

LAPORAN KASUS

Myasthenia Gravis dan Tuberculosis

Nur Arafah Pane,¹ Reza Widiyanto Sudjud²

¹Anestesia dan Terapi Intensif Rumah Sakit Umum Daerah Kota Tangerang

²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

Abstrak

Myasthenia gravis adalah salah satu karakteristik penyakit autoimun yang disebabkan oleh adanya gangguan dari *synaptic transmission* atau pada neuromuscular *junction*. Hal ini ditandai oleh suatu kelemahan abnormal dan progresif pada otot rangka yang dipergunakan secara terus menerus dan disertai dengan kelelahan saat beraktivitas. Sebelum memahami tentang myasthenia gravis. Pengetahuan tentang anatomi dan fungsi normal dari neuromuscular *junction* sangatlah penting. Membran presinaptik (membran saraf), membran post sinaptik (membran otot), dan celah sinaps merupakan bagian-bagian pembentuk neuromuscular *junction*. Mekanisme imunogenik memegang peranan yang sangat penting pada patofisiologi myasthenia gravis, dimana antibody yang merupakan produk dari sel B justru melawan reseptor asetilkolin. Penatalaksanaan myasthenia gravis dapat dilakukan dengan obat-obatan, thymectomy ataupun dengan imunomodulasi dan immunosupresif terapi yang dapat memberikan prognosis yang baik pada kesembuhannya. Pada beberapa kasus banyak terjadi myasthenia gravis setelah pasien mengalami penurunan imun yang sebabnya belum diketahui. Boleh jadi pada kasus ini TB salah satu penyebabnya menjadi penurunan imun sehingga terjadi myasthenia gravis tapi bukan semua penderita Tuberculosis akan menjadi myasthenia gravis boleh jadi ada penyebab autoimunnya yang lain.

Kata Kunci: *Myasthenia gravis; Neuromuskular junction; Penatalaksanaan; Tuberculosis*

Myasthenia Gravis and Tuberculosis

Abstract

Myasthenia gravis is one characteristic of autoimmune disease caused by the disruption of synaptic transmission at the neuromuscular junction. It is characterized by a progressive weakness and abnormal skeletal muscle used continuously and accompanied by fatigue on exertion. Knowledge of normal anatomy and function of the neuromuscular junction is very important for understanding about myasthenia gravis, presynaptic membrane (membrane nerve), post synaptic membrane (membrane of the muscle), and the synaptic gap forming part of the neuromuscular junction. Immunogenic mechanism plays a very important in the pathophysiology of myasthenia gravis, in which the antibody is the product of B cells is precisely against the acetylcholine receptor. Management of myasthenia gravis to do with drugs, thymectomy or with immunomodulating and immunosuppressive therapy that can provide a good prognosis in the healing myasthenia gravis. In many cases always myasthenia gravis founded after patient decrease immune we don't know where cause. In case TB one case decrease immune and founded myasthenia gravis, but not all case TB founded myasthenia gravis maybe another autoimmune else.

Key Word: Myasthenia gravis; Management; Neuromuscular junction; Tuberculosis

Korespondensi: Nurarafah Pane.,dr.,SpAn Anestesia dan Terapi Intensif Rumah Sakit Umum Daerah Kota Tangerang, Cluster lavaletta LV modernland Tangerang, Email: panearafah@gmail.com

Pendahuluan

Myasthenia gravis adalah salah satu karakteristik penyakit autoimun pada manusia. Selama beberapa tahun terakhir telah dilakukan penelitian tentang gejala myasthenia gravis yang diimmunisasi dengan *acetylcholine reseptor* (ACHR) pada kelinci. Sedangkan pada manusia yang menderita myasthenia gravis, ditemukan kelainan pada *neuromuscular junction* akibat defisiensi dari *acetylcholine reseptor* ACHR. Pada hampir 90 % penderita myasthenia gravis, transfer pasif igg pada beberapa bentuk penyakit dari manusia ke tikus yang diperantai tentang sirkulasi antibodi ACHR, sehingga lokalisasi immune kompleks (igg dan komplemen) pada membrane post sinaptik dari plasmaparesis.¹

Terdapat perkembangan dalam pengertian tentang struktur dan fungsi dari ACHR serta interaksinya dengan antibodi ACHR, telah dianalisis dengan sangat hati-hati, dan mekanisme dimana *antibody* ACHR memengaruhi transmisi neuromuskular ini diakibatkan adanya hubungan antara konsentrasi, spesifitas, dan fungsi dari antibodi terhadap manifestasi klinik pada myasthenia gravis.¹

Kelainan miastenik yang terjadi secara genetik atau kongenital, dapat terjadi karena berbagai faktor. Salah satu diantaranya adalah kelainan pada neuromuskular yang berbeda dari myasthenia gravis yaitu *the lambert-eaton myasthenic syndrome* ternyata juga merupakan kelainan yang berbasis autoimun. Pada sindrom ini, zona partikel aktif dari membran presinaptik merupakan target dari autoantibodi yang pathogen baik secara langsung maupun tidak langsung.¹

Sehingga tidak dapat diragukan bahwa terapi imunomodulasi dan immunosupresif dapat memberikan prognosis yang baik pada penyakit ini. Walaupun terdapat banyak penelitian tentang terapi myasthenia gravis yang berbeda-beda. Akan tetapi, beberapa dari terapi ini justru diperkenalkan saat pengetahuan dan pengertian tentang immunopatogenesis masih sangat kurang.²

Definisi myasthenia gravis

Myasthenia gravis adalah suatu kelainan autoimun yang ditandai oleh suatu kelemahan

abnormal dan progresif pada otot rangka yang dipergunakan secara terus menerus dan disertai dengan kelelahan saat beraktifitas.² Penyakit ini timbul karena adanya gangguan dari sinaptik transmission atau pada neuromuskular *junction*. Dimana bila penderita beristirahat, maka tidak lama kemudian kekuatan otot akan pulih kembali.²

Epidemiologi

Myasthenia gravis merupakan penyakit yang jarang ditemui. Angka kejadiannya 20 dalam 100.000 Populasi. Biasanya penyakit ini lebih sering tampak pada usia di atas 50 tahun. Wanita lebih sering menderita penyakit ini dibanding dengan pria dan dapat terjadi pada berbagai usia. Pada wanita penyakit ini tampak pada usia yang lebih muda, yaitu sekitar 28 tahun, sedangkan pada pria, penyakit ini sering terjadi pada usia 60 tahun.²⁻⁴

Anatomi neuromuskular junction

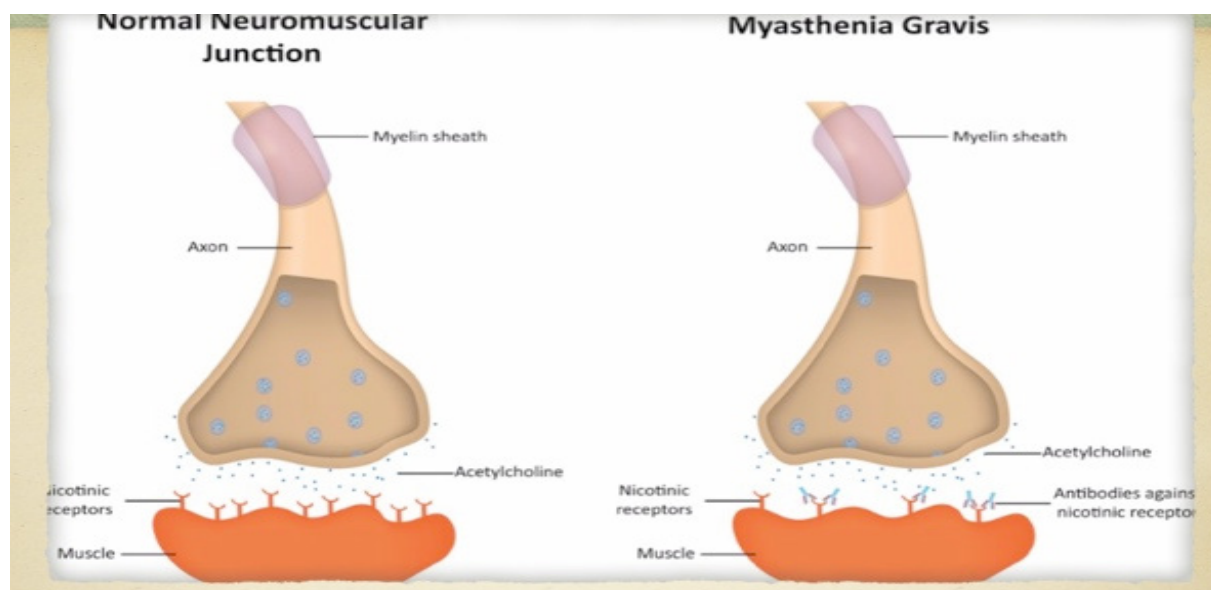
Pengetahuan tentang anatomi dan fungsi normal dari neuromuskular *junction* sangatlah penting sebelum memahami tentang myasthenia gravis. Tiap-tiap serat saraf secara normal bercabang beberapa kali dan merangsang tiga hingga beberapa ratus serat otot rangka motor *end plate*. Ujung-ujung saraf membuat suatu sambungan yang disebut neuromuskular *junction* atau sambungan neuromuskular.^{2,4}

Membran pre sinaptik (membran saraf), membrane post sinaptik (membran otot), dan celah sinaps merupakan bagian-bagian pembentuk neuromuskular *junction*. Bagian terminal dari saraf motoric melebar pada bagian akhirnya yang disebut terminal bulb, yang terbentang diantara celah-celah yang terdapat di sepanjang serat saraf.

Patofisiologi

Observasi klinik yang mendukung hal ini mencakup timbulnya kelainan autoimun yang terkait dengan pasien yang menderita myasthenia gravis, misalnya autoimun tiroiditis, sistemik lupus eritematosus, arthritis rheumatoid, dan lain-lain. Sehingga mekanisme imunogenik memegang peranan yang sangat penting pada patofisiologi myasthenia gravis.²⁻⁵

Hal inilah yang memegang peranan penting pada melemahnya otot penderita dengan



Harrison's Neurology in Clinical Medicine 4th Ed., 2017

myasthenia gravis. Sejak tahun 1960 telah didemonstrasikan bagaimana autoantibodi pada serum penderita myasthenia gravis secara langsung melawan konstituen pada otot. Tidak diragukan lagi, bahwa antibodi pada reseptor nikotinik asetilkolin merupakan penyebab utama kelemahan otot pasien dengan myasthenia gravis. Autoantibodi terhadap asetilkolin reseptor (anti-achrs), telah dideteksi pada serum 90 % pasien yang menderita acquired myasthenia gravis generalisata.²⁻⁶

Myasthenia gravis dapat dikatakan sebagai penyakit terkait sel B dimana antibodi yang merupakan produk dari sel B justru melawan reseptor asetilkolin. Peranan sel T pada pathogenesis myasthenia gravis mulai semakin menonjol. Walaupun mekanisme pasti tentang hilangnya toleransi imunologik terhadap reseptor asetilkolin pada penderita myasthenia gravis belum sepenuhnya dapat dimengerti. Timus merupakan organ sentral terhadap imunitas yang terkait dengan sel t, dimana abnormalitas pada timus seperti hiperplasia timus atau timoma biasanya muncul lebih awal pada pasien dengan gejala miastenik.^{4,6}

Sub unit alfa juga merupakan *binding site* dari asetilkolin. Sehingga pada pasien myasthenia gravis, antibodi ig g dikomposisikan dalam berbagai subklas yang berbeda, dimana satu antibodi secara langsung melawan area imunogenik utama pada

sub unit alfa, ikatan antibodi reseptor asetilkolin pada reseptor asetilkolin akan mengakibatkan terhalangnya transmisi neuromuskular melalui beberapa cara, antara lain: ikatan silang reseptor asetilkolin terhadap antibodi anti reseptor asetilkolin dan mengurangi jumlah reseptor asetilkolin pada neuromuskular *junction* dengan cara menghancurkan sambungan ikatan pada membran post sinaptik, sehingga mengurangi area permukaan yang dapat digunakan untuk insersi reseptor-reseptor asetilkolin yang baru disintesis.²⁻⁶

Gejala klinis

Myasthenia gravis dikarakteristikan melalui adanya kelemahan yang berfluktuasi pada otot rangka dan kelemahan ini akan meningkat apabila sedang beraktivitas. Penderita akan merasa ototnya sangat lemah pada siang hari dan kelemahan ini akan berkurang apabila penderita beristirahat.² Gejala klinis myasthenia gravis antara lain adalah kelemahan pada otot ekstraokular atau ptosis. Ptosis yang merupakan salah satu gejala sering menjadi keluhan utama penderita myasthenia gravis, ini disebabkan oleh kelumpuhan dari nervus okulomotorius. Walaupun pada myasthenia gravis otot levator palpebrae jelas lumpuh, namun ada kalanya otot-otot okular masih bergerak normal. Tetapi pada tahap lanjut kelumpuhan otot okular kedua belah

Table 4 Clinical classifications (modified) of the severity of myasthenia gravis

Osserman's classification

- (1) Localized, non-progressive disease (ocular myasthenia)
- (2) Gradual onset generalized disease (involving more than one group of striated muscles, both skeletal and bulbar)
- (3) Acute fulminant generalized disease with severe bulbar involvement
- (4) Late severe disease (usually developing 2 years or more after symptoms in category 1 or 2)
- (5) Muscle atrophy (not due to disuse) in late generalized disease, restricted to skeletal muscles and usually related to the duration of the disease and clinical severity (myasthenic myopathy)

Myasthenia Gravis Foundation of America classification

Class I: ocular myasthenia, also may have weakness of eye closure

Class II: mild weakness of non-ocular muscles

Class III: moderate weakness of non-ocular muscles

Class IV: severe weakness of non-ocular muscles

Class V: requiring intubation, with or without mechanical ventilation

- Class II–IV are each divided into subgroups (a) (predominant limb and trunk muscle weakness) and (b) (predominant bulbar weakness); severity of ocular muscle weakness does not affect the staging.

Chaudhuri A., Beha P.O. Myasthenic Crisis: Review. Q J Med 2009; 102:97-107 doi:10.1093/qjmed/hcn152

sisi akan melengkapi ptosis myasthenia gravis.²

Sewaktu-waktu dapat pula timbul kelemahan dari otot masseter sehingga mulut penderita sukar untuk ditutup. Kelemahan otot bulbar juga sering terjadi, diikuti dengan kelemahan pada fleksi dan ekstensi kepala, selain itu dapat pula timbul kesukaran menelan dan berbicara akibat kelemahan dari otot faring, lidah, palatum molle, dan laring sehingga timbullah paresis dari palatum molle yang akan menimbulkan suara sengau. Selain itu bila penderita minum air, mungkin air itu dapat keluar dari hidungnya.⁷

Myasthenia gravis -> gagal transmisi impuls saraf ke otot karena respon tubuh membentuk antibodi -> *fluctuating weakness and fatigue*.

Acute attacks can be life threatening -> swallowing or breathing difficulties.

Myasthenia gravis krisis terjadi selama 2–3 tahun setelah onset awal (74%)->mortalitas terjadi pada saat ini. Jika bertahan dalam 3 tahun pertama -> membaik/*steady state*, perburukan jarang setelah 3 tahun biasanya *trigger* -> infeksi; tanpa *trigger* 30%–40 %

Diagnosis myasthenia gravis

Pemeriksaan fisik yang cermat harus dilakukan untuk menegakkan diagnosis suatu myasthenia gravis. Kelemahan otot dapat muncul menghinggapi bagian proksimal dari tubuh serta simetris di kedua anggota gerak kanan dan kiri.

Walaupun dalam berbagai derajat yang berbeda, biasanya reflex tendon masih ada dalam batas normal.^{6,7}

Kelemahan otot wajah bilateral akan menyebabkan timbulnya *myastenic sneer* dengan adanya ptosis dan senyum yang horizontal dan myasthenia gravis biasanya selalu disertai dengan adanya kelemahan pada otot wajah.⁷ Pada pemeriksaan fisik, terdapat kelemahan otot-otot palatum, yang menyebabkan suara penderita seperti berada di hidung (*nasal twang to the voice*) serta regurgitasi makanan terutama yang bersifat cair ke hidung penderita. Selain itu, penderita myasthenia gravis akan mengalami kesulitan dalam mengunyah serta menelan makanan, sehingga dapat terjadi aspirasi cairan yang menyebabkan penderita batuk dan tersedak saat minum. Kelemahan otot bulbar juga sering terjadi pada penderita dengan myasthenia gravis. Ditandai dengan kelemahan otot-otot rahang pada myasthenia gravis yang menyebabkan penderita sulit untuk menutup mulutnya, sehingga dagu penderita harus terus ditopang dengan tangan. Otot-otot leher juga mengalami kelemahan, sehingga terjadi gangguan pada saat fleksi serta ekstensi dari leher.^{2,7}

Otot-otot anggota tubuh atas lebih sering mengalami kelemahan dibanding dengan otot-otot anggota tubuh bawah. *Musculus deltoid* serta fungsi ekstensi dari otot-otot pergelangan tangan

serta jari-jari tangan sering kali mengalami kelemahan. Otot trisep lebih sering terpengaruh dibandingkan otot bisep. Pada ekstremitas bawah, sering kali terjadi kelemahan melakukan dorsofleksi jari-jari kaki dibandingkan dengan melakukan plantarfleksi jari-jari kaki dan saat melakukan fleksi panggul.⁷

Hal yang paling membahayakan adalah kelemahan otot-otot pernapasan yang dapat menyebabkan gagal napas akut, dimana hal ini merupakan suatu keadaan gawat darurat dan tindakan intubasi cepat sangat diperlukan. Kelemahan otot-otot faring dapat menyebabkan kolapsnya saluran napas atas dan kelemahan otot-otot interkostal serta diafragma dapat menyebabkan retensi karbondioksida sehingga akan berakibat terjadinya hipoventilasi. Sehingga pengawasan yang ketat terhadap fungsi respirasi pada pasien myasthenia gravis fase akut sangat diperlukan.^{2,7}

Kelemahan sering kali mempengaruhi lebih dari satu otot ekstraokular, dan tidak hanya terbatas pada otot yang diinervasi oleh satu nervus kranialis. Serta biasanya kelemahan otot-otot ekstraokular terjadi secara asimetris. Hal ini merupakan tanda yang sangat penting untuk mendiagnosis suatu miastenia gravis. Kelemahan pada muskulus rektus lateralis dan medialis akan menyebabkan terjadinya suatu pseudointernuclear ophthalmoplegia, yang ditandai dengan terbatasnya kemampuan adduksi salah satu mata yang disertai nistagmus pada mata yang melakukan abduksi.^{2,7}

Penegakan diagnosis myasthenia gravis, dapat dilakukan pemeriksaan dengan cara penderita ditugaskan untuk menghitung suara yang keras. Lama kelamaan akan terdengar bahwa suaranya bertambah lemah dan menjadi kurang terang. Penderita menjadi anartris dan afonis. Setelah itu, penderita ditugaskan untuk mengedipkan matanya secara terus menerus dan lama kelamaan akan timbul ptosis. Setelah suara penderita menjadi parau atau tampak ada ptosis, maka penderita disuruh beristirahat. Kemudian tampak bahwa suaranya akan kembali baik dan ptosis juga tidak tampak lagi.^{4,7}

Untuk memastikan diagnosis miastenia gravis, dapat dilakukan beberapa tes antara lain:

Uji tensilon (edrophonium chloride)

Untuk uji tensilon, disuntikkan 2 mg tensilon secara intravena, bila tidak terdapat reaksi maka disuntikkan lagi sebanyak 8 mg tensilon secara intravena. Segera setelah tensilon disuntikkan kita harus memperhatikan otot-otot yang lemah seperti misalnya kelopak mata yang memperlihatkan adanya ptosis. Bila kelemahan itu benar disebabkan oleh miastenia gravis, maka ptosis itu akan segera lenyap. Pada uji ini kelopak mata yang lemah harus diperhatikan dengan sangat seksama, karena efektivitas tensilon sangat singkat.²⁻⁷

Uji prostigmin (neostigmin)

Pada tes ini disuntikkan 3 mL atau 1,5 mg prostigmin methylsulfat secara intra muskular (bila perlu, diberikan pula atropin 1/4 atau 1/2 mg). Bila kelemahan itu benar disebabkan oleh miastenia gravis maka gejala-gejala seperti misalnya ptosis, strabismus, atau kelemahan lain tidak lama kemudian akan lenyap.²⁻⁷

Uji kinin

Diberikan 3 tablet kinina masing-masing 200 mg. 3 Jam kemudian diberikan 3 tablet lagi (masing-masing 200 mg per tablet). Untuk uji ini, sebaiknya disiapkan juga injeksi prostigmin, agar gejala-gejala miastenik tidak bertambah berat. Bila kelemahan itu benar disebabkan miastenia gravis, maka gejala seperti ptosis, strabismus dan lain-lain akan bertambah berat.^{2,6}

Laboratorium

Antistriated muscle (anti-sm) antibodi

Tes ini menunjukkan hasil positif pada sekitar 84 % pasien yang menderita timoma dalam usia kurang dari 40 tahun. Sehingga merupakan salah satu tes yang penting pada penderita myasthenia gravis. Pada pasien tanpa timoma anti-sm antibodi dapat menunjukkan hasil positif pada pasien dengan usia lebih dari 40 tahun.^{7,8}

Anti muscle specific kinase (musk) antibodies

Hampir 50 % penderita myasthenia gravis yang menunjukkan hasil antiachr ab negatif (myasthenia gravis seronegarif), menunjukkan hasil yang positif untuk anti-musk ab.^{7,8}

Antistriational antibodies

Antibodi ini bereaksi dengan epitope pada reseptor

protein titin dan ryanodine (ryr). Antibodi ini selalu dikaitkan dengan pasien timoma dengan miastenia gravis pada usia muda. Terdeteksinya titin/ryr antibodi merupakan suatu kecurigaan yang kuat akan adanya timoma pada pasien muda dengan miastenia gravis.

Beberapa pasien dengan miastenia gravis menunjukkan adanya antibodi yang berikatan dalam pola *cross-striational* pada otot rangka dan otot jantung penderita.^{7,8}

Anti asetilkolin reseptor antibody

Hasil dari pemeriksaan ini dapat digunakan untuk mendiagnosis suatu myasthenia gravis, dimana terdapat hasil yang positif pada 74 % pasien. Delapan puluh persen dari penderita myasthenia gravis generalisata dan 50 % dari penderita dengan myasthenia okular murni menunjukkan hasil tes anti asetilkolin reseptor antibodi yang positif. Pasien timoma tanpa myasthenia gravis sering kali terjadi *false positive* anti-ACHR antibodi.^{7,8}

Elektrodiagnostik

Pemeriksaan elektrodiagnostik dapat memperlihatkan defek pada transmisi neuromuskular melalui 2 teknik:

Single fiber electromyography (sfemg)

Sfemg mendeteksi adanya defek transmisi pada neuromuskular fiber berupa peningkatan titer dan fiber density yang normal. Karena menggunakan jarum single fiber, yang memiliki permukaan kecil untuk merekam serat otot penderita. Sehingga sfemg dapat mendeteksi suatu titer (variabilitas pada interval interpotensial diantara 2 atau lebih serat otot tunggal pada motor unit yang sama) dan suatu fiber density (jumlah potensial aksi dari serat otot tunggal yang dapat direkam oleh jarum perekam).²⁻⁸

Repetitive nerve stimulation (rns)

Pada penderita miastenia gravis terdapat penurunan jumlah reseptor asetilkolin, sehingga pada rns terdapat adanya penurunan suatu potensial akut.

Penatalaksanaan

Myasthenia gravis merupakan kelainan neurologik yang paling dapat diobati. Antikolinesterase

(asetilkolinesterase inhibitor) dan terapi imunomodulasi merupakan penatalaksanaan utama pada miastenia gravis. Antikolinesterase biasanya digunakan pada miastenia gravis yang ringan. Sedangkan pada pasien dengan miastenia gravis generalisata, perlu dilakukan terapi imunomodulasi yang rutin. Penatalaksanaan miastenia gravis dapat dilakukan dengan obat-obatan, timomektomi ataupun dengan imunomodulasi dan immunosupresif terapi yang dapat memberikan prognosis yang baik pada kesembuhan miastenia gravis.²⁻⁸

Terapi pemberian antibiotik yang dikombinasikan dengan immunosupresif dan imunomodulasi yang ditunjang dengan penunjang ventilasi, mampu menghambat terjadinya mortalitas dan menurunkan morbiditas. Pengobatan ini dapat digolongkan menjadi terapi yang dapat memulihkan kekuatan otot secara cepat dan tepat yang memiliki onset lebih lambat tetapi memiliki efek yang lebih lama sehingga dapat mencegah terjadinya kekambuhan.²⁻⁸

Plasma exchange (PE)

Pe paling efektif digunakan pada situasi dimana terapi jangka pendek yang menguntungkan menjadi prioritas. Dasar terapi dengan pe adalah pemindahan anti asetilkolin secara efektif. Respons dari terapi ini adalah menurunnya titer antibodi. Dimana pasien yang mendapat tindakan berupa hospitalisasi dan intubasi dalam waktu yang lama serta trakeostomi, dapat diminimalisasikan karena efek pe.²⁻⁸

Terapi ini digunakan pada pasien yang akan memasuki atau sedang mengalami masa krisis. Pe dapat memaksimalkan tenaga pasien yang akan menjalani timektomi atau pasien yang kesulitan menjalani periode pascaoperasi.²⁻⁸

Belum ada regimen standar untuk terapi ini, tetapi banyak pusat kesehatan yang mengganti sekitar satu volume plasma tiap kali terapi untuk 5 atau 6 kali setiap hari. Albumin (5%) dengan larutan salin yang disuplementasikan dengan kalsium dan natrium dapat digunakan untuk replacement. Efek pe akan muncul pada 24 jam pertama dan dapat bertahan hingga lebih dari 10 minggu.²⁻⁸

Efek samping utama dari terapi PE adalah terjadi retensi kalsium, magnesium, dan natrium

yang dapat menimbulkan terjadinya hipotensi. Ini diakibatkan terjadinya pergeseran cairan selama pertukaran berlangsung. Trombositopenia dan perubahan pada berbagai faktor pembekuan darah dapat terjadi pada terapi pe berulang. Tetapi hal itu bukan merupakan suatu keadaan yang dapat dihubungkan dengan terjadinya perdarahan, dan pemberian fresh frozen plasma tidak diperlukan.²⁻⁸

Intravena immunoglobulin (iv ig)

Mekanisme kerja dari iv ig belum diketahui secara pasti, tetapi iv ig diperkirakan mampu memodulasi respon imun. Reduksi dari titer antibodi tidak dapat dibuktikan secara klinis, karena pada sebagian besar pasien tidak terdapat penurunan dari titer antibodi. Produk tertentu 99 % merupakan igg adalah *complement-activating aggregates* yang relatif aman untuk diberikan secara intravena. Efek dari terapi dengan iv ig dapat muncul sekitar 3–4 hari setelah memulai terapi.²⁻⁸

Tetapi berdasarkan pengalaman dan beberapa data, tidak terdapat respons yang sama antara terapi pe dengan iv ig, sehingga banyak pusat kesehatan yang tidak menggunakan iv ig sebagai terapi awal untuk pasien dalam kondisi krisis. Sehingga iv ig diindikasikan pada pasien yang juga menggunakan terapi pe, karena kedua terapi ini memiliki onset yang cepat dengan durasi yang hanya beberapa minggu.²⁻⁸

Dosis standar iv ig adalah 400 mg/kgBB/hari pada 5 hari pertama, dilanjutkan 1 gram/kgBB/hari selama 2 hari. Iv ig dilaporkan memiliki keuntungan klinis berupa penurunan level anti asetilkolin reseptor yang dimulai sejak 10 hingga 15 hari sejak dilakukan pemasangan infus.²⁻⁸

Efek samping dari terapi dengan menggunakan iv ig adalah *flu-like syndrome* seperti demam, menggigil, mual, muntah, sakit kepala, dan malaise dapat terjadi pada 24 jam pertama. Nyeri kepala yang hebat, serta rasa mual selama pemasangan infus, sehingga tetesan infus menjadi lebih lambat.²⁻⁸

Intravena metilprednisolone (iv m p)

Ivmp diberikan dengan dosis 2 gram dalam waktu 12 jam. Bila tidak ada respons, maka pemberian dapat diulangi 5 hari kemudian. Jika

repons masih juga tidak ada, maka pemberian dapat diulangi 5 hari kemudian. Sekitar 10 dari 15 pasien menunjukkan respons terhadap ivmp pada terapi kedua, sedangkan 2 pasien lainnya menunjukkan respons pada terapi ketiga. Efek maksimal tercapai dalam waktu sekitar 1 minggu setelah terapi. Penggunaan ivmp pada keadaan krisis akan dipertimbangkan apabila terapi lain gagal atau tidak dapat digunakan.²⁻⁸

Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah terapi yang paling lama digunakan dan paling murah untuk pengobatan miastenia gravis. Kortikosteroid memiliki efek yang kompleks terhadap sistem imun dan efek terapi yang pasti terhadap miastenia gravis masih belum diketahui. Durasi kerja kortikosteroid dapat berlangsung hingga 18 bulan, dengan rata-rata selama 3 bulan. Dimana respons terhadap pengobatan kortikosteroid akan mulai tampak dalam waktu 2–3 minggu setelah inisiasi terapi.^{2,7,8}

Pasien yang berespon terhadap kortikosteroid akan mengalami penurunan dari titer antibodinya. Karena kortikosteroid diperkirakan memiliki efek pada aktivasi sel t helper dan pada fase proliferasi dari sel b. Sel t serta antigen-presenting cell yang teraktivasi diperkirakan memiliki peran yang menguntungkan dalam memposisikan kortikosteroid di tempat kelainan imun pada miastenia gravis.^{2,7,8}

Kortikosteroid diindikasikan pada penderita dengan gejala klinis yang sangat mengganggu, yang tidak dapat dikontrol dengan antikolinesterase. Dosis maksimal penggunaan kortikosteroid adalah 60 mg/hari kemudian dilakukan tapering pada pemberiannya. Pada penggunaan dengan dosis di atas 30 mg setiap harinya, akan timbul efek samping berupa osteoporosis, diabetes dan komplikasi obesitas serta hipertensi.²⁻⁸

Azathioprine

Azathioprine dapat dikonversi menjadi merkaptopurin, suatu analog dari purin yang efek terhadap penghambatan sintesis nukleotida pada *deoxyribonucleic acid* dan *ribonucleic acid*. Azathioprine merupakan obat yang secara relatif dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh dan secara umum memiliki efek samping yang lebih sedikit dibanding dengan obat immunosupresif

lainnya. Azathioprine biasanya digunakan pada pasien myasthenia gravis yang secara relative terkontrol tetapi menggunakan kortikosteroid dengan dosis tinggi.⁷⁻⁹

Azathioprine diberikan secara oral dengan dosis pemeliharaan 2–3 mg/kgBB/hari. Pasien diberikan dosis awal sebesar 2–50 mg/hari hingga dosis optimal tercapai.⁷⁻⁹

Respon azathioprine sangat lambat, dengan respons maksimal didapatkan dalam 12–36 bulan. Kekambuhan dilaporkan terjadi pada sekitar 50% kasus, kecuali penggunaannya juga dikombinasikan dengan obat immunomodulasi yang lain.⁷⁻⁹

Cyclosporine

Respons terhadap cyclosporine lebih cepat dibanding dengan azathioprine. Dosis awal pemberian cyclosporine sekitar 5 mg/kgBB/hari terbagi dalam dua atau tiga dosis. Cyclosporine berpengaruh pada produksi dan pelepasan interleukin 2 dari sel t helper. Supresi terhadap aktivasi sel t helper, menimbulkan efek pada produksi antibodi. Cyclosporine dapat menimbulkan efek samping berupa nefrotoksisitas dan hipertensi.⁷⁻⁹

Cyclophosphamide (cpm)

Secara teori cpm memiliki efek langsung terhadap produksi antibodi dibanding dengan obat lainnya. CPM adalah suatu alkilating agen yang berefek pada proliferasi selb, dan secara tidak langsung dapat menekan sintesis immunoglobulin.^{8,9}

Timektomi (*surgical care*)

Telah banyak dilakukan penelitian tentang hubungan antara kelenjar timus dengan kejadian miastenia gravis. Germinal center hiperplasia timus dianggap sebagai penyebab yang mungkin bertanggung jawab terhadap kejadian miastenia gravis. Banyak ahli saraf memiliki pengalaman meyakinkan bahwa timektomi memiliki peranan yang penting untuk terapi miastenia gravis, walaupun keuntungannya bervariasi, sulit untuk dijelaskan dan masih tidak dapat dibuktikan oleh standar yang seksama.⁸⁻¹⁰

Timektomi telah digunakan untuk mengobati pasien dengan miastenia gravis sejak tahun 1940 dan untuk pengobatan timoma dengan atau tanpa

miastenia gravis sejak awal tahun 1900. Tujuan utama dari timektomi ini adalah tercapainya perbaikan signifikan dari kelemahan pasien, mengurangi dosis obat yang harus dikonsumsi pasien, dimana beberapa ahli percaya besarnya angka remisi setelah pembedahan adalah antara 20%–40 % tergantung dari jenis timektomi yang dilakukan. Ahli lainnya percaya bahwa remisi yang tergantung dari semakin banyaknya prosedur ekstensif adalah antara 40%–60 % pada lima hingga sepuluh tahun setelah pembedahan adalah kesembuhan yang permanen dari pasien.⁸⁻¹⁰

Secara umum kebanyakan pasien, mulai mengalami perbaikan dalam waktu satu tahun setelah timektomi dan tidak sedikit menunjukkan remisi yang permanen (tidak ada lagi kelemahan serta obat-obatan).⁸⁻¹⁰

Laporan kasus

Seorang perempuan usia 24 tahun datang ke rumah sakit dengan diagnosa myasthenia gravis dan tuberculosis dalam pengobatan 5 bulan dengan diagnosa banding sle dan tb dalam pengobatan 5 bulan. Pasien datang ke rumah sakit dengan keluhan muntah sejak 6 jam sebelum masuk rumah sakit, batuk berdahak (+) dan panas dada sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit. *Wheezing* (-)/(-), 5 bulan sebelum masuk rumah sakit pasien dalam terapi tb. Pemeriksaan fisik kesadaran : compos mentis td 120/80 mmhg, n 98 x/i, rr 26x/i, t 38,2°C, thorax : rh (+)/(+), wh (-)/(-), diberi terapi : mestinon 5x60 mg, obat tbc dilanjutkan rifampicin 1x450 mg, inh1x300 mg, etambutol 1x150 mg, vit b6 1x15 mg masuk rawat inap.

Pemeriksaan laboratorium : hb 13,5/ht 41,9/ erit 5,17/ leu 6610/trom 238.000/ Mcu 81/mch 26,1/mchc 32,2/gds 116/ur 14,6/cr 0,62/k 4,1/ Dua hari kemudian pasien *respiratory failure* dan dikirim ke icu untuk penanganan lebih lanjut dan dilakukan intubasi dengan kesadaran compos mentis, td 120/70 mmhg, n 76 x/i disambung ke ventilator CPAP PEEP 5 ps 12 fio2 60 % rr 12x/i, sat 99 % , kebutuhan kalori 1500 mL/24 jam. Terpasang *nasogastric tube* dan kateter. Pemeriksaan AGD, kultur dan resistensi pada darah dan sputum juga dilakukan. Setelah pengambilan sampel dan tidak didapatkan adanya

pertumbuhan bakteri pada darah dan sputum.

Pada awal perawatan di ICU pasien diberikan antibiotik ceftriaxone 3x2 gr (iv), metilprednisolon 1x62,5 mg (iv), prostigmin:sa 10:7, omeprazole 2x40 mg (iv), heparin 2x5000 iu sc, n.Acetylcystein 3x200 mg tablet, paracetamol 4x1 gram. Obat TB tetap dilanjutkan. Dilakukan plasmafaresis ke i.Exchange 750–2000 gram, rencana hari perawatan ke dua, protigmin diturunkan 8:5/24 jam. Laboratorium hb 10,7, ht 34,1, leukosit 3630, trombosit 173.000, Na 140/k 3,8/Cl 10,3//CA 4 mg/mg 2,0.

Pada perawatan hari ke 5 pasien dengan kesadaran compos mentis, TD 125/75 mmHg, nadi 78 x/i, RR 16 x/i, sat 9% disambung *t-piece* dengan 6–8 l x/i, laboratorium na 136/k 3,9/Cl 101/CA 4,65/mg 1,6. Plasmafaresis dilakukan sampai 6 kali per siklus dan dilakukan tiap hari untuk 3 terapi awal dan berikutnya dilakukan selang sehari. Hari ke 6 os sudah diekstubasi dengan AGD ph 7,48/PCO₂ 32,2/po₂ 146,1/hco₃ 21/be -2,2/so₂ 99,2. Klinis pasien menunjukkan perbaikan yang signifikan.

Pasien pada perawatan hari ke7 pasien menunjukkan perbaikan yang signifikan, tidak ada ditemukan gejala-gejala myasthenia gravis dengan kelemahan otot dan pindah ruangan dengan kesadaran compos mentis, td 120/70 mmHg/n 76x/i, rr 16 x/i, sat 98%. Terapi diturunkan prostigmin: sa 6:4, cairan *balance urine output* 30 mg/jam.

Pembahasan

Myasthenia gravis adalah suatu kelainan autoimun yang ditandai oleh suatu kelemahan abnormal dan progresif pada otot rangka yang dipergunakan secara terus menerus dan disertai dengan kelelahan saat beraktifitas.² Penyakit ini timbul karena adanya gangguan dari sinaptik transmission atau pada *neuromuscular junction* bila penderita beristirahat, maka tidak lama kemudian kekuatan otot akan pulih kembali.²

Gejala klinis myasthenia gravis terjadi apabila kelemahan otot pernapasan segera dilakukan intubasi untuk menjaga *airway* pasien sampai hari ke 5 dan terapi yang diberikan plasmafaresis dilakukan 6 kali per siklus dan dilakukan tiap hari untuk 3 terapi awal dan berikutnya dilakukan

selang sehari dengan penurunan pemberian protigmin:SA sampai 6:4.

Pasien memberikan respons yang baik terhadap pengobatan dengan gejala-gejala myasthenia gravis kelemahan otot tidak dijumpai. Mortalitas tetap tinggi walaupun dengan perawatan icu dan akan meningkat apabila perawatan kurang memadai.

Simpulan

Myasthenia gravis adalah suatu kelainan autoimun yang ditandai oleh suatu kelemahan abnormal dan progresif pada otot rangka yang dipergunakan secara terus menerus dan disertai dengan kelelahan saat beraktivitas. Walaupun terdapat banyak penelitian tentang terapi miasthenia gravis yang berbeda-beda, tetapi tidak dapat diragukan bahwa terapi immunomodulasi dan immunosupresif dapat memberikan prognosis yang baik pada penyakit ini. Pada pasien miasthenia gravis, antibodi IGG dikomposisikan dalam berbagai subklas yang berbeda, dimana satu antibodi secara langsung melawan area imunogenik utama pada subunit alfa. Sub unit alfa juga merupakan *binding site* dari asetilkolin. Ikatan antibodi reseptor asetilkolin pada reseptor asetilkolin akan mengakibatkan terhalangnya transmisi neuromuskular. Miasthenia gravis biasanya selalu disertai dengan adanya kelemahan pada otot wajah. Kelemahan otot wajah bilateral akan menyebabkan timbulnya ptosis dan senyum yang horizontal

Pasien dengan myasthenia gravis harus segera diatasi karena kelemahan otot akan terjadi terutama kelemahan otot pernapasan sehingga *airway* dijaga dengan segera dilakukan intubasi. Pemberian plasmafaresis segera begitu diagnosa ditegakkan pada hari pertama, supaya lebih cepat pemulihan. Penanganan yang tepat akan memberikan dampak yang baik untuk pasien.

Daftar pustaka

1. Engel ag. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Annals neurology*. 2004; 16: 519–34.
2. James fh. Myasthenia gravis a manual for health care provider. Dalam: jr.Md,

- penyunting epidemiology and pathofisiology. Edisi ke -1, amerika: 2008; 8–14.
3. Paul w, wirtz mg, the epidemiology of myasthenia gravis, lambert-eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the provinc of south holland. Wirtz pw, et al. J neurol 2003; 250; 1–4.
 4. Romi f, gilhus n e. Myasthenia gravis clinical,immunological, and therapeutic advances. Romi f, et al. Acta neurol scand. 2005;111: 134–41.
 5. Seybold md, myasthenia gravis. (Online). 2011(Cited 2011 december 22) diunduh dari: http://www.Myasthenia.Org/docs/mgfa_brochure_ocular.Pd.
 6. Meriggioli mn, karen l, penyunting. Myasthenia gravis diagnosis. Seminars in neurology. Chicago: department of neurological sciences, rush university; 2004
 7. Keeseey, jc. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Dalam: wiley, penyunting. Muscle and nerve. Edisi ke-29. Usa: departement of neurology, ucla school of medicine, los angeles. California, usa, 2004;h.484–505
 8. Pascuzzi, rm. Medications and myasthenia gravis. Myasthenia gravis foundation of america:amerika. 2000;10–23
 9. Skeie go, apostolsk s. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders.2010;1–10
 10. Ali yn, javad s clinical features, diagnostic approach, and therapeutic outcomein myasthenia gravis patients with thymectomy 2009; 18: 21–25.