

Immunobiology and Molecular Approaches to Myasthenic Crisis in the Context of Tropical Biology

Nur Aulia Ahya Ningsih^{1*}, Muhammad Rifki¹, Nadine Aisyah Sultan Firdaus¹, Nindy Citra Latifa¹, Prima Belia Fathana²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Indonesia;

²Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Indonesia;

Article History

Received : September 16th, 2025

Revised : October 23th, 2025

Accepted : November 02th, 2025

*Corresponding Author:

Nur Aulia Ahya Ningsih,
Universitas Mataram, Kota
Mataram, Indonesia;

Email:

nurauliaahyaningsih@gmail.com

Abstract: Myasthenic crisis is a severe acute complication of myasthenia gravis (MG) characterized by respiratory and bulbar muscle insufficiency due to impaired neuromuscular transmission, with pathogenesis involving autoantibodies targeting acetylcholine receptors (AChR), muscle-specific kinase (MuSK), and low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) that disrupt the integrity of the neuromuscular junction. This review aims to examine the immunobiological mechanisms of myasthenic crisis and explore the potential of modern biotechnological therapies and tropical bioactive compounds as adaptive treatment strategies for tropical populations. A comprehensive literature review was conducted focusing on genetic factors, tropical environmental influences, and advancements in molecular therapies. Genetic factors, including HLA class II and non-HLA genes, interact with tropical environmental conditions such as endemic infections, high temperature, extreme humidity, air pollution, and vitamin D deficiency, potentially exacerbating immune dysregulation and increasing crisis risk. Modern molecular therapies, including rituximab (anti-CD20), eculizumab (anti-C5), and efgartigimod (FcRn inhibitor), have demonstrated efficacy in reducing pathogenic autoantibodies and improving neuromuscular function, while tropical bioactive compounds such as curcumin and andrographolide show potential as adjuvant immunomodulators. Integrating biotechnological approaches with tropical bioprospecting provides a more adaptive and sustainable therapeutic strategy aligned with the biological characteristics of tropical populations. It is recommended that further clinical studies evaluate the safety, optimal dosing, and long-term efficacy of combined biotechnological and bioactive therapies in these populations.

Keywords: Myasthenic crisis, myasthenia gravis, immunopatogenesis, biotechnology, tropical bioactive compounds, FcRn, eculizumab, rituximab.

Pendahuluan

Myasthenia gravis (MG) adalah penyakit autoimun yang menyerang sambungan neuromuskular, ditandai oleh kelemahan otot yang memburuk seiring aktivitas dan membaik setelah istirahat. Sebuah studi kohort terkini melaporkan bahwa sekitar 18,4% dari 1.149 pasien MG mengalami krisis miastenik dalam periode tindak lanjut, menggambarkan bahwa

komplikasi ini masih cukup sering dijumpai meskipun terapi imunomodulator telah berkembang (Harris *et al.*, 2022). Krisis miastenik merupakan bentuk kegawatan dari penyakit *myasthenia gravis* (MG) yang ditandai dengan insufisiensi otot pernapasan atau kebutuhan ventilasi mekanik akibat kegagalan transmisi neuromuskular (Wendell & Levine, 2011). Kondisi ini umumnya dipicu oleh pembentukan autoantibodi yang menarget

reseptor asetilkolin (*acetylcholine receptor* atau AChR) serta protein sinaptik penting seperti *muscle-specific kinase* (MuSK) dan *low-density lipoprotein receptor-related protein 4* (LRP4), yang mengganggu integritas dan fungsi kompleks sinaptik di sambungan neuromuskular (*neuromuscular junction*, NMJ) (Gilhus *et al.*, 2019).

Dalam konteks imunologi, patogenesis MG ditandai oleh aktivasi sel B yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan autoantibodi pada sub tipe AChR-MG maupun MuSK-MG. (Yi *et al.*, 2017). Sel *T follicular helper* (Tfh), berperan penting dalam memberikan sinyal bantuan (*T-cell help*) bagi maturasi sel B dan pembentukan respons humoral patologis (Yi *et al.*, 2017). Oleh karena itu, myasthenia gravis merupakan penyakit autoimun, termasuk peran penting sel B dan sel T, serta stres oksidatif pada neuromuscular junction (Kaminski *et al.*, 2024). Pemahaman mendalam mengenai interaksi ini sangat penting untuk mengembangkan strategi terapi baru yang lebih efektif.

Dalam konteks neuroimunologi, sistem imun adaptif berinteraksi secara kompleks dengan sistem saraf perifer (Wu *et al.*, 2020). Penelitian menunjukkan bahwa *cross-talk* antara sel imun (sel B, sel T, dan mediator sitokin) dengan komponen sistem saraf perifer berperan penting dalam mempertahankan homeostasis sinaptik (Wu *et al.*, 2020).

Data epidemiologi menunjukkan prevalensi *myasthenia gravis* secara global memiliki rata-rata sekitar 173 per juta penduduk (95% CI: 129.7–215.5) dan insiden rata-rata sekitar 15.7 juta/tahun (Sciancalepore *et al.*, 2025). Sekitar 15-20% pasien MG mengalami krisis miastenik sedikitnya satu kali dalam hidupnya, menjadikannya salah satu penyebab utama morbiditas pada penyakit ini (Claytor *et al.*, 2023). Penelitian yang dilakukan oleh Muck *et al.*, pada tahun 2024 menunjukkan bahwa pasien yang pernah mengalami krisis miastenik memiliki hasil klinis yang lebih buruk dalam jangka panjang dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami krisis meskipun telah menerima eskalasi terapi imunomodulator. Faktor pencetus umum meliputi infeksi, stres metabolik, dan kelemahan otot bulbar atau respirasi, sementara peran obat penghambat

transmisi neuromuskular seperti aminoglikosida dan β -blocker masih dianggap potensial berdasarkan mekanisme farmakologis, meskipun bukti kuantitatifnya dalam literatur masih terbatas (Gilhus *et al.*, 2019).

Studi asosiasi genom skala besar pada myasthenia gravis mengidentifikasi locus genetik risiko, termasuk HLA kelas II dan gen non-HLA seperti *TNFRSF11A*, yang berperan dalam predisposisi genetik terhadap penyakit ini (Chia *et al.*, 2022). Variasi genetik pada *HLA-DRB1* dan *CTLA4* juga berkontribusi terhadap regulasi abnormal pada sistem imun adaptif, sebagaimana diungkapkan melalui analisis genetika populasi (Chia *et al.*, 2022). Asosiasi genetik ini menjelaskan mengapa beberapa individu menunjukkan respons imun yang lebih kuat terhadap antigen neuromuskular seperti AChR dan MuSK, yang berpotensi meningkatkan risiko terjadinya krisis miastenik (Dresser *et al.*, 2021).

Selain faktor genetik, variabel lingkungan juga terbukti memodulasi perjalanan penyakit MG (Wang *et al.*, 2024). Studi kohort di Tiongkok menunjukkan bahwa lintang geografis dan tingkat pendapatan wilayah berhubungan dengan risiko peningkatan generalisasi MG dari bentuk okular ke bentuk generalisata, menunjukkan bahwa faktor lingkungan dan sosial dapat memengaruhi progresi klinis penyakit (Wang *et al.*, 2024).

Dengan demikian, kajian mengenai krisis miastenik dalam perspektif biologi tropis tidak hanya penting untuk memahami patogenesis imunologis dan molekuler penyakit, tetapi juga untuk mengembangkan strategi terapi yang disesuaikan dengan kondisi biologis populasi tropis. Nilai kebaruan penelitian ini terletak pada analisis integratif antara mekanisme imunobiologis dan pengaruh faktor lingkungan tropis terhadap terjadinya krisis miastenik. Pendekatan ini diharapkan menjadi dasar dalam pengembangan terapi molekuler dan bioteknologi tropis yang lebih adaptif terhadap karakteristik biologis populasi di wilayah tropis.

Bahan dan Metode

Karya ilmiah ini disusun menggunakan metode tinjauan pustaka (*literature review*)

dengan pendekatan deskriptif-kualitatif. Sumber data diperoleh dari artikel ilmiah yang terindeks dalam basis data PubMed, Scopus, dan Google Scholar selama periode 2011-2025. Kriteria inklusi mencakup publikasi yang membahas mekanisme imunopatogenesis *myasthenia gravis* dan krisis miastenik, faktor lingkungan tropis yang memengaruhi respons imun, serta inovasi terapi molekuler dan bioteknologi tropis. Seleksi literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*myasthenic crisis*”, “*myasthenia gravis*”, “*immunopathogenesis*”, “*biotechnology*”, “*tropical bioactive compounds*”, “*FcRn*”, “*eculizumab*”, “*rituximab*”. Analisis dilakukan secara tematik dengan cara mengidentifikasi, menyeleksi, dan mengkategorikan temuan literatur berdasarkan tema-tema utama seperti mekanisme autoimun pada MG, aktivasi komplemen, pengaruh faktor genetik dan lingkungan tropis, serta potensi strategi terapi molekuler adaptif.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Krisis miastenik merupakan komplikasi akut paling berat dari penyakit autoimun *myasthenia gravis* (MG), yang ditandai dengan kelemahan otot pernapasan dan otot bulbar hingga menyebabkan gagal napas yang memerlukan intervensi ventilasi mekanik segera (Claytor *et al.*, 2023). Secara biologis, kondisi ini disebabkan oleh autoantibodi yang menarget reseptor asetilkolin (AChR) maupun protein sinaptik seperti MuSK dan LRP4, yang mengganggu pembentukan dan pemeliharaan kluster AChR serta stabilitas sambungan neuromuskular (NMJ) (Gilhus *et al.*, 2019). Krisis ini sering kali dipicu oleh kondisi medis interkuren seperti infeksi atau stres fisiologis yang menyebabkan dekompensasi mendadak dalam transmisi neuromuskular dan homeostasis imun (Nelke *et al.*, 2022).

Epidemiologi

Secara global, insidensi *myasthenic crisis* dilaporkan terjadi pada sekitar 15-20% pasien *myasthenia gravis* (MG) sepanjang perjalanan penyakit (Neuman *et al.*, 2020). Faktor pencetus yang paling umum adalah infeksi saluran napas dan penyakit interkuren, seperti pneumonia dan infeksi virus termasuk COVID-19, yang

dapat memperburuk transmisi neuromuskular dan memicu krisis (Nelke *et al.*, 2022).

Dalam konteks wilayah tropis, paparan lingkungan seperti tingginya angka infeksi endemik, suhu dan kelembapan yang ekstrem, serta ketidakseimbangan nutrisi imunomodulator seperti defisiensi vitamin D dapat memengaruhi aktivitas imun dan berpotensi meningkatkan risiko eksaserbasi penyakit autoimun (Fan *et al.*, 2023). Namun, hubungan kausal langsung antara faktor-faktor tersebut dan terjadinya krisis miastenik masih memerlukan bukti empiris yang lebih kuat (Fan *et al.*, 2023). Kemajuan dalam perawatan intensif dan terapi imunomodulator telah menurunkan angka mortalitas krisis di negara maju hingga di bawah 5%, meskipun hasil klinis tetap sangat dipengaruhi oleh usia, komorbiditas, dan kesiapan sistem Kesehatan (Claytor *et al.*, 2023). Di wilayah tropis, prognosis pasien masih sangat bergantung pada kemampuan deteksi dini dan ketersediaan fasilitas perawatan intensif (Tsai *et al.*, 2024).

Patogenesis Biologis Krisis Miastenik

Krisis miastenik merupakan bentuk eksaserbasi akut dan berat dari gangguan transmisi neuromuskular pada *myasthenia gravis* (MG), yang terjadi ketika kelemahan otot menjadi cukup berat sehingga fungsi pernapasan atau bulbar terancam (Wendell & Levine, 2011). Pada tingkat molekuler, MG disebabkan oleh autoantibodi yang menargetkan komponen postsinaptik pada sambungan neuromuskular (*neuromuscular junction*, NMJ), terutama reseptor asetilkolin (*acetylcholine receptor*, AChR), serta antigen lain seperti *muscle-specific kinase* (MuSK) dan *low-density lipoprotein receptor-related protein 4* (LRP4) (Gilhus *et al.*, 2019). Interaksi antibodi dengan antigen tersebut mengganggu jumlah maupun fungsi kompleks AChR, yang pada akhirnya melemahkan transmisi neuromuskular (Gilhus *et al.*, 2019).

Autoantibodi terhadap AChR, terutama dari subkelas IgG1 dan IgG3, menimbulkan efek patogenik melalui beberapa mekanisme utama: (1) menghambat ikatan asetilkolin ke reseptor, (2) memicu internalisasi dan degradasi kluster AChR, serta (3) mengaktifkan sistem komplemen yang membentuk *membrane attack complex* (MAC), menyebabkan kerusakan struktural pada membran postsinaptik (Howard *et al.*, 2017). Aktivasi komplemen ini terbukti

penting, khususnya pada AChR-positif MG, di mana penghambatan komplemen menggunakan *eculizumab* terbukti memberikan manfaat klinis signifikan pada pasien (Albazali *et al.*, 2020).

Produksi antibodi patogenik tersebut melibatkan interaksi kompleks antara sel B dan sel T helper (Huan *et al.*, 2021). Subset *T follicular helper* (Tfh) berperan penting dalam diferensiasi sel plasma penghasil autoantibodi, sementara disfungsi *sel T regulator* (Treg) menyebabkan kegagalan mekanisme toleransi imun (Huan *et al.*, 2021). Sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IFN- γ berkontribusi terhadap amplifikasi respon imun di NMJ dan memperberat proses inflamasi lokal (Uzawa, 2021).

Secara genetik, predisposisi terhadap MG dipengaruhi oleh kombinasi faktor herediter. Studi *genome-wide association* (GWAS) dan meta-analisis terbaru menunjukkan keterlibatan beberapa locus risiko termasuk HLA kelas II dan gen non-HLA seperti *TNFRSF11A*, *CTLA-4*, dan *PTPN22*, yang membentuk dasar poligenik terhadap kerentanan autoimun (Chia *et al.*, 2022). Variasi genetik tersebut memodulasi aktivasi sel T dan B, meningkatkan risiko hilangnya toleransi imun terhadap antigen neuromuskular (Braun *et al.*, 2024).

Infeksi juga berperan sebagai faktor pemicu eksaserbasi dan kemungkinan inisiasi autoimunitas melalui mekanisme *molecular mimicry* serta aktivasi inflamasi sistemik (Leopardi *et al.*, 2021). Beberapa patogen seperti *Mycoplasma pneumoniae* dilaporkan dapat menimbulkan antibodi silang terhadap reseptor neuromuskular, meskipun bukti kausalitas spesifik masih belum konklusif di tingkat populasi (Chen *et al.*, 2021).

Selain itu, stres oksidatif turut memperburuk proses patologi MG (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2017). Penelitian menunjukkan adanya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan modifikasi oksidatif protein serum pada pasien MG, yang dapat menunjukkan stres oksidatif sistemik dalam patogenesis penyakit (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2017). Namun, hubungan langsung antara faktor lingkungan tropis dan peningkatan ROS masih dalam tahap penelitian lebih lanjut.

Faktor lingkungan di daerah tropis seperti tingginya paparan infeksi endemik, suhu dan kelembapan ekstrem, polusi udara, serta

defisiensi vitamin D berpotensi mengganggu keseimbangan sistem imun tubuh. (Fan *et al.*, 2023). Vitamin D berperan sebagai imunomodulator yang menekan aktivasi sel T proinflamasi dan meningkatkan fungsi sel T regulator, kekurangannya dikaitkan dengan peningkatan risiko MG dan eksaserbasi klinis (Fan *et al.*, 2023).

Dengan demikian, patogenesis biologis krisis miastenik mencerminkan interaksi kompleks antara mekanisme imun humoral (autoantibodi dan aktivasi komplemen), disregulasi sel T/B, predisposisi genetik, serta pengaruh faktor lingkungan dan infeksi (Gilhus *et al.*, 2019). Pemahaman yang mendalam mengenai interaksi mekanisme tersebut menjadi dasar penting bagi pengembangan strategi pencegahan dan terapi yang lebih efektif, termasuk adaptasi terhadap kondisi lingkungan spesifik seperti pada populasi tropis (Gilhus *et al.*, 2019).

Faktor Tropis dalam Patogenesis

Faktor lingkungan dan infeksi berperan dalam membentuk dinamika imunologi yang memengaruhi kerentanan terhadap berbagai penyakit autoimun, termasuk krisis miastenik (Gilhus *et al.*, 2019; Leopardi *et al.*, 2021). Infeksi kronis oleh mikroorganisme seperti bakteri, virus, dan parasit dapat memicu aktivasi imun persisten, yang berpotensi menyebabkan hiperaktivitas sel T dan sel B serta pembentukan autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) maupun antigen lain di sambungan neuromuskular (Gilhus *et al.*, 2019).

Selain itu, stres oksidatif turut berperan dalam memperburuk proses patologi *myasthenia gravis* (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2017). Penelitian menunjukkan adanya peningkatan radikal bebas (*reactive oxygen species*/ROS) dan modifikasi oksidatif protein serum pada pasien MG, yang berpotensi merusak struktur sel dan memengaruhi fungsi neuromuskular (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2017).

Dari aspek imunogenetik, variasi genetik, termasuk ekspresi gen HLA (Human Leukocyte Antigen) berkontribusi terhadap perbedaan respons imun terhadap antigen dan kerentanan terhadap penyakit autoimun seperti *myasthenia gravis* (Gilhus *et al.*, 2019). Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi antara tekanan infeksi kronis dan predisposisi genetik dapat memperkuat

patogenesis krisis miastenik di daerah tropis (Gilhus *et al.*, 2019).

Faktor nutrisi juga berperan dalam regulasi imun (Fan *et al.*, 2023). Meskipun wilayah tropis mendapatkan paparan sinar matahari tinggi sepanjang tahun, gaya hidup urban dan pola makan tertentu dapat menyebabkan defisiensi vitamin D (Fan *et al.*, 2023). Vitamin D berfungsi menjaga keseimbangan sistem imun dengan mengatur diferensiasi sel T regulator (T-reg) serta menekan aktivasi sel T efektor berlebihan. Kekurangan vitamin D terbukti berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit autoimun, termasuk *myasthenia gravis* (Fan *et al.*, 2023).

Infeksi endemik seperti *Mycoplasma pneumoniae* dapat menstimulasi sistem imun dan memicu respons inflamasi, termasuk aktivasi antibodi dan sel imun, yang berperan dalam mekanisme patogenik penyakit autoimun (Hu *et al.*, 2022). Selain itu, bukti keberadaan *Epstein-Barr Virus* (EBV) pada jaringan timus pasien MG mengindikasikan bahwa infeksi virus ini dapat mengaktifkan B-cell intratimik dan berkontribusi pada pembentukan antibodi autoimun (Calvacante *et al.*, 2017). Dengan demikian, stres oksidatif dan predisposisi genetik, membentuk lanskap biologis yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap krisis miastenik, meskipun spesifik faktor lingkungan tropis dan infeksi kronis masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Pendekatan Bioteknologi dan Terapi Molekuler

Kemajuan bioteknologi telah membuka peluang besar bagi pengembangan terapi yang menargetkan mekanisme imunopatogenik pada *myasthenia gravis* (MG) dan krisis miastenik, dari terapi simptomatik menuju intervensi molekuler yang menargetkan mekanisme imunopatogenik spesifik (Howard *et al.*, 2017). Terapi berbasis antibodi monoklonal seperti *rituximab* (anti-CD20) bekerja dengan mengeliminasi sel B yang memproduksi antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) (Tandan *et al.*, 2017). Terapi ini menunjukkan efektivitas yang signifikan pada pasien refrakter, khususnya pada subkelompok dengan antibodi anti-MuSK berdasarkan berbagai studi retrospektif dan laporan kasus (Co & Damian, 2025).

Selain itu, menekan aktivasi komplemen menjadi strategi molekuler yang penting dalam penatalaksanaan penyakit MG tipe AChR-positif refrakter (Howard *et al.*, 2017). *Eculizumab*, antibodi monoklonal anti-C5, mencegah pembentukan *membrane attack complex* dengan menghambat aktivasi komplemen terminal (Howard *et al.*, 2017). Hasil uji klinis fase III (REGAIN) dan penelitian lanjutan menunjukkan bahwa terapi ini meningkatkan fungsi neuromuskular dan menurunkan risiko kekambuhan krisis (Zhou *et al.*, 2024).

Pendekatan baru lain melibatkan penghambatan reseptor neonatal Fc (FcRn) untuk menurunkan kadar immunoglobulin G (IgG) patogenik secara selektif (Nomura *et al.*, 2024). *Efgartigimod*, suatu fragmen antibodi rekombinan, telah menunjukkan perbaikan gejala signifikan dan keamanan yang baik pada uji klinis fase III (ADAPT) serta studi lanjutan di populasi MG refrakter (Nomura *et al.*, 2024). Pendekatan ini dianggap lebih aman dibandingkan imunosupresan konvensional karena tidak menekan seluruh sistem imun (Nomura *et al.*, 2024).

Dalam konteks biologi tropis, pendekatan molekuler modern ini dapat diintegrasikan dengan potensi sumber daya hayati tropis (Peng *et al.*, 2021). Keanekaragaman hayati tropis menyediakan berbagai senyawa bioaktif dengan efek imunomodulator dan antiinflamasi yang potensial untuk terapi modern (Peng *et al.*, 2021). *Kurkumin* dari *Curcuma longa* (kunyit) misalnya, menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α melalui penghambatan jalur NF- κ B, serta bertindak sebagai antioksidan kuat yang melindungi jaringan saraf dari stres oksidatif (Peng *et al.*, 2021). *Andrographolide* dari *Andrographis paniculata* juga terbukti mengatur keseimbangan antara sel T helper tipe 1 dan tipe 2 serta menekan produksi antibodi patogenik dalam proses autoimunitas (Li *et al.*, 2022).

Integrasi antara pendekatan bioteknologi molekuler dan bioprospeksi sumber daya hayati tropis memiliki nilai strategis ganda (Cutolo *et al.*, 2024). Pendekatan ini tidak hanya mendukung penemuan kandidat obat baru yang sesuai dengan konteks biologis dan genetik populasi tropis, tetapi juga berpotensi menghasilkan alternatif terapi yang lebih terjangkau dan berkelanjutan (Cutolo *et al.*,

2024). Penerapannya memerlukan kolaborasi lintas disiplin, mulai dari riset bioprospeksi terstandar, analisis mekanistik, hingga uji klinis bertahap, serta memperhatikan aspek etika, konservasi, dan aksesibilitas global terhadap obat (Cutolo *et al.*, 2024).

Kesimpulan

Krisis miastenik merupakan hasil interaksi kompleks antara autoimunitas humoral, disregulasi sel T/B, predisposisi genetik, dan faktor lingkungan tropis seperti infeksi endemik, polusi, suhu ekstrem, dan defisiensi vitamin D. Terapi molekuler berbasis bioteknologi termasuk rituximab, eculizumab, dan efgartigimod telah menunjukkan efektivitas dalam menurunkan autoantibodi patogenik secara selektif dan meningkatkan fungsi neuromuskular pasien refrakter. Pendekatan komplementer dengan senyawa bioaktif tropis seperti kurkumin dan adrographolide memiliki potensi sebagai imunomodulator adjuvan. Integrasi antara bioteknologi modern dan bioprospeksi sumber daya hayati tropis memungkinkan pengembangan terapi yang lebih adaptif terhadap kondisi biologis, genetik, dan lingkungan khas tropis, sekaligus membuka peluang alternatif terapi yang terjangkau dan berkelanjutan. Pendekatan ini menekankan pentingnya strategi penelitian lintas disiplin yang menggabungkan imunobiologi, genetika, dan konteks ekologis tropis dalam pengelolaan krisis miastenik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi selama proses penyusunan artikel ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada para peneliti yang hasil penelitiannya menjadi rujukan dalam artikel ini.

Referensi

Adamczyk-Sowa, M., Bieszczad-Bedrejcuk, E., Galiniak, S., Rozmiłowska, I., Czyżewski, D., Bartosz, G., & Sadowska-Bartos, I. (2017). Oxidative modifications of blood serum proteins in myasthenia gravis. *Neuroscience*, 305, 145–153.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.032>

Albazli, K., Kaminski, H. J., & Howard, J. F. Jr. (2020). Complement inhibitor therapy for myasthenia gravis. *Frontiers in Immunology*, 11, 917. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00917>

Braun, M., et al. (2024). Genome-wide meta-analysis of myasthenia gravis uncovers new loci and provides insights into polygenic prediction. *Nature Communications*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53595-6>

Chen, K., Wei, J. C.-C., Yip, H.-T., Chou, M.-C., & Chang, R. (2021). Absence of association between previous *Mycoplasma pneumoniae* infection and subsequent myasthenia gravis: A nationwide population-based matched cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7677. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147677>

Chia, R., Saez-Atienzar, S., Murphy, N., et al. (2022). Identification of genetic risk loci and prioritization of genes and pathways for myasthenia gravis: A genome-wide association study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(5), e2108672119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2108672119>

Claytor, B., Cho, S.M. & Li, Y. (2023). Myasthenic crisis. *Muscle & Nerve*, 68(1): 8–19. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.27832>

Co, A. P. C., & Damian, L. F. (2025). *Clinical outcomes of rituximab infusion among refractory myasthenia gravis patients in the Philippines: A 10-year retrospective study*. *Cureus*, 17(1), e77888. <https://doi.org/10.7759/cureus.77888>

Cutolo, E. A., Campitiello, R., Caferrri, R., Pagliuca, V. F., Li, J., Agathos, S. N., & Cutolo, M. (2024). Immunomodulatory compounds from the sea: From the origins to a modern marine pharmacopoeia. *Marine Drugs*, 22(7), 304.

- <https://doi.org/10.3390/md22070304>
- Dresser, L., Wlodarski, R., Rezaia, K., & Soliven, B. (2021). Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
- Fan, Y., Huang, H., Chen, X., Chen, Y., Zeng, X., Lin, F., & Chen, X. (2023). Causal effect of vitamin D on myasthenia gravis: A two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1171830. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1171830>
- Gilhus, N. E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M., & Verschuuren, J. J. G. M. (2019). Myasthenia gravis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
- Harris, L., Graham, S., MacLachlan, S., Exuzides, A., & Jacob, S. (2022). A retrospective longitudinal cohort study of the clinical burden in myasthenia gravis. *BMC Neurology*, 22, 172. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02692-4>
- Howard, J. F., Jr., Utsugisawa, K., Benatar, M., Murai, H., Barohn, R. J., Illa, I., ... & REGAIN Study Group. (2017). Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *The Lancet Neurology*, 16(12), 976–986. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-1)
- Hu, J., Ye, Y., Chen, X., Xiong, L., Xie, W., & Liu, P. (2022). Insight into the pathogenic mechanism of *Mycoplasma pneumoniae*. *Current Microbiology*, 80(1), 14. <https://doi.org/10.1007/s00284-022-03103-0>
- Huan, X., Luo, S., Zhong, H., Zheng, X., Song, J., Zhou, L., Lu, J., Wang, Y., Xu, Y., Xi, J., Zou, Z., Chen, S., & Zhao, C. (2021). In-depth peripheral CD4⁺ T profile correlates with myasthenic crisis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(4), 749–762. <https://doi.org/10.1002/acn3.51312>
- Kaminski, H. J., Sikorski, P., Coronel, S. I., & Kusner, L. L. (2024). Myasthenia gravis: The future is here. *Journal of Clinical Investigation*, 134(12), e179742. <https://doi.org/10.1172/JCI179742>
- Leopardi, V., Chang, Y.-M., Pham, A., Luo, J., & Garden, O. A. (2021). A systematic review of the potential implication of infectious agents in myasthenia gravis. *Frontiers in Neurology*, 12, 618021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.618021>
- Li, X., Yuan, W., Wu, J., Zhen, J., Sun, Q., & Yu, M. (2022). *Andrographolide, a natural anti-inflammatory agent: An update*. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 920435. <https://doi.org/10.3390/md22070304>
- Mück, A., Pfeuffer, S., Mir, L., et al. (2024). Myasthenic crises are associated with negative long-term outcomes in myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 271, 5650–5655. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12478-y>
- Nelke, C., Stascheit, F., & Ruck, T. (2022). Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *Journal of Neuroinflammation*, 19, 89. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02459-0>
- Neumann, B., Angstwurm, K., Margenthaler, P., Dohmen, C., Hufschmidt, A., Gunther, A., Schneider, H., & Fink, G.R. (2020). Myasthenia crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*, 94(3): e299-e313. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008688>
- Nomura, T., Imamura, M., Imura, M., Mizutani, H., & Ueda, M. (2024). *Efgartigimod treatment for generalized myasthenia gravis: A single-center case series of 16 patients*. *Frontiers in Neurology*, 15, 1472845. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1472845>

- Peng, Y., Ao, M., Dong, B., Jiang, Y., Yu, L., Chen, Z., Hu, C., & Xu, R. (2021). Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 4503–4525.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S327378>
- Sciancalepore, F., Sciancalepore, F., Lombardi, N., Valdiserra, G., Bonaso, M., Cappello, E., Hyeraci, G., Crescioli, G., Celani, M. G., Cantisani, T. A., Brunori, P., Vecchi, S., Bacigalupo, I., Locuratolo, N., Lacorte, E., Vanacore, N., & Kirchmayer, U. (2025). Prevalence, Incidence, and Mortality of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 59(5), 579–592.
<https://doi.org/10.1159/000539577>
- Tandan, R., Hehir, M. K., Waheed, W., & Howard, D. B. (2017). Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle & Nerve*, 56(2), 185–196.
<https://doi.org/10.1002/mus.25597>
- Tsai, N. W., et al. (2024). Epidemiology, patient characteristics, and treatment patterns of myasthenia gravis: Real-world evidence. *Journal of Clinical Neurology/Medicine*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11136923/>
- Uzawa, A., Kuwabara, S., Suzuki, S., Imai, T., Murai, H., Ozawa, Y., Yasuda, M., Nagane, Y., & Utsugisawa, K. (2021). Roles of cytokines and T cells in the pathogenesis of myasthenia gravis. *Clinical and Experimental Immunology*, 203(3), 366–374.
<https://doi.org/10.1111/cei.13546>
- Wang, J., Zhou, H., Chen, H., Feng, H., Chang, T., Sun, C., Guo, R., Ruan, Z., Bi, F., Li, J., ... (2024). Environmental factors affecting the risk of generalization for ocular-onset myasthenia gravis: A nationwide cohort study. *QJM: An International Journal of Medicine*, 117(2), 109–118.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad225>
- Wendell, L. C., & Levine, J. M. (2011). Myasthenic crisis. *The NeuroHospitalist*, 1(1), 16–22.
<https://doi.org/10.1177/1941875210382918>
- Wu, Y., Luo, J., & Garden, O. A. (2020). Immunoregulatory cells in myasthenia gravis. *Frontiers in Neurology*, 11, 593431.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.593431>
- Yi, J. S., Guptill, J. T., Stathopoulos, P., Nowak, R. J., & O'Connor, K. C. (2017). B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 57(2), 172–184.
<https://doi.org/10.1002/mus.25973>
- Zhou, A., Ho, S., & Vickers, A. (2024). Eculizumab in myasthenia gravis: A review. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 38(1), 34–40.
https://doi.org/10.4103/sjopt_74_23