

## LAPORAN KASUS

### ***Plasma Exchange (PE) sebagai Pilihan Pertama Terapi pada Krisis Myasthenia dengan Hemodinamik Stabil***

**Iman Muhamad Yusup<sup>1</sup>, Sobaryati<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Rumah Sakit Umum Daerah Cideres Kabupaten Majalengka Jawa Barat,

<sup>2</sup>Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

#### **Abstrak**

Krisis myasthenia adalah suatu kelemahan otot karena myasthenia gravis yang berat sehingga memerlukan intubasi dan ventilasi mekanik. Penggunaan ventilator membuat pasien berisiko mengalami komplikasi yang berkaitan dengan penggunaan ventilator. Cepat lepas ventilator adalah salah satu cara untuk mencegah risiko penggunaan ventilator, oleh karena itu pertimbangan pemilihan terapi untuk krisis myasthenia adalah memastikan perbaikan klinis yang cepat sehingga cepat lepas dari ventilator. *Plasma exchange* bekerja dengan menghilangkan autoantibodi dan faktor-faktor protein komplemen, perbaikan yang cepat memungkinkan karena membuang sebagian fraksi antibodi yang memblok langsung asetilkolin reseptor. Dampak perbaikan klinis di hari pertama pasca *plasma exchange* yang dilakukan pada hari pertama perawatan ICU, ditandai dengan peningkatan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, kemudian dilanjutkan *plasma exchange* ke-2 dan ekstubasi pasca *plasma exchange* ke-4. Hal ini membuktikan *plasma exchange* efektif dan bekerja cepat membuang autoantibodi. Pertukaran sejumlah volume plasma darah dengan cairan pengganti pada *plasma exchange* dapat menimbulkan gejala kardiovaskular pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil, oleh karenanya pemakaian *plasma exchange* dibatasi pasien dengan hemodinamik stabil. IVIg maupun *plasma exchange* memiliki efek samping yang hampir sama. *Plasma exchange* dipilih sebagai pilihan pertama terapi karena efektif membantu cepat lepas dari ventilator pada pasien dengan hemodinamik stabil.

**Kata kunci:** Hemodinamik stabil, krisis myasthenia, plasma exchange

### **Plasma Exchange (PE) as The First Choice of Therapy in The Crisis Myasthenia Patients with Stable Hemodynamics**

#### **Abstract**

The myasthenia crisis is muscle weakness due to severe myasthenia gravis that requires intubation and mechanical ventilation. The use of ventilators makes the patient at risk of complications related to ventilator. Quick ventilator release is one way to prevent the risk of using a ventilator, therefore consideration of choosing therapy for myasthenia crisis is to ensure rapid clinical improvement so that patient is quickly released from the ventilator. Plasma exchange or plasmapheresis works by eliminating autoantibodies and complement protein factors, making rapid improvements because it removes some of the antibody fraction that directly blocks the acetylcholine receptor. Clinical improvement on the first day after the plasma exchange was marked by an increase in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio. Plasmapheresis was continued and patient was extubated after 4<sup>th</sup> plasmapheresis. This proves that plasma exchange/plasmapheresis was effective and worked quickly in removing autoantibodies. Exchange of plasma volume with replacement fluid on plasma exchange will cause cardiovascular turmoil in hemodynamically unstable patients, therefore the use of plasma exchange is limited to patients who are hemodynamically stable. IVIg and plasma exchange have the same side effects. Finally, plasma exchange therapy is the first choice of therapy because it effectively helps patients with stable hemodynamics to mean off the ventilator.

**Key words:** Stable hemodynamics, myasthenia crisis, plasma exchange

---

**Korespondensi:** Iman Muhammad Yusuf, dr., SpAn, Rumah Sakit Umum Daerah Cideres Majalengka. Blok Cikonde no 01 rt 02/02 Sukaraja Cirebon *Email* imanyusuf1@gmail.com

## Pendahuluan

Krisis myasthenia adalah suatu kelemahan otot oleh karena myasthenia gravis yang berat sehingga memerlukan intubasi dan ventilasi mekanik. Myasthenia gravis adalah suatu penyakit autoimun di mana antibodi IgG mengenai pos sinaptik acetilkolin reseptor (AChR) pada *neuromuskuler junction* (NMJ).<sup>1</sup> Myasthenia gravis dapat dibagi dalam beberapa sub tipe berdasarkan perbedaan tampilan klinis, usia saat mulai muncul gejala, profil antibody, dan ada tidaknya patologi timus. Secara klinis paling sering diklasifikasikan menjadi awitan dini myasthenia gravis, awitan lambat myasthenia gravis, *associated thymoma*, *ocular myasthenia gravis* dan *muscle specific tyrosine kinase* (MuSK) *myasthenia gravis*.<sup>1,2</sup>

Myasthenia gravis mempunyai prevalensi 85–125 per satu juta jiwa dan insiden per tahunnya 2–4 per satu juta jiwa.<sup>3</sup> Puncak insiden penyakit ini dijumpai pada usia 20 hingga 40 tahun yang didominasi oleh wanita, dan pada usia 60 hingga 80 tahun insidensinya sama antara wanita dan pria.<sup>4</sup> Myasthenia gravis merupakan penyakit yang jarang, namun prevalensinya meningkat dengan estimasi mencapai 20 per 100.000 orang di Amerika.<sup>3–5</sup> Angka kejadian myasthenia gravis dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia. Angka kejadian myasthenia gravis pada wanita 3 kali lipat lebih tinggi di banding pria pada usia dewasa muda.<sup>4</sup> Insiden pada pubertas hampir sama dengan populasi pada usia 40 tahun.<sup>4</sup>

Myasthenia gravis pada anak anak di Eropa dan Amerika Utara cukup jarang, kira kira 10%–15%, dari keseluruhan kasus, namun lebih sering di negara negara Asia, di mana 50% pasien mempunyai awitan dibawah umur 15 tahun dan kebanyakan dengan manifestasi okular.<sup>6,7</sup>

Data Yayasan Myasthenia gravis Indonesia 2010 terdapat 226 penderita miastenia gravis di seluruh Indonesia, 22 diantaranya sudah meninggal dunia.<sup>8</sup> Myasthenia gravis dapat berkembang menjadi krisis myasthenia gravis. Definisi krisis myasthenia juga diperluas untuk pasien bedah myasthenia yang memerlukan lebih dari 24 jam intubasi karena kelemahan otot pernapasan. Faktor pemicu terjadinya krisis myasthenia salah satunya adalah infeksi.<sup>9</sup> Krisis myasthenia gravis disebut eksaserbasi bila didapatkan kelemahan umum dengan *insufisiensi* pernapasan dan terkait dengan kebutuhan ventilasi mekanik. Krisis myasthenia merupakan indikasi kasus emergensi yang memerlukan perawatan di ruang intensif dan membutuhkan terapi *plasma exchange* atau IVIg.<sup>8</sup> Pertimbangan pemilihan terapi *Plasma exchange* (PE) atau IVIg tergantung pada kondisi klinis pasien.

## Laporan Kasus

Seorang wanita usia 24 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Hasan Sadikin tanggal 10 Oktober 2018 rujukan dari RS Mitra Plumbon dengan diagnosis Myasthenia

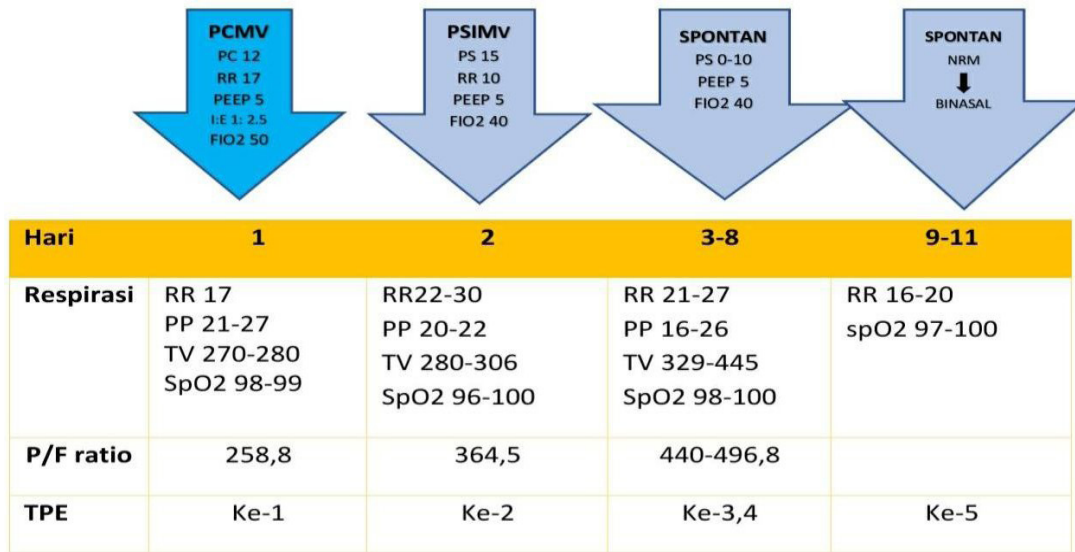


Gambar 1. Rontgen toraks tanggal 12/10/2018  
Sumber: Dokumentasi pribadi



Gambar 2. Rontgen toraks tanggal 14/10/2018  
Sumber : Dokumentasi pribadi

*Plasma Exchange* (PE) sebagai Pilihan Pertama Terapi pada Krisis Myasthenia dengan Hemodinamik Stabil



**Gambar 3.** Hubungan *plasma exchange* dengan perbaikan klinis selama perawatan di ICU  
**Sumber :** Dokumentasi pribadi

Gravis. Pasien datang dengan keluhan sesak, sulit menelan, batuk berdahak 4 hari sebelumnya dan mual muntah setelah minum obat TB (pasien dalam pengobatan TB paru 3 bulan). Dilakukan observasi di ruang perawatan, namun dalam perawatan 4 hari sesak makin memberat. Kemudian pasien dirawat diruang *High Care Unit* (HCU).

**Perawatan ICU**

Pasien dikonsulkan ke *Intensive Care Unit* (ICU) setelah hari perawatan ke-5 karena mengalami gagal napas. Sebelum pindah ke ICU dilakukan intubasi di HCU. Pasien diterima di Intensive Care

Unit (ICU) pada pukul 15.30 WIB (14/10/2018) dengan kondisi sudah terintubasi dengan sedasi, gerakan dinding dada simetris, tidak ada ronki maupun *wheezing* pada kedua lapangan paru, tekanan darah 100/80 mmHg dengan laju nadi 108 kali per menit dengan irama Electrocardiografi (ECG) sinus takikardi, tanpa *support*, dan saturasi 98%, suhu tubuh 37°C. Napas dikontrol dengan mode ventilator PCMV, RR 17, PS 12, PEEP 5, FiO<sub>2</sub> 50% dengan hasil awal AGD arteri: pH 7,228/ pCO<sub>2</sub> 70,8 mm Hg/ PO<sub>2</sub> 129,4 mm Hg/HCO<sub>3</sub> 29,8 mmol/L/ BE 2,0 mmol/L/ SO<sub>2</sub> 97,9% P/F 258,8. Hb 11,5 g/dL; Ht 41,3 %; Leukosit 9.790 10<sup>3</sup>/uL; Trombosit 101.174 ribu/

- Kelas I : Myasthenia *ocular* (kelemahan otot kelopak mata) .
- Kelas II : Kelemahan ringan otot-otot *non ocular*
- Kelas III : Kelemahan sedang otot-otot *non ocular*
- Kelas IV : Kelemahan berat otot-otot *non ocular*
- Kelas V : Krisis Myasthenia memerlukan intubasi trakea +/- ventilasi mekanik

**Gambar 4** Klasifikasi MG menurut *Myasthenia Gravis Foundation of Amerika*.  
**Sumber :** Ugan R<sup>1</sup>

uL; ureum 9 mg/dL; serum kreatinin 0,5 mg/dL; SGOT 72 u/L; SGPT 75 u/L; GDS 149 mg/dL; natrium 131 mEq/L; kalium 3,9 mEq/L; klorida 112 mEq/L; magnesium 1,9 mg/dL; laktat 1,8 mg/dL; Ca 4,65 mg/dL. Endotracheal Tube (ETT) sputum jernih.

Tidak tampak pneumonia, tidak tampak TB paru aktif, tidak tampak kardiomegali. Dilakukan penilaian menggunakan *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) dengan hasil 1. Pasien didiagnosis gagal napas akut oleh karena krisis myasthenia gravis, TB paru dalam terapi obat anti tuberkulosis (OAT). Terapi pada hari pertama difokuskan pada *support* respirasi dan *plasma exchange* ke 1 dari rencana 6x *plasma exchange*: Penarikan (*exchange*) 1200–1300 (BB= 35 Kg), sebelumnya *loading* NaCl 0,9% 200 ml, volume substitusi; Plasmanat 1000 mL, koloid 200–300 ml. Terapi hari pertama: MetilPrednisolon 1 x 31,25 mg, Prostigmin : Sulfat Atropin 10 : 5 tiap 24 jam, Omeprazol 1 x 40 mg, Midazolam 3mg/jam, INH 1 x 300 mg peroral, Rifampicin 1 x 450mg peroral, Ethambutol 1 x 750mg, MgSO4 1000mg IV, direncanakan pemeriksakan kultur sputum dan BTA, diet cair peptisol 600 ml ( tes *feeding* ), Fisioterapi, direncanakan untuk pemasangan kateter vena sentral, evaluasi ulang Analisa Gas Darah (AGD) dan foto toraks.

Hari kedua perawatan keadaan umum pasien sadar dengan menggunakan mode ventilator SIMV PS PS 15 PEEP 5 RR 14 FiO2 40%, dengan keluaran RR 20 kali per menit *Peak Pressure* 19 TV 280–320, saturasi 97%–99%, hasil evaluasi Analisa Gas darah (AGD) arteri: AGD FiO2 0,4 pH 7,505 pO2 145,8 pCO2 30,9 HCO3 24,2 BE 2,3 SaO2 99,4 P/F = 364.5, kemudian dilakukan perubahan mode ventilator menjadi PSV PS 15 PEEP 5 FiO2 40% dengan keluaran RR 20–26 kali per menit *Peak Pressure* 21, TV 250–349, saturasi 97%–99% tekanan darah 100–125/6 –75 mmHg dengan laju nadi 82–86 kali per menit dengan irama ECG monitor irama sinus, didapatkan sputum jernih tidak produktif dari *endotracheal tube* (ETT).

Gambaran thoraks (14/10/2018): terpasang CDL dengan ujung setinggi corpus vertebrae Th 8, tidak tampak pneumothorax, tidak tampak kardiomegali.

Dilakukan penilaian menggunakan *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) dengan hasil 1 pasien kemungkinan tidak mengalami pneumonia. Terapi hari kedua ditargetkan *weaning* ventilator sampai PS bila memungkinkan, dilakukan *plasma exchange* kedua dengan target 1300–1500 cc.

Hari keenam kesadaran pasien E4M6Vt, dengan mode ventilator PS 10 PEEP 5 FIO2 40% dengan keluaran RR 21–26 *Peak Pressure* 16–18 TV 329–395, saturasi 100%, hemodinamik stabil, hasil AGD FiO2 0,4 pH 7,552 pO2 165,6 pCO2 33,7 HCO3 30,1 BE 7,4 SaO2 99,4 P/F = 414, kemudian PS diturunkan menjadi 5. Didapatkan sputum jernih jumlah sedikit dari ETT, dilakukan *plasma exchange* keempat.

Hari ke-9 kesadaran pasien composmentis dan kooperatif, dengan T-Piece O2 6 lt/menit, batuk kuat, slem sedikit, kemudian dilakukan ekstubasi. Pascaekstubasi hemodinamik stabil, SpO2 96%–100%. Pasien dilakukan *plasma exchange* yang ke 5, pindah keruangan hari kesebelas.

## Pembahasan

Penatalaksanaan Pre-ICU, Pasien datang ke IGD rujukan dari RS luar kemudian didiagnosis *impending* krisis myasthenia gravis dan TB paru dalam terapi. Perawatan pre-ICU dilakukan di HCU di mana diagnosis *impending* krisis myasthenia dibuat berdasarkan keluhan sesak napas sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit disertai sulit menelan dan suara melemah. Krisis myasthenia ditandai gejala gagal napas yaitu keluhan sesak makin berat yang diikuti peningkatan frekuensi napas dan retraksi dinding dada, kemudian dilakukan intubasi dan pasien dirawat di ICU. Tujuan perawatan pasien di HCU adalah pengawasan kemungkinan perburukan dari *impending* myasthenia menjadi krisis myasthenia gravis. Dalam perjalanannya pada hari ke-4 pasien mengalami gagal napas kemudian dilakukan intubasi dan dikonsulkan ke ICU. Pasien baru bisa pindah ke ICU kira-kira 10 jam setelah intubasi dan selama di HCU menggunakan *Jackson-reese*.

Perawatan di ICU hari pertama pasien pindah ke ICU dan didiagnosis sebagai krisis

myasthenia gravis dan TB paru dalam terapi. Diagnosis krisis myasthenia berdasarkan adanya riwayat myasthenia gravis sejak 5 tahun yang lalu dan gagal napas.<sup>1,8</sup> Krisis myasthenia gravis adalah gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanik. Sesak napas, batuk yang tidak efektif, tersedak, dan penurunan motorik yang cepat adalah situasi yang mengancam jiwa, oleh karena itu pasien memerlukan perawatan di ICU.<sup>8</sup>

Selama perawatan di ICU terjadi perbaikan klinis bermakna pasca *plasma exchange* yang pertama yang dilakukan di hari pertama perawatan ICU ditandai dengan kenaikan P/F rasio.

Hari pertama pasien dilakukan kontrol ventilator dengan mode *Pressure Control Mechanical Ventilation* (PCMV) dan plasmapheresis yang pertama. Hari kedua terjadi perbaikan respirasi dan P/F ratio, *support* ventilator diturunkan menjadi *Pressure Synchronize Intermitten Mandatory Ventilation* (PSIMV), dilanjutkan *plasmapheresis* kedua.

Hari ke 3 sampai ke 8 dilakukan *plasmapheresis* ke 3 dan 4, respirasi dan P/F makin membaik *support ventilator* diturunkan ke *Pressure Support Ventilation* (PSV) kemudian *Continue Positive Airway Pressure* (CPAP). Hari ke 9 pasien dilakukan ekstubasi dan hari kesebelas pasien pindah ke ruangan dengan O<sub>2</sub> binasal kanul 3L/mnt dalam kondisi hemodinamik stabil. Gambaran khas myasthenia gravis adalah kelelahan dan kelemahan yang mengenai grup otot yang berfluktuasi setiap hari selama beberapa bulan. Gejala sering memburuk pada malam hari dan setelah aktivitas, kemudian perbaikan setelah periode istirahat. Kelemahan okuler menyebabkan ptosis dan diplopia merupakan gambaran umum yang muncul dan mengenai 90% pasien myasthenia gravis. Sejumlah 15% pasien hanya terbatas pada mata, tetapi sisanya berkembang progresif menjadi penyakit umum, biasanya dalam kurun waktu 2 tahun. Kelemahan bulbar umum terjadi dan menyebabkan disfagia, disarthria dan kesulitan mengunyah. Kelemahan bulbar yang berat sering berhubungan dengan atrofi otot bulbar, hal ini merupakan gambaran yang menonjol pada grup Myasthenia Gravis anti *Muscle spasifik Tyrosine Kinase* (MuSK). Kelemahan otot pernapasan sering menyertai keterlibatan bulbar. Kelemahan anggota gerak

pada myasthenia gravis lebih jelas pada lengan dari pada kaki, juga lebih jelas pada otot proksimal dari pada distal. Tingkat keparahan myasthenia gravis diklasifikasikan oleh *myasthenia gravis foundation of America* seperti berikut.

Berdasarkan klasifikasi pada Gambar 4 diatas, myasthenia gravis pada pasien ini masuk pada kelas V yaitu krisis myasthenia yang membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik, oleh karena itu perlu perawatan di ICU. Secara patogenesis, 85%–90% pasien dengan myasthenia gravis yang didapat (*acquired* myasthenia gravis)) terdeteksi level anti asetilkolin reseptor (AChR) antibodi (*seropositive MG*) yang bertanggung jawab sebagai perusak reseptor asetilkolin (ACh) pasca sinaps. Autoantibodi ini menyebabkan penurunan densitas AChR melalui 3 mekanisme.

Mekanisme pertama adalah adanya suatu komplemen mediator yang lisis pada membran pasca sinaps yang menyebabkan distorsi morfologi yang biasanya berat. Kedua, mata rantai ikatan antibodi AChR yang berdekatan menyebabkan peningkatan degradasi reseptor. Ketiga, mungkin ada beberapa rantai molekul ACh diblok langsung oleh autoantibodi. Efek mendasar dari penurunan antibodi-mediator ini pada densitas AChR adalah kehilangan margin aman dilihat dengan transmisi *neuromuskular* normal. Hal ini menyebabkan penurunan pembentukan potensial aksi pasca sinaps, yang mana akan menimbulkan kelemahan kontraksi otot. Sekitar 10%–15% pasien myasthenia gravis memiliki antibodi AChR yang tidak terdeteksi (*seronegative MG*). Sekitar 60% pasien telah ditemukan memiliki antibodi *neuromuscular junction* (NMJ) protein pasca sinaps lain yang disebut MUSK, protein ini penting untuk pengelompokan semua NMJ dan kehilangan protein tersebut menyebabkan penurunan jumlah AChR yang berfungsi.<sup>10</sup> Pasien dengan myasthenia gravis tanpa anti AChR atau antibodi MUSK, baru baru ini ditemukan memiliki afinitas antibodi IgG yang rendah.

Meskipun mekanisme yang tepat belum jelas, kelenjar timus tampak terlibat dalam pembentukan antibodi AChR, khususnya MG awitan dini.<sup>11</sup> Operasi pengambilan timus yang hiperplasi sering memunculkan remisi komplit maupun parsial pada sebagian besar pasien. Thymoma juga terlihat pada MG. Operasi tidak berkaitan

dengan tingginya derajat remisi, namun tetap penting karena tumor dapat menyebabkan invasi lokal.<sup>1</sup> Pada kasus ini, pasien telah dilakukan timektomi 2 tahun sebelumnya namun tetap terjadi eksaserbasi. Hal ini menunjukkan bahwa timektomi tidak berkaitan dengan pencegahan kekambuhan MG, namun tetap diperlukan untuk mencegah efek invasi lokal.

Diagnosis myasthenia gravis selain berdasarkan pemeriksaan klinis, juga ditunjang uji farmakologi, uji elektrofisiologi dan terdeteksi adanya anti-AchR antibodi. Uji tensilon terdiri dari pemberian antikolinesterase edroponium intravena kerja pendek dan dinilai perbaikan klinis kekuatan otot. Kekurangan tes ini adalah keterbatasan sensitivitas dan spesifisitas diagnosa MG. Suatu alternatif tes *bedside* yang relatif non invasi yaitu menempatkan *icepack* di atas mata dan memantau perbaikan ptosis. Tes andalan MG adalah uji elektrofisiologi yaitu stimulasi syaraf berulang, pada rata-rata 2–5 Hz akan memperlihatkan penurunan progresif potensial aksi gabungan otot berturut-turut. Di tangan yang ahli, tes ini abnormal pada 80% pasien MG general dan 50% pada pasien MG okuler.<sup>12</sup> Fiber tunggal elektromiografi dapat menaikkan sensitivitasnya sampai 95%. Adanya anti AChR atau anti MUSK antibodi dilakukan untuk konfirmasi diagnosis. Setelah terkonfirmasi, selanjutnya harus dilakukan CT/MRI toraks untuk mendeteksi adanya masa timus.

Terapi myasthenia gravis pada kasus ini ditujukan langsung untuk meningkatkan transmisi neuromuskular. Pemberian antikolinesterase dengan masa kerja panjang (pyridostigmin) dan pemberian immunosupresi jangka panjang dengan kortikosteroid (prednison) sedangkan steroid sparing (azathioprin) belum diberikan saat di ICU. Pasien dengan krisis MG mungkin juga memerlukan immunomodulasi jangka pendek baik itu dengan *plasma exchange* maupun IVIg (imunoglobulin intravena).<sup>1</sup> Untuk kasus ini diberikan *plasma exchange* sebanyak 5 kali dengan hasil perbaikan klinis yang baik.

### Indikasi dan Risiko Penggunaan Ventilator pada Krisis Myasthenia

Kejadian krisis myasthenia pada myasthenia gravis awitan dini adalah 15–29% dan biasanya

terjadi dalam waktu 1 tahun setelah diagnosis. Terapi menghasilkan respon yang relatif cepat dan tingkat kekambuhan rendah. Berbeda dengan krisis myasthenia awitan lambat yang terjadi pada 50% pasien Myasthenia Gravis, sering sulit diterapi dan tingkat kekambuhan tinggi.<sup>9</sup> Krisis MG umumnya dipicu oleh dua sebab yaitu infeksi dan inisiasi terapi kortikosteroid. Pada kasus ini krisis MG diduga lebih karena infeksi TB paru yang diderita pasien. Untuk memastikannya memang masih perlu penelitian lebih lanjut.

Pengelolaan utama krisis miastenia pada pasien ini adalah mengenali secara dini ancaman gagal napas atau gagal bulbar, dan cepat dilakukan intubasi diikuti pemasangan ventilator seperti yang telah dilakukan pada pasien ini. Tanda-tanda yang makin memberat seperti agitasi, takipneu, penggunaan otot-otot tambahan, pergerakan otot abdomen yang paradok saat istirahat, dan ketidakmampuan menelan sekret, juga pengukuran *bedside* kekuatan kapasitas vital paru < 20mL/kg mendukung keputusan intubasi, namun pengukuran ini sulit dilakukan dalam kondisi agitasi, sehingga tidak kami lakukan pada pasien ini.

Ventilator non invasif telah digunakan pada krisis myasthenia untuk mencegah intubasi, namun sedikit manfaatnya karena kegagalan bulbar hampir selalu menyertai kegagalan respirasi. Intubasi diperlukan untuk proteksi jalan napas dari aspirasi. Setelah intubasi dan ventilasi mekanik, terapi antikolinesterase biasanya dihentikan karena dapat memperburuk fungsi neuromuskular.<sup>1</sup> Pada pasien ini pemberian antikolinesterase tetap dilanjutkan pasca intubasi dan ventilasi mekanik dengan pertimbangan antikolinesterase memiliki peran mencegah atau memblok autoantibodi yang mungkin masih ada selama proses terapi PE.

Percobaan *Randomize Control Trial* (RCT) membandingkan *plasma exchange* (PE) dan IVIg pada krisis myasthenia menunjukkan bahwa keduanya sama efektif tetapi sebagian besar lebih memilih PE karena lebih cepat aksinya.<sup>14</sup> Efek ini menguntungkan pasien untuk cepat lepas dari ventilator, sehingga menghindari risiko komplikasi yang terjadi terkait penggunaan ventilator.<sup>15</sup> Penggunaan ventilator sendiri, dapat berisiko terjadi *ventilator-associated events*

(VAE). VAE adalah suatu keadaan penurunan oksigenasi yang berkelanjutan setelah stabilisasi dengan ventilator minimal 2 hari berturut-turut atau lebih. VAE terdiri dari ventilator *associated conditions* dan *infection-related ventilator-associated complications* termasuk didalamnya *ventilator associated pneumonia* (VAP). Penelitian terbaru menunjukkan peningkatan mortalitas pada pasien dengan diagnosa VAE dibanding dengan yang bukan VAE.<sup>15</sup>

*Plasma Exchange* (PE) menghasilkan perbaikan sementara, maka terapinya ditambah dengan obat immunosupresi kerja panjang, paling umum adalah prednisolon 1 mg/kg berat badan (BB)/hari. *Plasma Exchange* (PE) dikontraindikasikan pada pasien sepsis berat, gagal jantung, hipotensi dan kehamilan, dan IVIg digunakan pada situasi tersebut diatas. Ektubasi hanya boleh dipertimbangkan bila infeksi penyerta telah berhasil diatasi, kekuatan kapasitas vital > 30 ml/kg dan fungsi bulbar telah dinilai adekuat. Lebih dari 30% pasien myasthenia memerlukan reintubasi, paling banyak pasien usia tua, adanya atelektasis, dan pada pasien yang memerlukan perawatan ICU lama.<sup>16</sup> Penggunaan mode ventilator Bilevel Positive End Expiratory Pressure (BIPEP) dengan pemberian tekanan positif di akhir ekspirasi dan inspirasi mungkin dapat membantu menghindari reintubasi.<sup>17</sup> Bila dikelola di unit spesialis, mortalitas krisis myasthenia adalah 5%, paling banyak kematian disebabkan komplikasi jantung atau sepsis.

Kebanyakan pasien myasthenia yang dilakukan timektomi aman dilakukan ektubasi di akhir prosedur. Hanya sebagian kecil yang membutuhkan bantuan ventilator lanjutan. Faktor prediksi yang membutuhkan ventilator lanjutan adalah myasthenia gravis yang berat, kelemahan fungsi bulbar, adanya krisis myasthenia sebelumnya dan penurunan fungsi kapasitas vital paru. Semua pasien butuh perawatan di unit perawatan intensif dengan kerjasama antara anesthesiologis, intensivis dan neurologis. Analgetik adekuat penting diberikan selama dan sesudah operasi dengan analgetik epidural torakal sebagai pilihan memuaskan. Terapi antikolinesterase dimulai kembali setelah operasi, tetapi diturunkan selama 48 jam pertama.<sup>1</sup>

### ***Plasma Exchange* (PE)**

Ada dua teknik terapi *plasma exchange* yaitu memisahkan dengan alat pemisah sel (centrifugal) atau dengan filtrasi membran. Protokol *plasma exchange*: 4 sampai 5 kali *exchange* dengan dosis 40–50 mL/Kg berat badan selama 1 minggu atau lebih, sampai pasien memperlihatkan perbaikan yang bermakna.

*Plasma Exchange* (PE) bertujuan untuk membuang antibodi patogen. Efek klinis dini dari PE kadang tampak kurang dari 24 jam. Perbaikan yang cepat dapat terjadi karena sebagian fraksi antibodi yang memblok langsung reseptor asetilkolin akan terbuang. Efek PE dapat tertunda atau tampak lebih jelas setelah 2 hari atau lebih. Hal ini terjadi karena aksi pembuangan antibodi terjadi tidak langsung, contoh adanya kenaikan pergantian reseptor atau adanya lisis ikatan komplemen-mediator pada membran pasca sinaps. Meskipun pada prakteknya sekarang tidak ada pembatasan usia untuk terapi ini, tetapi pada usia tua dengan kelainan multi organ akan meningkatkan risiko komplikasi yang makin berat; reaksi sistem kardiovaskular, gangguan elektrolit, sepsis, trombosis dan tromboflebitis, emboli paru, dan endokarditis bakteri subakut dapat terjadi. Pada kondisi ini perlu pertimbangan untuk meningkatkan efisiensi dan selektifitas PE, atau PE dikombinasi dengan semi selektif *immunoabsorption* tryptophan polyvinylalcohol gels atau protein-A-columns. Prosedur lebih selektif ini setidaknya sama efektif dengan PE standar. Absorpsi albumin dapat diabaikan dengan kolom imunoabsorpsi, sehingga tidak diperlukan substitusi protein.

Berdasarkan penelitian serial 72 pasien dengan krisis Myasthenia yang diterapi dengan PE, *immunoabsorption*, atau kombinasi. Menyimpulkan bahwa *plasma exchange* adalah terapi terbaik untuk krisis miasthenia.<sup>18</sup> Meski kebanyakan memerlukan terapi kombinasi dengan *immunoadsorption*. Imunoglobulin intravena adalah alternatif yang masuk akal, tetapi kurang persediaan dan harga tinggi membatasi penggunaannya.<sup>18</sup>

*Plasma exchange* (PE) bekerja dengan menghilangkan autoantibodi dan faktor-faktor seperti protein-protein komplemen. PE adalah terapi yang terdiri dari 4 sampai 6 kali *exchange*,

masing masing dibuang 3–5 L plasma. Dapat dilakukan tiap hari atau selang sehari. *Plasma Exchange* (PE) merupakan terapi yang penting dan efektif bekerja dan efek terapi cepat pada myasthenia kambuh maupun krisis. Perbaikan terlihat dalam waktu 48 jam pasca plasmapheresis yang pertama atau kedua.<sup>19</sup>

Dua terapi utama yang tersedia adalah imunoglobulin intravena (IVIg) dan *plasma exchange*. Dosis dari IVIg yaitu 400 mg/kg perhari selama 5 hari. Pasien harus diseleksi adanya defisiensi IgA untuk menghindari reaksi anafilaktik dari IVIg. Efek samping paling banyak dengan IVIg adalah sakit kepala. Komplikasi yang lain; panas, mual, tempat penyuntikan intra vena tidak nyaman, ruam, malaise. Efek buruk yang lebih serius; aseptik meningitis, hipertensi, aritmia jantung, trombositopeni dan trombosis, stroke, infark miokard dan emboli paru. PE dapat diberikan 5 kali *exchange* ( 1 volume plasma atau 3–4 L per *exchange*) biasa dilakukan setiap hari selama 10 hari. Cairan pengganti umumnya NaCl 0,9% atau albumin 5%. Akses vena didapat melalui kateter vena sentral. Infeksi dan perdarahan dari akses vena sentral kurang dari 2%.<sup>19</sup> Komplikasi umum dari PE ; febris, gejala hipokalsemia (terutama parestesi), penurunan tekanan darah sementara, dan takikardi. Efek serius lain tetapi jarang terjadi adalah aritmia, infark miokard, dan hemolisis. Respons terapi umumnya 2 hari setelah PE dan 4–5 hari setelah IVIg. Kedua terapi efeknya dapat terlihat dalam beberapa minggu. Bila hasil terapi kurang respons atau tidak ada respon, PE dapat diberikan setelah IVIg atau IVIg dapat diberikan setelah PE. *American academy of neurology* (AAN) merekomendasikan pemberian terapi tunggal saja dengan memilih salah satu dari *plasma exchange* atau IVIg. Keduanya dikatakan sama efektif, namun dalam butir rekomendasinya AAN juga mengatakan PE bekerja lebih cepat dibanding IVIg.<sup>14</sup>

Beberapa bukti yang ada menunjukkan PE dapat lebih efektif dari IVIg untuk terapi krisis myasthenia. Suatu studi restropektif multisenter pasien-pasien yang mengalami krisis myasthenia membandingkan penggunaan 5 atau 6 siklus PE lengkap setiap hari dengan 400 mg/kg/hari IVIg yang diberikan setiap hari selama 5 hari ditemukan PE lebih efektif. Pasien yang

mulai diberikan PE didapatkan perbaikan klinis yang lebih baik dan lebih cepat, status respirasi lebih baik dalam 2 minggu, lebih baik *outcome functional* organ dalam 1 bulan. Komplikasi instabilitas kardiovaskular lebih tinggi pada PE. Sebaliknya dari studi prospektif random, penelitian pada pasien-pasien MG kambuh yang diterapi 3 siklus PE dengan pasien yang di berikan IVIg 400 mg/kg/hari selama 3–5 hari didapatkan tidak ada perbedaan antara keduanya.<sup>20</sup> Hal ini mungkin disebabkan karena studi ini tidak membatasi subyek penelitian pasien-pasien krisis myasthenia gravis saja, melainkan subyeknya digabung antara MG dengan krisis myasthenia maupun MG kambuh.

Berdasarkan bukti-bukti diatas meskipun ada keuntungan efek terapi PE lebih cepat dari IVIg namun lebih sering menyebabkan gangguan kardiovaskuler, sehingga dipertimbangkan penggunaan terapi PE adalah pada pasien-pasien krisis myasthenia dengan hemodinamik stabil.

## Simpulan

Krisis myasthenia adalah kondisi mengancam jiwa yang membutuhkan intubasi dan bantuan ventilator, sedangkan penggunaan ventilator berisiko terjadinya komplikasi infeksi dan keadaan lain yang berkaitan dengan ventilator. Terapi *plasma exchange* terbukti efektif cepat memperbaiki kondisi klinis, membantu cepat lepas dari ventilator sehingga mencegah komplikasi lebih lanjut akibat penggunaan ventilator pada pasien krisis myasthenia yang hemodinamiknya stabil.

## Daftar Pustaka

1. Ugan R, Nicholas H. Diagnosis, assessment, and management of myasthenia gravis and paramyasthenia syndromes. *Oxford Textbook of Critical Care* 2<sup>th</sup> ed. 2016: 1220–17.
2. Meriggioli MN and Saunders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet: Neurology*. 2009;8:475–90.
3. Khadilkar SV, Sahni AO, patil SG. Miastenia gravis *JAPI* 2004;53:89–905.

4. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand.* 2005;111:134–141.
5. Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol.* 2007;244:112–8.
6. Brainin M, Barnes M, Baron J.C, dkk. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations,2004 *Eur J Neurol.*2004;11: 577–81.
7. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:797–804.
8. Shahdevi Nandar Kurniawan. Update neurological disease on clinical practice: Kegawatan pada neuromuskular. *Continuing Neurological Education* 2015;4:1–34.
9. Chaudhuri A and Behan PO. Myasthenic crisis. *Quarterly Journal of Medicine.* 2009;102:97–107.
10. Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, dkk. Acetylcholine receptor loss and postsynaptic damage in MuSK antibody positive myasthenia gravis. *Annals Neurol.* 2005;57:289–93.
11. Roxanis I, Micklem K, and Wilcox N. True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis: implications for immunopathogenesis. *Neuroimmunol.* 2001;112:163–73.
12. Meriggioli MN and Saunders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular disorders. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84:627–37.
13. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the Am Academy Neurol. 2000;55:7–15.
14. Sander DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, dkk. View and reviews: International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Am Academy Neurol.* 2016;87:350–8.
15. Kobayashi H, Uchino S, Takinami M, Uezono S. The Impact of Ventilator- Associated Events in Critically Ill Subjects With Prolonged Mechanical Ventilation. *Respirat Care.* 2017;62(11):1379-86.
16. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Archiv Neurol.* 2008;65:929–33.
17. Rabinstein AA, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology.* 2002;59:1647–9.
18. Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics.* 2008;5:535–41.
19. Ahmed A, Milind Kothari DO. Myasthenia Gravis: An Updated Review. *Austin J Musculoskelet Disord.* 2016;3(2):1032.
20. Linda C, Wendell, Joshua M, Levine. Myasthenia Crisis. *The Neurohospitalist.* 2011;1:16–22.