kadar T-reg Rendah Menyebabkan Sindrom Myasthenic pada Tikus Swiss-Webster. *Indones Biomed J.* 2024; 16(4):292-396
5. Al-Bulushi A, Al Salmi I, Al Rahbi F, Al Farsi A and Hannawi S. The role of thymectomy in myasthenia gravis: A programmatic approach to thymectomy and perioperative management of myasthenia gravis. *Asian J Surg* 2021; 44: 819-828. 2021/02/14. DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.12.013.
6. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA and Miller JI. Predictors of Outcome in Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 197-202.
7. Abukhalil F, Mehta B, Saito E. Gender and ethnicity-based differences in clinical and laboratory features of myasthenia gravis. *Autoimmune Dis.* 2015;1-4
8. Deng H, Wang J, Kong X, Zhang H, Wang T, Tian W, dkk. Association of BAFF rs2893321 polymorphisms with myasthenia gravis susceptibility. *BMC Med Gen.* 2019;20:168