



THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM CALPROTECTIN LEVELS AND SEVERITY IN MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS AT DR. M. DJAMIL HOSPITAL PADANG

Novia Riza Lestari¹, Lydia Susanti^{2□}, Yuliarni Syafrita³, Restu Susanti⁴, Reno Bestari⁵, Dedi Sutia⁶

^{1,2,3,4,5,6} Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
lydia@med.unand.ac.id

Abstrak

Myasthenia Gravis (MG) adalah penyakit autoimun yang ditandai oleh kelemahan otot rangka akibat gangguan transmisi neuromuskular, terutama disebabkan oleh autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin. Aktivasi imun berlebihan pada MG memicu pelepasan mediator inflamasi, salah satunya *calprotectin* yang merupakan kompleks protein S100A8/A9 yang dilepaskan oleh neutrofil dan monosit selama proses inflamasi. Peningkatan kadar *calprotectin* telah dilaporkan pada berbagai penyakit autoimun, namun hubungan antara kadar *calprotectin* serum dan tingkat keparahan MG berdasarkan klasifikasi *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) belum banyak diteliti. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar *calprotectin* serum dengan tingkat keparahan pasien MG.

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* terhadap 23 pasien MG yang menjalani pengobatan di RS Dr. M. Djamil Padang periode Mei–Juli 2025. Pengukuran kadar *calprotectin* dilakukan dengan metode ELISA, sedangkan tingkat keparahan MG dinilai menggunakan skoring MGFA. Analisis statistik menggunakan SPSS versi 27.0, dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil penelitian ini ditemukan kadar *calprotectin* serum pada pasien MG cenderung lebih tinggi dibandingkan populasi sehat, namun tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan klasifikasi keparahan MGFA ($p = 0,276$).

Kata kunci: *calprotectin* serum, keparahan, MGFA.

Abstract

Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disorder characterized by skeletal muscle weakness resulting from impaired neuromuscular transmission, primarily caused by autoantibodies directed against acetylcholine receptors. Excessive immune activation in MG triggers the release of inflammatory mediators, one of which is calprotectin — a protein complex of S100A8/A9 that is released by neutrophils and monocytes during the inflammatory process. Elevated levels of calprotectin have been reported in various autoimmune diseases; however, the relationship between serum calprotectin concentration and disease severity in MG, based on the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) classification, has not been extensively investigated. The objective of this study was to determine the association between serum calprotectin levels and disease severity in patients with MG.

This study employed a cross-sectional design involving 23 MG patients receiving treatment at Dr. M. Djamil Hospital, Padang, from May to July 2025. Serum calprotectin levels were measured using the ELISA method, while MG severity was assessed using the MGFA scoring system. Statistical analyses were performed using SPSS version 27.0, with a significance level set at $p < 0.05$.

The results of this study showed that serum calprotectin levels in patients with Myasthenia Gravis (MG) tended to be higher than in the healthy population; however, there was no significant association with the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) severity classification ($p = 0.276$).

Keywords: serum *calprotectin*, disease severity, MGFA.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

* Corresponding author :

Address : Limau Manis, Pauh, Padang, Sumatera Barat

Email : lydia@med.unand.ac.id

Phone : +628116650020

PENDAHULUAN

Miastenia gravis (MG) merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh autoantibodi terhadap protein pos-sinaptik di *Neuromuscular Junction* (NMJ), yang kemudian mengganggu transmisi neuromuskular dan menyebabkan kelemahan otot yang dipicu kelelahan (Manfredi M et al., 2023). Otot yang sering terlibat meliputi otot okular, bulbar, dan bagian proksimal ekstremitas, serta pada kasus berat dapat melibatkan otot pernapasan. Awalnya pasien datang dengan gejala kelemahan otot terbatas pada okular yang secara progresif dapat berkembang menjadi kelemahan otot yang melibatkan organ pernapasan. Perubahan dari gejala kelemahan okular ke kelemahan motorik berat dilaporkan berkisar antara 30 % hingga 85 % dalam dua tahun pertama onset (Chen P & Tang X, 2021; Regnault A et al., 2023).

Sebuah *systematic review* melaporkan bahwa insiden MG berkisar antara 0,25 hingga 2,0 kasus per 1.000.000 populasi per tahun, dengan peningkatan prevalensi tahunan sebesar 72 per 1.000.000 populasi (rentang 15–179). Sekitar 10% dari seluruh kasus MG terjadi pada anak-anak dan remaja (Carr et al., 2010). Data epidemiologis penyakit MG di kawasan Asia Tenggara masih menunjukkan variasi antar wilayah, mengingat penyakit MG merupakan penyakit yang tergolong langka. Penelitian *cross-sectional* retrospektif di Jakarta, Indonesia, melaporkan 12 kasus MG selama periode Januari hingga November 2019 (Syahrul et al., 2020).

Miastenia Gravis dapat terjadi pada pria maupun wanita, namun distribusinya menunjukkan perbedaan berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia. MG lebih sering ditemukan pada wanita usia muda dan pada pria usia lanjut (Melzer et al., 2016). Pada kelompok usia di bawah 50 tahun, prevalensi MG lebih tinggi pada wanita dengan rasio 7:3, sedangkan pada usia di atas 50 tahun lebih sering terjadi pada pria dengan rasio 3:2. Puncak prevalensi MG tercatat pada wanita usia 20–30 tahun dan pada pria sekitar usia 60 tahun (Aninditha, 2022).

Sebagian besar pasien MG memiliki antibodi terhadap reseptor asetilkolin (a-AChR) sebanyak 85%, dan beberapa lainnya memiliki antibodi terhadap *muscle specific kinase* (a-MuSK) sebanyak 6%. Pada kelompok MG lainnya memiliki sekitar 1-4% antibodi terhadap *lipoprotein-related protein 4* (LRP4) (Carnazzo, 2024). Namun patofisiologi MG tidak hanya melibatkan gangguan autoimun di NMJ, tetapi juga melibatkan aktivasi sistem imun sistemik yang kompleks, termasuk aktivasi neutrofil, monosit, dan pelepasan berbagai mediator inflamasi (Mafedi, 2023).

Dalam beberapa dekade terakhir, penyakit autoimun menunjukkan peningkatan yang signifikan, termasuk MG yang dikenal sebagai

penyakit multifaktorial. Patogenesis MG diduga merupakan hasil interaksi kompleks antara faktor lingkungan, predisposisi genetik, dan mekanisme epigenetik (Henry, 2018). Salah satu faktor yang kini banyak mendapat perhatian dalam patogenesis penyakit autoimun adalah peran mikrobiota usus. Mikrobiota usus diduga berperan sebagai pencetus respons autoimun pada individu dengan kerentanan genetik (Abegunde et al., 2016; Alverdy & Luo, 2017).

Disregulasi mikrobiota, peningkatan permeabilitas usus, serta peradangan kronis pada saluran cerna diduga berperan dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun, seperti *sjögren syndrome*, *spondyloarthritis*, *rheumatoid arthritis*, *irritable bowel syndrome*, *multiple sclerosis*, dan *systemic lupus erythematosus* (Heravi, 2024).

Analisis mikrobiota pada pasien MG menunjukkan penurunan signifikan populasi bakteri *Clostridium* dan *Lactobacillus* (Zeng Peng, 2019). Perubahan komposisi mikrobiota tersebut mengakibatkan kerusakan mukosa usus yang meningkatkan permeabilitas dinding usus dan menimbulkan ketidakseimbangan antara sel T-helper 17 (Th17) dan sel T-regulator (Treg) (Sadeghpour, 2024). Penelitian lain juga melaporkan penurunan keanekaragaman mikrobiota usus serta kadar *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) yang lebih rendah secara signifikan pada pasien MG. SCFA berperan penting dalam diferensiasi sel Treg FOXP3⁺CD4⁺ yang berfungsi menjaga homeostasis imun di usus (Qiu, 2018).

Kondisi gangguan homeostasis mikrobiota usus yang disebut disbiosis ditandai oleh berkurangnya bakteri komensal menguntungkan dan peningkatan bakteri patogenik. Keadaan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas mukosa usus dan ketidakseimbangan antara populasi sel FOXP3⁺CD4⁺ dan Th17 (Lui et al., 2021). Disregulasi sistem imun akibat disbiosis mikrobiota ini menjadi mekanisme utama pada berbagai penyakit autoimun, termasuk MG, melalui penurunan aktivitas sel B serta ketidakseimbangan antara sel Treg, Th17, dan sel T helper folikular (Tfh) (Chen, 2021).

Calprotectin (CLP) adalah kompleks protein sitosolik terdiri dari S100 A8 dan S100 A9 yang merupakan *calcium binding protein* dilepaskan oleh granulosit yang teraktivasi (F Shabani, 2018). Selama respon inflamasi, kerusakan jaringan melepaskan *Damage Associated Molecular Pattern Molecules* (DAMP) dan sitokin pro-inflamasi. Dengan adanya respon yang diinduksi oleh regulasi *Pattern Recognition Receptors* (PRR), neutrofil diakumulasi dengan cepat dan memicu berbagai kemokin, sitokin, dan leukotrien, termasuk *calprotectin*. Sekitar 60% *calprotectin* terdiri dari protein sitosol neutrofil dan monosit (Mafedi, 2023). *Calprotectin* berinteraksi dengan *Toll-like receptor 4* pada permukaan leukosit (Ehrchen, 2009). *Calprotectin*

juga berinteraksi dengan mengikat PRR seperti pada *receptor for advanced glycation end product* (RAGE) (Mafedi, 2023). Peran *calprotectin* pada inflamasi dan respon imun adaptif adalah melalui induksi sel T CD8⁺ dan CD40 yang menyebabkan hilangnya toleransi sel T. Hal ini akan memicu ekspresi berlebih dari sel dendritik (DC) dan mengganggu proliferasi sel T] (Mafedi, 2023).

Penelitian tahun 2021 menunjukkan bahwa kadar sCLP secara signifikan lebih tinggi pada pasien MG dibandingkan kontrol sehat (median 4,3 µg/mL vs 2,1 µg/mL; $p < 0,0001$), dan menunjukkan hubungan bermakna dengan derajat keparahan klinis yang diukur melalui MGFA, *Clinical Classification dan Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMG). Peneliti menyimpulkan bahwa *calprotectin* mencerminkan status inflamasi aktif dan berpotensi menjadi indikator aktivitas penyakit pada MG (Stascheit, 2021).

Beberapa instrumen penilaian telah distandarisasi untuk mengevaluasi derajat keparahan dan aktivitas penyakit pada MG. Skala yang paling umum digunakan adalah *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) *Clinical Classification*, yang membagi pasien ke dalam lima kelas utama berdasarkan distribusi dan derajat kelemahan otot, mulai dari keterlibatan terbatas pada otot okuler hingga krisis miastenik yang memerlukan ventilasi mekanik (Henry J, 2018).

Secara fisiologis, peningkatan kadar *calprotectin* menggambarkan aktivasi sistem imun bawaan, terutama neutrofil, yang berkorelasi dengan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α (Jukic et al, 2021). Kondisi ini berpotensi memperburuk transmisi neuromuskular pada MG melalui peningkatan aktivitas autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin di membran postsinaptik (Stascheit, 2025).

METODE

Penelitian merupakan penelitian analitik observasional dengan metode *cross sectional* untuk mengetahui hubungan kadar *calprotectin* serum dengan keparahan penyakit penderita miastenia gravis. Penelitian dilakukan pada bulan Mei – Juli 2025. Populasi pada penelitian adalah seluruh penderita miastenia gravis yang sudah terdiagnosis dan berobat di Instalasi Rawat Inap dan Poliklinik Saraf Rumah Sakit RS Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP DR. M. Djamil Padang dengan nomor DP.04.03/D.XIV.10.1/191/2025.

Kriteria inklusi pada penelitian ini pasien yang sudah didiagnosa miastenia gravis dan sudah dalam pengobatan dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi berupa memiliki penyakit imunitas lainnya seperti *rematoid arthritis*, *sistemik lupus eritromatosus*, *vasculitis*,

hashimoto dan *irritable bowel syndrome*. Ataupun sedang mengalami infeksi serta demam dalam 24 jam terakhir.

Pasien berjumlah 23 orang pasien yang telah didiagnosa sebagai penderita MG. Karakteristik dasar sampel penelitian terlihat pada Tabel 1. Dari tabel tersebut terlihat median usia penderita 42 (20-60) tahun yang terdiri dari perempuan sebanyak 17 (73,9%). Mayoritas pasien mengalami onset penyakit pada usia <50 tahun sebanyak 16 orang (70%), sedangkan pasien dengan onset >50 tahun sebanyak 7 orang (30%) dengan tingkat pendidikan terbanyak adalah SMA 13 (56,5%). Lama menderita penyakit adalah 2 tahun, dengan rentang antara 1 hingga 22 tahun. Penelitian ini menemukan data pengobatan terbanyak adalah penggunaan piridostigmin yaitu sebanyak 13 (56,5%) penderita, penggunaan piridostigmin bersama steroid sebanyak 8 (34,8%) penderita dan penggunaan piridostigmin bersamaan imunosupresan sebanyak 2 (8,7%).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada 23 orang penderita miastenia gravis. Pada penelitian ini terlihat median usia pasien 42 tahun. Angka ini mengindikasikan bahwa mayoritas pasien mengalami onset pada usia produktif, dibawah 50 tahun. Temuan ini konsisten dengan sebagian besar penelitian sebelumnya, yang menunjukkan bahwa penyakit MG memiliki predileksi terhadap jenis kelamin perempuan, terutama pada usia muda. Pada umumnya penyakit MG dapat mengenai semua kelompok usia, namun terdapat perbedaan karakteristik klinis berdasarkan usia onset. Penelitian retrospektif pada 138 pasien MG melaporkan rerata usia $53,8 \pm 16,67$ tahun dengan dominasi perempuan (Panpalli, 2021).

Pada penelitian didapatkan penderita terbanyak adalah perempuan, yaitu sebanyak 17 orang (73,9%). Studi retrospektif *single-center* melaporkan perbedaan usia onset antara jenis kelamin dengan usia onset rata-rata lebih muda pada perempuan dibandingkan laki-laki (Alanazy MH et al, 2019). Hal ini juga ditemukan pada penelitian berbasis populasi dan rekam medis di Taiwan yang menguraikan karakteristik pasien MG (2013-2019) yang menemukan kecenderungan onset lebih muda pada perempuan (Tsai NW, 2024). Prevalensi MG pada perempuan muda diperkirakan 2–3 kali lebih tinggi dibandingkan laki-laki pada kelompok usia yang sama. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh pengaruh hormon estrogen terhadap sistem imun, serta perbedaan ekspresi gen terkait autoimunitas pada perempuan (Gilhus et al 2018).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Pasien MG n = 23
Usia (tahun)	
Median (min-max)	42(20-66)
Usia saat onset (tahun)	
<50 tahun	16 (70,%)
>50 tahun	7 (30%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	6 (26,1%)
Perempuan	17 (73,9%)
Pendidikan	
SMP	1 (4,3%)
SMA	13 (56,5%)
Perguruan Tinggi	9 (39,1%)
Lama menderita (tahun)	
Median	2
Range (min-max)	(1-22)
Pengobatan	
Piridostigmin	13 (56,5%)
Piridostigmin+Steroid	8 (34,8%)
Piridostigmin+Imunosupresan + Steroid	2 (8,7%)

Dalam penelitian ini, sebagian besar pasien berpendidikan terakhir SMA. Pendidikan berperan penting dalam pemahaman pasien terhadap penyakit, kepatuhan pengobatan, serta pengambilan keputusan medis. Pasien dengan tingkat pendidikan menengah atau tinggi cenderung memiliki pemahaman yang lebih baik terhadap pentingnya kontrol penyakit, penggunaan obat, serta pengenalan tanda bahaya seperti krisis miastenik (Elhefnawy et al, 2021).

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini mendapatkan monoterapi dengan piridostigmin (60.9%). Piridostigmin merupakan pengobatan simptomatik utama pada MG yang bekerja sebagai inhibitor asetilkolinesterase, sehingga meningkatkan konsentrasi asetilkolin di celah sinaptik neuromuskular (Howard et al., 2018). Tetapi piridostigmin cukup efektif untuk mengontrol gejala pada fase awal, namun tidak memodifikasi jalannya penyakit (Zhou et al., 2022; Gilhus et al., 2019). Karakteristik dasar subjek dapat dilihat pada tabel 1.

Hasil uji normalitas kadar *calprotectin* serum didapatkan ($p < 0.05$) yang berarti distribusi data tidak berdistribusi normal. Hasil kadar *calprotectin* serum pada pasien penderita MG penelitian ini adalah 91.86 (52.83-354.48) ng/ml. Sedangkan kadar *calprotectin* serum pada populasi sehat adalah 67.71 (37.18-100.18) ng/ml. Hasil ini menunjukkan peningkatan biomarker inflamasi pada pasien MG dibandingkan populasi sehat,

yang sejalan dengan laporan sebelumnya bahwa kadar *calprotectin* serum meningkat pada pasien MG dibandingkan populasi sehat (4,3 $\mu\text{g/mL}$ vs 2,1 $\mu\text{g/mL}$; $p < 0,0001$) (Stascheit et al., 2021).

Beberapa penelitian terdahulu telah melaporkan adanya hubungan antara kadar *calprotectin* serum dengan tingkat keparahan klinis miastenia gravis berdasarkan klasifikasi *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) maupun skor *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG). Penelitian eksploratif sebelumnya juga menunjukkan bahwa kadar *calprotectin* serum meningkat pada pasien MG dibandingkan populasi sehat (4,3 $\mu\text{g/mL}$ vs 2,1 $\mu\text{g/mL}$; $p < 0,0001$) namun dengan korelasi yang lemah (Stascheit et al, 2021).

Pada penelitian ini juga didapatkan kadar yang lebih tinggi pada kelompok MG, namun analisis statistik tidak menunjukkan hubungan bermakna antara kadar *calprotectin* serum dengan keparahan MG menurut klasifikasi MGFA ($p > 0,276$) seperti yang tertera pada Tabel 2. Penelitian ini melaporkan bahwa klasifikasi MGFA mungkin tidak cukup sensitif untuk dihubungkan dengan variasi kadar biomarker inflamasi sistemik seperti kadar *calprotectin* serum. Hal ini dapat disebabkan oleh variasi dalam waktu pengambilan sampel darah dan status klinis pasien saat pemeriksaan. Faktor lainnya seperti penggunaan obat imunosupresif dan terapi antikolinesterase dapat memengaruhi kadar *calprotectin* serum.

Tabel 2. Hubungan NLR dengan Tingkat Keparahan pada Pasien Stroke Iskemik Akut tanpa Trombolisis

Variabel	n	Kadar Calprotectin Serum	p
		Median (min-max)	
MGFA			0.276*
I	14	95,86 (70,96-210,43)	
II	3	93,46 (74,52-272,57)	
III	4	91,06 (70,64-354,48)	
IV	1	-	
V	1	-	

* Kruskal Wallis Test

SIMPULAN

Berdasarkan hasil di atas, maka dapat disimpulkan bahwa kadar calprotectin serum pada pasien MG lebih tinggi dibandingkan populasi sehat. Temuan ini menguatkan hipotesis bahwa calprotectin merupakan biomarker inflamasi yang meningkat pada MG. Namun secara statistik tidak ditemukan hubungan signifikan antara kadar calprotectin serum dengan tingkat keparahan MG. Hasil ini mengindikasikan bahwa klasifikasi MGFA mungkin kurang sensitif dalam merefleksikan variasi biomarker inflamasi sistemik seperti calprotectin.

DAFTAR PUSTAKA

Afrashteh F, Rajabi R 2022. Overview of biomarkers in maystehnia gravis. *Explor Neuroprot Ther*, 2:210-25. doi :10.37349/ent.2022.00029.

Alanazy MH, Mubarak AM, Abulaban AA, et al. 2019. Clinical features and outcomes of patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 40(4):743–751. doi:10.1007/s10072-019-03841-4.

Alekseeva, T. M., Gavrilov, Y. V., Kreis, O. A., Valko, P. O., Weber, K. P., & Valko, Y. (2018). Fatigue in patients with myasthenia gravis. *Journal of neurology*, 265, 2312-2321.

Ali, A., Almalki, D., Kotb, M. A., & Alenazi, R. S. (2022). Outcomes and characteristics of myasthenia gravis: A 10-year retrospective cross-sectional study at King Fahad Medical City. *Neurosciences Journal*, 27(4), 237-243.

Andersen JB, et al. 2020. Outcome Measures and Treatment Effectiveness in Late-Onset Myasthenia Gravis. *Neurol Res Pract*.

Aricha R, Feferman T, Fuchs S, Souroujon MC. 2008. Ex vivo generated regulatory T cells modulate experimental autoimmune myasthenia gravis. *J. Immunol*. 180:2132–9. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2132

Aricha, R., Reuveni, D., Fuchs, S., & Souroujon, M. C. (2016). Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by autologous T regulatory cells. *Journal of Autoimmunity*, 67, 57-64.

Asberg, A. et al. (2019) ‘Measuring calprotectin in plasma and blood with a fully automated turbidimetric assay’, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 79(1–2), pp. 50–57. doi:10.1080/00365513.2018.1550810.

Aydemir Bulent, Ersek Siyami. 2016. The effect of Myasthenia Gravis as a prognostic factor in thymoma treatment. *Insanbul, Turkey*.

Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. 2018 Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 36(2):339-353. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.006. PMID: 29655453; PMCID: PMC6697147.

Bolonga J, et al. 2025. Incidence and Prevalence of Juvenile Myasthenia Gravis in the United States (2020). *Adv Ther.(Springer; klaim dua database)*.

Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA 2021. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*.

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. 2021. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Subtypes (review). *Autoimmune Dis.(PMCID: PMC8196750)*. [Bimodal perempuan; peningkatan usia pada laki-laki].

Carnazzo, V., Redi, S., Basile, V., Natali, P., Gulli, F., Equitani, F., Marino, M. and Basile, U., 2024. Calprotectin: two sides of the same coin. *Rheumatology*, 63(1), pp.26-33.

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. 2010 A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*.10:46.

Chayanopparat, S., Banyatcharoen, P., Jitprapaikulsan, J., Uawithya, E., Apiraksattayakul, N., & Viarasilpa, V.

- (2025). Efficacy and safety of rituximab in anti-MuSK myasthenia Gravis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 15(1), 7219.
- Chen, P. and Tang, X. (2021) 'Gut microbiota as regulators of Th17/Treg balance I patients with myasthenia gravis', *Frontiers in Immunology*, 12. doi:10.3389/fimmu.2021.803101.
- Chen, P. and Tang, X. (2021) 'Gut microbiota as regulators of Th17/Treg balance in patients with myasthenia gravis', *Frontiers in Immunology*, 12. doi:10.3389/fimmu.2021.803101.
- Citirak G, [coauthors]. 2016. Effect of gender, disease duration and treatment on muscle ... *PLOS ONE*. Available from: PLOS ONE database
- Doumiati, H., & Rawas, F. (2024). Myasthenia Gravis: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *IntechOpen*.
- Dresser, L., Wlodarski, R., Rezania, K. and Soliven, B., 2021. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of clinical medicine*, 10(11), p.2235.
- Estévez, D. G., Díaz, L. L., Parrado, M. P., Lorenzo, G. P., Casado, N. S., Arteche, G. O., & Gómez, D. R. (2023). Epidemiología de la miastenia gravis en la provincia de Ourense (Galicia, noroeste de España). *Neurologia*, 38(2), 75-81.
- Fichtner, M.L., Jiang, R., Bourke, A., Nowak, R.J. and O'Connor, K.C., 2020. Autoimmune pathology in myasthenia gravis disease subtypes is governed by divergent mechanisms of immunopathology. *Frontiers in immunology*, 11, p.776
- Gilhus, N.E., Romi, F., Hong, Y. and Skeie, G.O., 2018. Myasthenia gravis and infectious disease. *Journal of neurology*, 265, pp.1251-1258.
- Henry J. K, linda L. Kusner. 2018. Myasthenia Gravis and Related Disorders Third Edition. Humana Press. .189-198
- Herr KJ, Shen S-P, Liu Y, Yang C-C, Tang C-H. 2023. The growing burden of generalized myasthenia gravis: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Front Neurol*. 14:1203679. doi:10.3389/fneur.2023.1203679.
- Huang C, et al. 2020. The impact of education level on adherence and quality of life in patients with autoimmune diseases. *Patient Prefer Adherence*.14:1151–1159.
- Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al.2021.Safety and efficacy of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis (ADAPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*.20(7):526-536.
- Jordan A, Freimer M. 2018. Recent advances in understanding and managing myasthenia gravis. *F1000 Faculty Rev*. 1727:1-6.
- Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. 202. *Calprotectin*: from biomarker to biological function. *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324855. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34145045; PMCID: PMC8458070.
- Kalita, J., Gutti, N. B., & Ahamed, F. (2025). Outcome Predictors of Generalized Myasthenia Gravis: A Prospective Observational Study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 28(1), 58-65.
- Kaminsky HJ, Kusner LL. 2018. Myasthenia Gravis and Related Disorder 3rd edition. Washington DC: Humana Press.
- KimJ-W, Jung J-Y, Lee S-W et al.(2022) S100A8 in serum, urine, and sa liva as a potential biomarker for systemic lupus erythematosus. *Front Immun*.13:886209
- Klingberg, E. Strid,H., Stahl. A et al. (2017). A longitudinal study of fecal *calprotectin* and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis, *Arthritis Res* doi:10.1186/s13075-017-1223-2
- Kotsiou, O.S.; Papagiannis, D.; Papadopoulou, R.; Gourgoulisanis, K.I. 2021.*Calprotectin* in Lung Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. https://doi.org/10.3390/ijms22041706
- Liu, P.; Jiang, Y.; Gu, S.; Xue, Y.; Yang, H.; Li, Y.; Wang, Y.; Yan, C.; Jia, P.; Lin, X.; et al.2021 Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiome Revealed Potential Microbial Marker Set for Diagnosis of Pediatric Myasthenia Gravis. *BMC Med*. 19, 159.
- Majigoudra, G., Duggal, A.K., Chowdhury, D., Koul, A., Todi, V.K. and Roshan, S., 2023. Clinical Profile and Quality of Life in Myasthenia Gravis Using MGQOL15 R (Hindi): An Indian Perspective. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 26(4), pp.441-446.
- Manfredi, M. et al. (2023) 'Circulating *calprotectin* (CCLP) in autoimmune diseases', *Autoimmunity Reviews*, 22(5), p. 103295. doi:10.1016/j.autrev.2023.103295.
- Mao, Z., Yin, J., Lu, Z., & Hu, X. (2015). Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18(2), 131-137.
- Mantegazza R, et al. 2022.Long-term prognosis and outcome predictors in myasthenia gravis: A retrospective cohort study. *J Neurol*. 269(3):1500–1509.

- Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C. and Zimprich, F., 2016. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *Journal of neurology*, 263, pp.1473-1494.
- Menon, D., Barnett, C. and Bril, V., 2020. Novel treatments in myasthenia gravis. *Frontiers in neurology*, 11, p.538
- Miller-Wilson LA, Arackal J, Edwards Y, Schwinn J, Rockstein KE, Venker B, Nowak RJ. 2025. Epidemiology and patient characteristics of the US myasthenia gravis population: real-world evidence from a large insurance claims database. *BMJ Neurology Open*.23;7(1):e001076..
- Moris, G., Arbolea, S., Mancabelli, L., Milani, C., Ventura, M., de Los Reyes-Gavilán, C.G. and Gueimonde, M., 2018. Fecal microbiota profile in a group of myasthenia gravis patients. *Scientific reports*, 8(1), p.14384.
- Mukharesh L, Kaminsky HJ. 2019. A neurologist's perspective to understanding myasthenia gravis. *Thorax Surg Clin*.29(2):133-141.
- Nessi V, Nava S, Ruocco C, Toscani C, Mantegazza R, Antozzi C, et al.2010. Naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells prevent but do not improve experimental myasthenia gravis. *J Immunol*. 185:5656– 67. doi: 10.4049/jimmunol.0903183
- Nessi, V., Nava, S., Ruocco, C., Toscani, C., Mantegazza, R., Antozzi, C., & Baggi, F. (2010). Naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells prevent but do not improve experimental myasthenia gravis. *The Journal of Immunology*, 185(9), 5656-5667.
- Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffaeiner B, Punzi L, Doria A, 2017. *Calprotectin* in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*.242(8): 859-873
- Pesa J, Choudry Z, De Courcy J, Barlow S, Gibson G, Chatterton E, Birija SL, Han B, Govindarajan R. 2023. Clinical characteristics and impairment of activities of daily living among patients with myasthenia gravis with differing degrees of muscle weakness: a real-world study of patients in the US and five European countries. *BMC Neurol*. 12:24(1):385.
- Qiu, D. *et al.* (2018) 'Altered Gut Microbiota in myasthenia gravis', *Frontiers in Microbiology*, 9. doi:10.3389/fmicb.2018.02627.
- Regnault, A. *et al.* (2023) 'Measuring overall severity of myasthenia gravis (MG): Evidence for the added value of the MG symptoms pro', *Neurology and Therapy*, 12(5), pp. 1573–1590. doi:10.1007/s40120-023-00464-x.
- Rodríguez Cruz, P.M., Cossins, J., Beeson, D. and Vincent, A., 2020. The neuromuscular junction in health and disease: molecular mechanisms governing synaptic formation and homeostasis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, p.610964.
- Ruiter, A.M., Verschuuren, J.J. and Tannemaat, M.R., 2021. Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 31(7), pp.612-621.
- Sadeghpour Heravi, F. (2024) 'Gut microbiota and autoimmune diseases: Mechanisms, treatment, challenges, and future recommendations', *Current Clinical Microbiology Reports*, 11(1), pp. 18–33. doi:10.1007/s40588-023-00213-6.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, et al. 2021. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 update. *Neurology*;96(3):114–122. (PubMed PMID:33144515).
- Sejersen K, Haverlka A, Sanchez Salas P, Larsson A. 2022. Early Kinetics of *calprotectin* in olasma following inguinal hernia surgery. *Innate Immun*.
- S. Keovilayhong, A. Mulliez, L. Feral, C. Chenaf, P. Clavelou, X. Moisset, F. Taithe, L. Poncet Megemont, 2024. Epidemiology of myasthenia gravis in France: Incidence, prevalence, and comorbidities based on national healthcare insurance claims data, *Revue Neurologique*, Volume 180, Issue 5, Pages 451-458
- Stascheit, F., Hotter, B., Hoffmann, S., Kohler, S., Lehnerer, S., Sputtek, A., & Meisel, A. (2021). *Calprotectin* as potential novel biomarker in myasthenia gravis. *Journal of Translational Autoimmunity*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100111>
- Stascheit, F., Schulze, D., Lehnerer, S., Gerischer, L., Stein, M., Dokhani, P., ... & Meisel, A. (2025). *Calprotectin* and neurofilament serum levels correlate with treatment response in myasthenia gravis under intensified therapy—A pilot study. *Journal of Autoimmunity*, 157, 103476.
- St GerMeine-Smith C, et al. 2024. Aging and infectious diseases in myasthenia gravis. *J Theor Biol Med Model*.(Review on age patterns).

- Suyani, Manfaluthy, Mujiani. 2018. Pedoman Tatalaksana GBS, CIDP, MG, Imunoterapi; *Pokdi Neurofisiologi, Perdossi*. Edisi 1.
- Syahrul, S., Mutiawati, E., Astini, N., Fajri, N. and Suherman, S., 2020. Clinical Characteristic Myasthenia Gravis among Indonesians. *Budapest International Research in Exact Sciences (BirEx) Journal*, 2(2), pp.257-263.
- Thye, A.Y.K., Law, J.W.F., Tan, L.T.H., Thurairajasingam, S., Chan, K.G., Letchumanan, V. and Lee, L.H., 2022. Exploring the gut microbiome in myasthenia gravis. *Nutrients*, 14(8), p.1647.
- Totzeck, A., Ramakrishnan, E., Schlag, M., Stolte, B., Kizina, K., Bolz, S., Thimm, A., Stettner, M., Marchesi, J.R., Buer, J. and Kleinschnitz, C., 2021. Gut bacterial microbiota in patients with myasthenia gravis: results from the MYBIOM study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14, p.17562864211035657.
- Tsai NW, [other authors]. 2024. Epidemiology, patient characteristics, and treatment patterns of myasthenia gravis in Taiwan: a population-based and hospital record study. *Neurology and Therapy*. doi:10.1007/s40120-024-00619-4.
- Uzawa, A., Kuwabara, S., Suzuki, S., IMei, T., Murai, H., Ozawa, Y., Yasuda, M., Nagane, Y. and Utsugisawa, K., 2021. Roles of cytokines and T cells in the pathogenesis of myasthenia gravis. *Clinical & Experimental Immunology*, 203(3), pp.366-374.
- Wang, Siwen *et al.* (2018) 'S100A8/A9 in inflammation', *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01298.
- Westergaard D, Voss A, Hietala MA, et al. 2024. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark, Finland and Sweden. *J Neurol*.(PMCID: PMC11420710)
- Wu, Y., Luo, J. and Garden, O.A., 2020. Immunoregulatory cells in myasthenia gravis. *Frontiers in Neurology*, 11, p.593431.
- Zhang Y, Wang H. Liu Z.2022. Gender differences in serum *calprotectin* among autoimmune disease patients ; a cross sectional analysis. *Clin. Rheumatol.* 41 (5): 1451-9
- Zhou L, et al.2022.The Spectrum of Myasthenia Gravis: Disease Phenotype, Management and Biomarkers. *Front Neurol*.13:846304.