

MYASTHENIA GRAVIS DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA



DR. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K)

MYASTHENIA GRAVIS
DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA



Undip Press
Semarang

MYASTHENIA GRAVIS

DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA

Oleh : **DR. Dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K)**



Diterbitkan oleh:

Undip Press

ISBN : 978-979-097-586-6

Design Cover : dr. Rahmayanti, MMed(RH&HG)

Layout : dr. Rahmayanti, MMed(RH&HG)

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang

Dilarang mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seijin penerbit

Sambutan Rektor Universitas Diponegoro

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum Warahmatullah Wabarakatuh

Kami bersyukur kepada Allah SWT atas selesainya penulisan buku “Myasthenia Gravis (Diagnosis & Tata Laksana)” yang merupakan sumber rujukan bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran, dokter umum dan petugas kesehatan. Shalawat dan salam semoga terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Buku ini, berisi panduan lengkap dalam menegakkan diagnosis Myasthenia Gravis secara dini disertai tata laksana terkini Myasthenia Gravis. Selain itu dalam buku ini juga dipaparkan kegawatan dalam Myasthenia Gravis dan latihan-latihan neurorehabilitasi yang direkomendasikan untuk penderita Myasthenia Gravis.

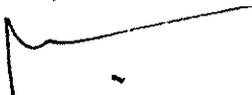
Tentunya, buku “Myasthenia Gravis (Diagnosis & Tata Laksana) ini telah dikaji secara mendalam, walaupun tidak lepas dari kekurangan. Kedepan, perlu adanya kajian ulang setiap tahunnya untuk memastikan bahwa pembaca mendapatkan panduan terkini seiring berkembangnya penelitian-penelitian dalam Myasthenia Gravis.

Ucapan terima kasih kepada Tim Penyusun dan pihak-pihak yang membantu terselesainya pedoman ini. Semoga amalnya di terima Allah sebagai amal jariyah dan buku ini dapat bermanfaat.

Wassalamualaikum Warahmatullah Wabarakatuh

Semarang, Oktober 2018

Rektor,



Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum.

Sambutan Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi, Semarang

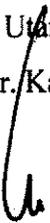
Penyakit autoimun terjadi ketika sistem kekebalan tubuh seseorang mengalami gangguan sehingga menyerang jaringan tubuh itu sendiri. Salah satu contoh penyakit autoimun dalam ilmu penyakit saraf yang sering dijumpai di klinik adalah Myasthenia Gravis. Makin meningkatnya angka kejadian Myasthenia Gravis dari tahun ke tahun mendorong penulis untuk berbagi pengetahuan dan pengalaman dalam mendiagnosis dan mengelola penderita Myasthenia Gravis.

Buku "Myasthenia Gravis (Diagnosis & Tata Laksana)" berisi panduan lengkap dalam menegakkan diagnosis Myasthenia Gravis secara dini disertai tata laksana terkini Myasthenia Gravis.

Atas kontribusi tersebut, kami ucapkan terima kasih. Mudah-mudahan kita dapat memberikan pelayanan yang terbaik bagi peningkatan kualitas hidup penderita Myasthenia Gravis.

Semarang, Oktober 2018

Direktur Utama
RSUP Dr. Kariadi


dr. Agus Suryanto, Sp.PD-KP, MARS, MH

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, segala puji bagi Allah, Tuhan semesta alam yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan buku Myasthenia Gravis.

Buku ini mengupas tuntas mengenai Myasthenia Gravis, yang merupakan salah satu kasus di bidang Neurologi. Buku ini ditujukan pada para sejawat dokter dan para mahasiswa Kedokteran. Isi dari buku ini mencakup pengetahuan dasar Myasthenia Gravis meliputi Anatomi, Fisiologi, Patofisiologi serta manifestasi klinis. Harapan kami buku ini dapat membantu dalam mempelajari penyakit Neurologi khususnya Myasthenia Gravis dan segala aspeknya secara komprehensif.

Terima kasih kami ucapkan pada semua pihak khususnya pada editor dr. Rahmayanti, MMed(RH&HG) atas kontribusi yang telah diberikan dalam penyusunan buku Myasthenia Gravis ini.

Kami menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan buku ini. Oleh karena itu, saran dan kritik akan kami terima dengan terbuka guna penyempurnaan buku ini di masa mendatang. Saran dan kritik dapat dikirimkan pada dodiktugasworo152314@gmail.com.

Semoga dapat bermanfaat dan terima kasih

Penulis

DAFTAR ISI

Sambutan Rektor Universitas Diponegoro	iv
Sambutan Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi, Semarang	v
Kata pengantar	vii
Daftar isi	ix
Daftar tabel.....	xi
Daftar gambar.....	xiii
BAB I. Pendahuluan	1
BAB II. Tinjauan Pustaka	3
A. Definisi	3
B. Epidemiologi	3
C. Anatomi	5
D. Fisiologi.....	10
E. Patofisiologi	12
F. Faktor predisposisi.....	17
G. Gejala klinis.....	19
H. Klasifikasi	21
I. Diagnosis.....	23
J. Differential diagnosis	30
K. Krisis Miastenik.....	32
L. Terapi.....	37
M. Peran rehabilitasi medik.....	62
N. Manajemen komplikasi	68

O. Faktor genetik pada Myasthenia Gravis	77
P. Perkembangan tata laksana Myasthenia Gravis	83
BAB III. Penutup	93
Daftar Pustaka	94
Biografi penulis	99

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Antibodi Myasthenia Gravis dan karakteristik subgroup.....	28
Tabel 2. Obat-obatan yang memperberat kejadian Miasthenia Gravis.....	29
Tabel 3. Skor kuantitatif Miasthenia Gravis untuk menilai keparahan penyakit	30
Tabel 4. Differensial Diagnosis dan Sindrom Miastenik yang Lain	31
Tabel 5. Kelainan neurologis yang dapat mengakibatkan kegagalan napas	32
Tabel 6. Obat-obatan yang menginduksi krisis miastenik.....	34
Tabel 7. Perbandingan plasmaferesis dan IVIg	42
Tabel 8. Tes Ventilasi pada Krisis Miastenik	53
Tabel 9. Klasifikasi gangguan respirasi berdasarkan spirometri ...	64
Tabel 10. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS).....	69
Tabel 11. Guideline terapi pada kasus VAP	70
Tabel 12. Kriteria diagnosis sepsis	70
Tabel 13. Kriteria severe sepsis	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Neuromuscular Junction	6
Gambar 2. Fisiologi Neuromuscular Junction	11
Gambar 3. Penderita Myasthenia Gravis dengan ptosis dan ophtalmoplegia.....	21
Gambar 4. a) ptosis pada pasien MG sebelum tensilon test, b) ptosis perbaikan setelah tensilon test	25
Gambar 5. CT thoraks pada pasien dengan MG menunjukkan adanya massa nekrotik pada mediastinum sinistra anterior (panah putih) dan lymphadenopathy hilus bilateral.....	27
Gambar 6. Patofisiologi Krisis Miastenik.....	37
Gambar 7. Algoritma Manajemen Krisis Miastenik.....	51
Gambar 8. Volume dan kapasitas normal paru	64
Gambar 9. Algoritma penentuan diagnosis berdasarkan spirometri .	65
Gambar 10. (A) Pursed lip breathing; (B) Abdominal breathing exercise	67
Gambar 11. Immunopathogenetic MG terhadap target terapi	87
Gambar 12. Immunopathogenetic MG terhadap target terapi	87
Gambar 13. Mekanisme sel T	88

BAB I

PENDAHULUAN

Myasthenia Gravis (MG) adalah suatu penyakit yang mengenai *Neuromuscular Junction* (NMJ) dan ditandai oleh kelemahan otot berat. *Myasthenia* artinya kelemahan otot dan *Gravis* artinya berat.¹ MG merupakan penyakit autoimun kronis dimana tubuh memproduksi antibodi terhadap *Asetilcholin Receptor* (AChR) dan protein-protein post-sinaptik terkait pada NMJ yang mengakibatkan terganggunya proses transmisi neuromuskuler.²

Istilah MG pertama kali digunakan pada tahun 1895 oleh Friedrich Jolly, seorang ahli saraf asal Jerman. Jolly juga mengusulkan pemakaian fisostigmin untuk pengobatan MG, namun hal ini tidak berlanjut. Baru kemudian Remen (1932) dan Walker (1934) menyatakan bahwa fisostigmin merupakan obat yang baik untuk *Miastenia gravis*.^{1,4}

Pada sebagian besar penderita MG terjadi penurunan jumlah AChR yang mengakibatkan berkurangnya kekuatan otot pada kontraksi berulang dan akan pulih dengan istirahat.^{2,3,4,5} Adapun otot yang sering terkena adalah otot pengontrol mata dan gerakan bola mata, otot ekspresi wajah, otot untuk berbicara dan pada beberapa kasus dapat mengenai otot menelan. Selain itu *Myasthenia Gravis* juga dapat mengenai otot anggota gerak dan otot pernafasan.⁶

MG dapat terjadi pada semua umur dan ras. Ratio terjadinya MG pada wanita dibandingkan dengan pria adalah 3:2. Pada wanita terutama terjadi pada dekade 2 dan 3, sedangkan pada laki-laki dapat terjadi pada usia tua yaitu pada dekade 6 dan 7. Pada beberapa kasus, bayi yang dilahirkan oleh ibu dengan MG dapat memiliki antibodi anti AChR saat lahir, sehingga dapat menderita Myasthenia Neonatus sementara yang dapat menghilang beberapa minggu setelah lahir.⁷

MG adalah suatu penyakit autoimun, hal ini dibuktikan dengan ditemukannya kelainan pada glandula timus 80 % penderita MG. Sebanyak 10% penderita MG memiliki glandula timus dengan struktur timoma sedangkan pada beberapa penderita MG lainnya ditemukan infiltrat limfositik pada pusat germinativa glandula timus tanpa disertai perubahan di jaringan limfositik lainnya. Kelainan di glandula timus yang sama ini juga dijumpai pada penderita dengan lupus eritematosus sistemik, tirotoksikosis, miksedema, penyakit Addison dan anemia hemolitik eksperimental pada tikus.⁸

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi

Myasthenia Gravis (MG) adalah kelainan autoimun kronik dari transmisi neuromuskular yang menyebabkan kelemahan otot. Myasthenia Gravis berasal dari Bahasa Yunani "*Myasthenia*" yang artinya kelemahan otot, dan bahasa Latin "*Gravis*" berarti berat. Istilah myasthenia gravis berarti kelemahan otot yang berat.¹

MG merupakan sindroma klinis akibat kegagalan transmisi neuromuskuler yang disebabkan oleh hambatan dan destruksi reseptor asetilkolin dan protein post sinaptik terkait oleh autoantibodi.² Sehingga dalam hal ini, miastenia gravis merupakan penyakit autoimun yang spesifik organ. MG ditandai oleh suatu kelemahan abnormal dan progresif pada otot rangka yang dipergunakan secara terus-menerus dan disertai dengan kelelahan saat beraktivitas.⁷ Bila penderita beristirahat, maka tidak lama kemudian kekuatan otot akan pulih kembali. Penyakit ini timbul karena adanya gangguan dari transmisi sinaptik atau pada NMJ.³

B. Epidemiologi

MG merupakan suatu penyakit yang jarang ditemukan.⁴ Perkiraan prevalensi MG bervariasi. Estimasi gabungan jumlah kasus baru MG dari 35 penelitian yang dilakukan secara global

adalah 5,3 per juta orang/tahun. Insiden global MG berdasarkan studi yang hanya menggunakan positif ditemukannya antibodi AChR sebagai kriteria inklusi diperkirakan berkisar antara 4 dan 18 per juta orang/tahun.⁹

MG dapat terjadi pada semua umur, dan gender. Angka kejadian MG mengikuti distribusi bimodal, dengan rasio pria : wanita sebesar berturut turut: 3: 7 pada usia <40 tahun, 1: 1 pada usia 40–49 tahun, dan 3: 2 pada usia > 50 tahun.¹⁰

Autoantibodi terhadap AChR ditemukan pada 80-95% penderita MG. Berdasarkan onsetnya, penderita MG dengan autoantibodi terhadap AchR dibagi menjadi 3 kelompok: (1) *Juvenile Onset* (prepubertal /anak-anak dan pascapubertas antara 12 dan 20 tahun), (2) *Early Onset MG* (EOMG) dengan gejala yang muncul sebelum usia 40 atau 50 tahun, dan (3) *Late Onset MG* (LOMG) yaitu penderita MG dengan gejala yang muncul setelah usia 40 atau lebih (50 atau bahkan 65 tahun). Selain autoantibodi terhadap AchR, pada sebagian kecil penderita MG ditemukan autoantibodi terhadap protein post sinaptik lainnya seperti Muscle-specific Kinase (MuSK) dan Lipoprotein-related Protein 4 (LRP4). Pada sebagian kecil penderita MG lainnya bahkan tidak ditemukan autoantibodi sama sekali akan tetapi secara klinis menunjukkan adanya MG. Autoantibodi terhadap MuSK ditemukan pada 1-4% penderita MG. Sedangkan frekuensi penderita MG dengan

autoantibodi terhadap LPR4 diperkirakan berjumlah separuh dari jumlah penderita MG dengan autoantibodi terhadap MuSK-MG.⁹

Kira-kira 15-20% pasien MG akan berkembang menjadi krisis myastenik, biasanya dalam tahun pertama penyakit. Krisis myastenik mungkin presentasi awal MG sekitar 20% dari pasien dan sepertiga dari yang masih hidup mungkin mengalami krisis lain. Secara keseluruhan, wanita dua kali lebih daripada laki-laki yang mungkin terpengaruh. Rata-rata usia masuk dengan krisis adalah 59 tahun. Kematian biasanya disebabkan oleh insufisiensi pernafasan. Jumlah kematian telah berhasil dikurangi secara drastik sejak tersedia obat-obatan serta unit-unit perawatan pernapasan. Remisi spontan dapat terjadi pada 10% hingga 20% pasien dan dapat dicapai dengan melakukan timektomi elektif pada pasien-pasien tertentu. Yang paling cocok untuk menjalani cara ini adalah wanita muda yang masih dini keadaannya (5 tahun pertama setelah awitan) dan tidak berespon baik dengan pengobatan. Tingkat kematian yang dilaporkan adalah sekitar 5%.¹⁰

C. Anatomi

Pada kondisi normal, tiap serat saraf memiliki beberapa cabang yang memberikan rangsangan pada tiga hingga beberapa ratus serat otot rangka. Saraf pada ujung-ujungnya membuat suatu sambungan dengan otot yang disebut *neuromuscular junction*. atau

vesikel-vesikel yang terdapat pada permukaan pre-sinaps. Vesikel-vesikel ACh tersusun dalam suatu tempat yang disebut "zona aktif". Ketika potensial aksi mencapai ujung saraf terminal, kanal kalsium tipe P/Q akan aktif, Ca^{2+} akan menuju ke tepi celah pre-sinaps, dan konsentrasi Ca^{2+} akan meningkat dengan cepat sehingga akan memacu pelepasan isi vesikel ACh. Membran vesikel akan segera di-reuptake setelah melepaskan ACh. Membran vesikel ini akan menyatu dengan endosomes pada ujung sel saraf dan vesikel baru yang berisi ACh akan muncul dari endosome.^{3,4}

Celah sinaps

Celah antara ujung sel saraf dengan membran plasma sel otot disebut dengan celah sinaps. Celah sinaps lebih kurang berjarak 50 nm. Matriks ekstraseluler dari celah sinaps merupakan suatu kompleks protein yang mengatursintesis dari protein post sinaps dan mengatur konsentrasi dari asetilkolinesterase (AChE). Membran basalis dari celah sinaps terdiri dari kolagen dan laminin. Laminin akan membentuk ikatan dengan matriks ekstraseluler lainnya. Setelah dilepaskan dari vesikel, ACh akan berdifusi dengan cepat melalui celah sinaps. AChE yang terletak pada permukaan post-sinaps akan menghidrolisis ACh sehingga konsentrasi ACh di celah sinaps akan menurun dengan cepat. Proses ini bertujuan menjaga agar AchR tidak teraktivasi lebih dari satu kali oleh ACh. AChE inhibitor antara lain piridostigmin dan enrophenium. Obat-obatan ini

akan memperpanjang durasi kerja ACh pada membran post-sinaps. Sel Schwann pada ujung sel saraf diketahui mensekresi ACh binding protein yang dapat menurunkan efektivitas ACh pada celah sinaps. Proses ini juga bertujuan untuk memodulasi transmisi pada celah sinaps.^{3,4}

Celah sinaps merupakan jarak antara membran presinaptik dan membran post sinaptik. Lebarnya berkisar antara 20-30 nanometer dan terisi oleh suatu lamina basalis, yang merupakan lapisan tipis dengan serat retikular seperti busa yang dapat dilalui oleh cairan ekstraselular secara difusi. Terminal presinaptik mengandung vesikel yang didalamnya berisi asetilkolin (ACh). Asetilkolin disintesis dalam sitoplasma bagian terminal namun dengan cepat diabsorpsi ke dalam sejumlah vesikel sinaps yang kecil, yang dalam keadaan normal terdapat di bagian terminal suatu lempeng akhir motorik (*motor end plate*).^{4,10}

Post-sinaps

ACh pada celah sinaps akan berikatan dengan AchR pada permukaan membran post-sinaps. Ikatan ini akan membuka kanal ion AchR dan menyebabkan masuknya kation terutama Na ke sel otot yang akan memicu terjadinya depolarisasi. Kontraksi otot akan terjadi apabila depolarisasi sudah mencapai batas maksimal. Permukaan post-sinaps otot lurik ditandai dengan invaginasi membran plasma yang dikenal dengan "*secondary synaptic folds*".

Lipatan ini berfungsi untuk memperluas permukaan membran post sinaps. AchR terletak pada puncak "*secondary synaptic folds*". Selain AchR juga terdapat protein-protein lain yang terletak pada NMJ.^{13,14}

Reseptor asetilkolin

AChR otot manusia memiliki dua sub tipe, yaitu AChR yang terdapat pada janin dan manusia dewasa; dengan begitu antibodi anti-AChR bersifat heterogen. AChR janin terdiri dari empat subunit dalam struktur pentamerik dengan $2\alpha: \beta: \gamma: \delta$ stoikiometri, sedangkan AChR dewasa terdiri dari $2\alpha: \beta: \varepsilon: \delta$, subunit γ pada janin digantikan oleh subunit ε .¹⁵

Pembentukan NMJ dan Muscle Specific Kinase

Perkembangan NMJ membutuhkan interaksi antara motor neuron dan serabut otot. Agrin, suatu protein yang dibentuk oleh motor neuron akan disimpan pada lamina basalis dan akan menstimulasi muscle-specific kinase (MuSK), suatu reseptor tyrosine-kinase yang dimiliki oleh permukaan otot skeletal. Agrin akan menstimulasi fosforilasi AchR pada post-sinaps. Studi menunjukkan tikus yang tidak memiliki Agrin atau MuSK akan gagal untuk membentuk NMJ dan menyebabkan kematian segera setelah dilahirkan.¹⁶

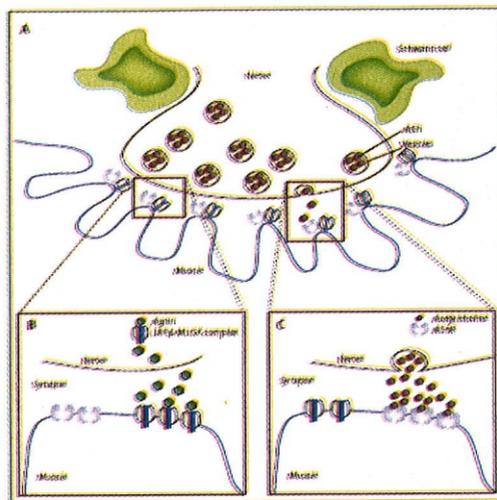
D. Fisiologi

Pada orang normal, pada saat impuls saraf mencapai hubungan neuromuskular, maka membran akson terminal presinaps mengalami depolarisasi sehingga asetilkolin akan dilepaskan dalam celah sinaps. Asetilkolin berdifusi melalui celah sinaps dan bergabung dengan reseptor asetilkolin pada membran postsinaps. Penggabungan ini menimbulkan perubahan permeabilitas terhadap natrium dan kalium secara tiba-tiba menyebabkan depolarisasi lempeng akhir dikenal sebagai potensial lempeng akhir/*end plate potential* (EPP). Jika EPP ini mencapai ambang akan terbentuk potensial aksi dalam membran otot yang tidak berhubungan dengan saraf, yang akan disalurkan sepanjang sarkolema. Potensial aksi ini memicu serangkaian reaksi yang mengakibatkan kontraksi serabut otot. Sesudah transmisi melewati hubungan neuromuskular terjadi, asetilkolin akan dihancurkan oleh enzim asetilkolinesterase.¹⁴

Bila suatu impuls saraf tiba di *neuromuscular junction*, kira-kira 125 kantong asetilkolin dilepaskan dari terminal masuk ke dalam celah sinaps. Bila potensial aksi menyebar ke seluruh terminal, maka akan terjadi difusi dari ion-ion kalsium ke bagian dalam terminal. Ion-ion kalsium ini kemudian diduga mempunyai pengaruh tarikan terhadap vesikel asetilkolin. Beberapa vesikel akan bersatu ke membran saraf dan mengeluarkan asetilkolannya ke dalam celah sinaps. Asetilkolin yang dilepaskan berdifusi sepanjang

sinaps dan berikatan dengan reseptor asetilkolin (AChRs) pada membran post sinaptik.¹¹

Setiap reseptor asetilkolin merupakan kompleks protein besar dengan saluran yang akan segera terbuka setelah melekatnya asetilkolin. Kompleks ini terdiri dari 5 protein subunit, yaitu 2 protein alfa, dan masing-masing satu protein beta, delta, dan gamma. Melekatnya asetilkolin memungkinkan natrium dapat bergerak secara mudah melewati saluran tersebut, sehingga akan terjadi depolarisasi parsial dari membran post sinaptik. Peristiwa ini akan menyebabkan suatu perubahan potensial setempat pada membran serat otot yang disebut *excitatory postsynaptic potential*. Apabila pembukaan gerbang natrium telah mencukupi, maka akan terjadi suatu potensial aksi pada membran otot yang selanjutnya menyebabkan kontraksi otot.^{13,14}



Gambar 2. Fisiologi Neuromuscular Junction³

Gambar 2 menunjukkan AChR dan MUSK yang diekspresikan pada neuromuscular junction (A). (B) *Trophic signal*: ikatan antara agrin pada kompleks LRP4–MUSK akan mengaktivasi AchR dan menyebabkan transport ke celah sinaps. (C) Aktivasi sinyal: ikatan dengan acetylcholine pada AChR menyebabkan pembukaan channel sehingga terjadi depolarisasi membran, diikuti potensial aksi otot sehingga terjadi kontraksi otot. AChR=acetylcholine receptor. MUSK=muscle-specific kinase. LRP4=lipoprotein-related

E. Patofisiologi

Adapun dasar patofisiologi MG adalah adanya *channelopathy* autoimun, predisposisi genetik (HLA B8 & DR3; DR1 yang spesifik pada *ocular myasthenia*), yang didapatkan 75% pada pasien dengan kelainan pada kelenjar *thymus* dan 10% memiliki timoma. Patofisiologi MG lainnya adalah adanya autoantibodi terhadap *nicotinic acetylcholine receptors* (nAChRs) yang mencegah ikatan asetilkolin pada reseptornya, dan adanya destruksi pada reseptor akibat aktivasi komplemen dan eliminasi oleh endositosis.³

Myasthenia gravis merupakan penyakit autoimun akibat antibodi yang dimediasi komplemen dan sel T yang menyerang membran post sinaps pada neuromuskular junction sehingga merusak reseptor asetilkolin (AChR). MG memenuhi kriteria penyakit yang disebabkan oleh autoimun yaitu :¹³

- Antibodi yang menyerang AchR dapat dijumpai pada 80-90% pasien
- IgG ditemukan pada NMJ
- Penyuntikan IgG pasien dengan MG ke hewan coba menghasilkan efek yang serupa dengan MG
- Terapi yang bersifat anti-AchR antibodies akan memperbaiki kondisi klinis pasien

Antibodi AChR bersifat poliklonal, sangat bervariasi pada setiap pasien. Antibodi AchR mengganggu proses transmisi neuromuskuler melalui mekanisme : ^{13,14}

- Antibodi AChR akan berikatan dengan AChR dan mengganggu fungsinya
- Antibodi AChR akan menyebabkan endositosis dan mempercepat degradasi AChR
- Antibodi akan mengaktivasi komplemen yang akan merusak permukaan post-sinaps

Pada pasien miastenia gravis, antibodi IgG dikomposisikan dalam berbagai subklas yang berbeda, dimana satu antibodi secara langsung melawan area imunogenik utama pada subunit alfa yang juga merupakan *binding site* dari asetilkolin. Ikatan antibodi 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 *neuromuscular*

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.^{13,14}

Anti-AChR pada penderita MG bervariasi antara 2-1000 nMol/L. Anti-AChR ini akan mempercepat penghancuran AChR, tetapi tidak menghambat pembentukan AChR baru. Sebagai akibat proses imunologik, membran postsinaptik mengalami perubahan dengan bertambah lebarnya jarak antara ujung saraf dan membran post sinaptik yang menyebabkan kolinesterase mendapat kesempatan lebih banyak untuk menghancurkan Asetilkolin. Pada MG yang disebabkan oleh antibodi terhadap AChRs, terdapat blokade *binding site* untuk Asetilkolin, cross-linking dari AChR dengan internalisasi dan penurunan ekspresi permukaannya, dan inisiasi komplemen dan kaskade inflamasi selular dengan kerusakan pada struktur pasca dan presinaptik. Gejala klinik MG akan timbul bila 75% AChR tidak berfungsi, atau jumlahnya berkurang 1/3 dari normal.¹⁵

MG adalah gangguan autoimun yang dihasilkan dari *antibody complement* yang dimediasi dan reaksi imunologi *T-cell-dependent* pada membran postsynaptic dari NMJ, terutama terhadap reseptor asetilkolin (AChR). Antibodi yang mengikat epitop dari regio otot skeletal endplate menghasilkan transmisi nueromuskular abnormal dan menyebabkan kelemahan pada klinis. Ada antibodi

berbeda yang diarahkan pada *neuromuscular junction* dan terdeteksi dalam plasma. Antibodi AChR mengikat pada regio imunogenik dari subunit alpha AChR dari membran postsinaptik mengakibatkan menurun jumlah dan densitas AChR. Mekanisme ini terdapat pada 70-90% pasien dengan MG general dan antara 30 dan 70% dari pasien dengan bentuk okular.^{13,14}

Sekitar 10% pasien menunjukkan antibodi terhadap otot-spesifik tyrosine kinase (Anti MuSK). Pasien dengan MuSK biasanya perempuan dan memiliki pola kelemahan yang memiliki ciri khas yang melibatkan terutama bulbar, leher, bahu, dan otot pernapasan. MuSK adalah protein yang terletak pada membran *postsynaptic*, yang bertanggung jawab untuk mengelompokkan beberapa AChR pada permukaan membran otot selama perkembangan, tapi fungsi pada otot rangka matur dan perannya dalam patofisiologi MG tidak diketahui. Antibodi terhadap muscle-specific kinase (MuSK) telah ditemukan pada 30% dari pasien miastenia yang '*sero - negative*'. MuSK ini adalah suatu reseptor terhadap tyrosine kinase yang mana dibutuhkan dalam perkembangan dan maintenance dari membrane post sinap di daerah neuromuscular junction. Patogenesis dari antibodi MuSK pada Miastenia ini masih kontroversial dikarenakan antibodi ini tidak dihasilkan pada hewan coba dengan gangguan miastenia.¹³

Autoantibodi otot lain bereaksi dengan otot lurik titin dan reseptor ryanodin (RyR) antigen ditemukan sampai dengan 95% dari

pasien MG dengan thymoma dan 50% dari pasien MG dengan onset lambat (> 50 tahun).¹³

MG sering terjadi bersamaan dengan timoma (15%) dan timus hiperplasia (65%). Kelenjar timus terdiri atas sel myoid yang mengandung AChR. Sel limfosit B dan T yang diproduksi kelenjar timus akan merusak AChR. Kelainan kelenjar timus umumnya terjadi pada penderita MG. Meskipun secara radiologis kelainan belum jelas terlihat karena terlalu kecil, tetapi secara histologik kelenjar timus pada kebanyakan pasien menunjukkan adanya kelainan. Pada 80% penderita miastenia didapati kelenjar timus yang abnormal. Kira-kira 10% dari mereka memperlihatkan struktur timoma dan pada penderita-penderita lainnya terdapat infiltrat limfositik pada pusat germinativa kelenjar timus. Peranan sel T pada patogenesis miastenia gravis mulai semakin menonjol. Timus merupakan organ sentral terhadap imunitas yang terkait dengan sel T. Abnormalitas pada timus seperti hiperplasia timus atau *thymoma*, biasanya muncul lebih awal pada pasien dengan gejala miastenik.^{13,14}

Antibodi otot antistriated mungkin merupakan tanda dari tumor berulang. Antibodi ini biasanya berhubungan dengan MG yang lebih berat. Titin adalah protein, menyediakan *link* langsung antara ketegangan otot mekanik dan aktivasi gen otot. Antibodi Antititin juga dapat dideteksi pada 50% pasien dengan akhir-onset MG general tanpa thymoma. RyR adalah kalsium channel dari retikulum

sarkoplasma yang terlibat pada eksitasi-kontraksi kopling dari otot lurik. Hal ini ditemukan pada 50% pasien dengan MG dan thymoma. Tingkat antibodi RyR yang lebih tinggi berhubungan dengan derajat keparahan. Pasien dengan antibodi RyR ditandai oleh keterlibatan yang sering pada bulbar, pernapasan, dan otot leher. Kelemahan leher saat onset adalah gambaran khas pasien dengan antibodi RyR, sementara gejala pernapasan ditemukan pada pasien dengan Titin antibodi dengan dan tanpa antibodi RyR. Keterlibatan anggota tubuh dengan sedikit atau tidak ada tanda-tanda khas bulbar yang merupakan tipikal dari RyR-antibodi negatif pada MG. Karena banyak pasien thymoma memiliki antibodi RyR, kelemahan leher dan distribusi gejala bulbar non limb yang awalnya sebagai gambaran karakteristik. Distribusi gejala tersebut harus meningkatkan suspek thymoma. Thymoma dan akhir-onset MG memiliki profil serologis yang mirip dengan prevalensi tinggi Titin dan antibodi RyR dan konsentrasi antibodi AchR rendah dibandingkan dengan awal-awal MG. Akhirnya, ada kelompok yang tersisa dari pasien yang mana tidak memiliki baik antibodi AChR atau MuSK dan mereka benar-benar dianggap seronegative. Klinis mirip seperti pasien MG dengan antibodi AChR.¹⁷

F. Faktor Predisposisi

Pasien yang berkembang menjadi krisis myastenik pada sebagian besar mereka memiliki faktor pencetus, meskipun, pada

30-40% kasus, tidak ditemukan. ISPA (40%), tekanan emosional, microaspirations (10%), perubahan rejimen pengobatan (8%), operasi, atau trauma merupakan faktor predisposisi yang paling umum. Banyak obat memperburuk MG dan dapat menyebabkan Krisis Miastenik. Mereka harus dihindari atau digunakan dengan hati-hati. Beberapa contoh telah tercantum dalam. Hal ini penting untuk dicatat bahwa telitromisin, makrolida, apakah benar-benar kontra indikasi pada MG. Faktor predisposisi lain yang sering mencetuskan terjadinya MG termasuk penggunaan obat-obatan (8%), operasi, trauma, injeksi botoks, dan thimoma¹⁰

Beberapa obat dapat menyebabkan eksaserbasi pada MG dan menyebabkan krisis myastenik. Beberapa obat yang dapat mencetuskan krisis myastenik antara lain telitromicin, macrolida, merupakan kontraindikasi pada pasien MG. Obat-obatan quinidine, procainamide, β -adrenergic antagonists, calcium channel antagonists (verapamil, nifedipine, felodipine), magnesium, antibiotics (ampicillin, gentamicin, streptomycin, polymyxin, ciprofloxacin, erythromycin), phenytoin, gabapentin, methimazole, α -interferon, dan media kontras dapat menyebabkan eksaserbasi pada MG. Terapi inisial prednisolon dapat menyebabkan dapat mencetuskan krisis myastenik pada 9-18% kasus, hal ini dapat terjadi pada usia tua atau skoring derajat beratnya myastenia.¹⁸

G. Gejala Klinis

Kelemahan otot merupakan gejala dan tanda major dari Myasthenia Gravis. Kombinasi dari kelemahan, kelemahan yang diperberat dengan aktivitas dan waktu merupakan gejala penting dari miasthenia gravis. Keluhan juga seringkali disertai dengan kelemahan pada otot mata maupun otot yang kepala yang dmerupakan distribusi nervus kraniales, sehingga terkadang didiferensial diagnosa dengan kelainan cerebrovascular maupun kelainan di batang otak.⁵

Presentasi Klinis dari Miasthenia Gravis biasanya memiliki karakteristik sebagai berikut:²

- Kelemahan otot ekstraokular atau ptosis sebagai gejala awal terdapat pada 50% pasien dan 90% pasien mengalami ptosis dalam perkembangan penyakitnya (pasien jarang mengalami kelemahan umum tanpa disertai kelemahan okular)^{2,3}
- Kelemahan yang hanya terjadi di okular terjadi pada 15-16% pasien
- Kelemahan otot di bagian kepala juga dapat terjadi, disertai dengan kelemahan fleksi dan ekstensi kepala
- Kelemahan anggota gerak biasanya lebih berat pada segmen proksimal dibandingkan dengan segmen distal
- Kelemahan biasanya lebih baik pada pagi hari dan memburuk seiring berjalannya hari (sore/ malam hari)

- Kelemahan diperberat dengan aktivitas dan diperingan dengan istirahat
- Kelemahan dapat berkisar dari ringan sampai berat dalam waktu minggu atau bulan dengan remisi dan eksaserbasi
- Kecenderungan kelemahan biasanya menyebar dari ocular-wajah-otot di bagian kepala menuju ke badan dan anggota gerak
- Sekitar 87 % pasien berkembang ke seluruh tubuh 13 bulan setelah onset. Pada kasus yang lebih jarang

Pada 50-60% kasus MG yang terkena sejak awal adalah Otot ekstraokular, namun semua pasien akan mengalami keterlibatan okular dalam waktu dua tahun dari onset. Miasthenia Gravis yang hanya bergejala pada mata terjadi pada 15% dari semua kasus Miasthenia Gravis. Hanya pada 15% pasien dengan MG ocular menjadi seluruh tubuh.³ Sekitar 87 % pasien MG berkembang ke seluruh tubuh dalam 13 bulan setelah onset. Pada kasus yang lebih jarang, gejala hanya ditemukan pada otot palpebra dan ekstraokular dalam beberapa tahun.² Ptosis dikarenakan kelemahan dari otot levator palpebrae, dapat terjadi unilateral. Dapat juga terjadi kelemahan palatal, disfagia, disartria, maupun tersedak dikarenakan kelemahan pada otot lidah dan faring. Disfonia dapat terjadi dikarenakan kelemahan pada laring. Kelelahan otot di MG dapat diperberat oleh tekanan emosional, suhu panas, infeksi, menstruasi,

kelelahan fisik, kehamilan, pembedahan, penyakit thyroid (hipertiroid maupun hipotiroid) dan berbagai macam obat.³



Gambar 3. Penderita Myasthenia Gravis dengan ptosis dan ophthalmoplegia⁵

H. Klasifikasi^{2,4}

Berdasarkan derajat beratnya dapat diklasifikasikan menjadi:

KLASIFIKASI OSSERMAN & GENKINS¹⁹

1. Myasthenia okular, kelemahan bersifat lokal nonprogressive
2. Kelemahan general melibatkan lebih dari satu kelompok otot (bulbar atau skeletal) dan onset bertahap
3. Kelainan bersifat fulminan akut
4. Kelemahan yang bersifat berat (>2 tahun setelah gejala onset)
5. Atrofi otot yang berhubungan dengan durasi dan keparahan klinis penyakit

KLASIFIKASI MYASTHENIA GRAVIS FOUNDATION^{2,4,19}

I. Miastenia Okuler

II. Kelemahan ringan (kelemahan pada otot mata dan otot lainnya)

A. Kelemahan terutama pada ekstremitas, trunkus, atau keduanya. Otot orofaringeal dapat terpengaruh dalam derajat ringan.

B. Kelemahan terutama pada orofaringeal, otot pernafasan, atau keduanya. Kelemahan pada ekstremitas dan trunkus dapat terjadi dalam derajat ringan.

III. Kelemahan moderat (kelemahan pada otot mata dan otot lainnya)

A. Kelemahan terutama pada ekstremitas, trunkus, atau keduanya. Otot orofaringeal dapat terpengaruh dalam derajat ringan.

B. Kelemahan terutama pada orofaringeal, otot pernafasan, atau keduanya. Kelemahan pada ekstremitas dan trunkus dapat terjadi dalam derajat ringan.

IV. Kelemahan berat (kelemahan pada otot mata dan otot lainnya)

A. Kelemahan terutama pada ekstremitas, trunkus, atau keduanya. Otot orofaringeal dapat terpengaruh dalam derajat ringan.

B. Kelemahan terutama pada orofaringeal, otot pernafasan, atau keduanya. Kelemahan pada ekstremitas dan trunkus dapat terjadi dalam derajat ringan.

V. Krisis miastenik

Klasifikasi sub tipe dari Miasthenia Gravis:⁴

1. early onset: onset usia < 50 tahun, terdapat hiperplasia thymus, biasanya wanita
2. late onset: > 50 tahun, terdapat atrofi thymus, biasanya pria
3. Myasthenia Gravis yang berkaitan dengan Thymoma (10-15%)
4. MG dengan antibodi anti-MUSK
5. MG Okular: gejala hanya berpengaruh pada otot ekstraokular
6. MG tanpa antibodi AchR dan Musk yang terdeteksi

I. Diagnosis

Anamnesis yang detail dan pemeriksaan fisik diperlukan untuk menegakkan diagnosis MG.

Anamnesis

Pasien biasanya datang ke dokter dengan keluhan pada mata yaitu melihat dobel atau kelopak mata sulit membuka. Keluhan pada mata relatif lebih dirasakan mengganggu ketimbang kelemahan pada otot lainnya. Pada stadium selanjutnya muncul akan mengenai otot wajah, otot pengunyah, otot menelan dan otot untuk bicara. Kelemahan otot di bagian kepala juga dapat terjadi, disertai dengan kelemahan fleksi dan ekstensi kepala. Kelemahan anggota gerak biasanya lebih berat pada segmen proksimal dibandingkan dengan

segmen distal dengan gejala khas kelemahan biasanya lebih baik pada pagi hari dan memburuk seiring berjalannya hari (sore/ malam hari) dan diperberat dengan aktivitas dan diperingan dengan istirahat.^{2,3}

Berikut beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan pada pasien dengan Myasthenia Gravis:

Pemeriksaan Fisik:

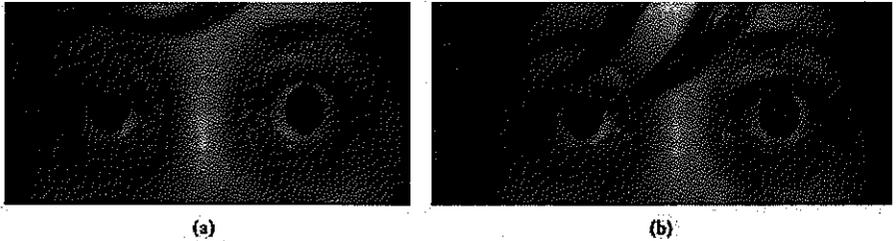
a. Wartenberg Test²⁰

Kelemahan m. Levator palpebra akan terlihat bila pasien diminta untuk melihat ke atas selama 1 menit, kelemahan ini akan membaik setelah pasien diminta untuk menutup mata secara maksimal.

b. Edrophonium Test³

Pemeriksaan edrophonium atau tensilon menggunakan inhibitor asetilkolinesterase short-acting. Tujuannya adalah untuk memperlihatkan reversibilitas dari kelemahan otot. Sensitivitas dari pemeriksaan ini mencapai 88% pada MG seluruh tubuh dan 92% pada MG okular, dengan spesifitas sebesar 97% baik MG seluruh tubuh maupun MG Okular. Efek samping dari edrophonium adalah salivasi, berkeringat, mual, nyeri perut, dan fasikulasi otot. Hipotensi dan bradikardia juga dapat terjadi, namun jarang terjadi. Diperlukan untuk memberikan atropin sebagai profilaksis

dikarenakan risiko dari kejadian bradikinesia dan cardiac arrest.



Gambar 4. a) ptosis pada pasien MG sebelum tensilon test, b) ptosis perbaikan setelah tensilon test ⁴

c. Ice Pack test^{3,4}

Metode cepat untuk membedakan ptosis yang disebabkan oleh MG maupun penyebab yang lain adalah Ice Pack test. Es diletakkan pada mata yang mengalami ptosis selama dua menit, dan apabila ada perbaikan dari ptosis, menunjukkan adanya kelainan transmisi neuromuscular. Tes Ice Pack merupakan pemeriksaan non farmakologi yang dapat dipertimbangkan ketika pemeriksaan dengan Edrophonium merupakan kontraindikasi. Dapat dilakukan dengan meletakkan ice pack di atas mata selama 2-5 menit dan dinilai perbaikan dari ptosis.⁵ Tes ini memiliki sensitivitas 89 persen dan spesifitas sebesar 100%.³

Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Neurofisiologi^{3,4}

Pemeriksaan repetitive nerve stimulation (RNS) dan SFEMG merupakan pemeriksaan yang paling umum dilakukan pada pemeriksaan neurophysiologi). Namun hasil pemeriksaan dapat dikaburkan pada pasien dengan pengobatan dosis tinggi inhibitor acetylcholinesterase. RNS dilakukan dengan stimulasi sebesar 3-10 Hz yang dapat menghasilkan decrement yang progresif pada amplitudonya. Pemeriksaan ini positif pada kurang lebih 80 persen kasus MG dengan gejala seluruh tubuh, namun dapat negatif pada 50% kasus MG okular. Sensitivitas pemeriksaan ini sekitar 75%.³ Spesifitas dari RNS bervariasi dan tergantung dari saraf mana yang diperiksa. SFEMG merupakan pemeriksaan diagnostik yang paling sensitif dan sebaiknya dilakukan pada RNS normal dan kelainan neuromuscular junction. Sensitivitas dari SFEMG yaitu sebesar 99 persen pada MG yang mengenai seluruh tubuh dan sekitar 30 persen pada MG okular.^{3,5} Pada pemeriksaan SFEMG ini dapat merekam potensial aksi dari dua serabut otot yang diinervasi oleh axon yang sama.⁵ Spesifitas dari SFEMG bervariasi dan pemeriksaan yang abnormal dapat terlihat pada kondisi lain misalnya mitochondrial cytopathy, motor neurone disease atau radikulopati

b. Imaging

Semua pasien MG sebaiknya dilakukan pemeriksaan computed tomography (CT) atau Magnetic Resonance Imaging (MRI) dari thorax untuk mencari adanya thymoma maupun hiperplasia thimus. Imaging mediastinum sebaiknya diulang apabila MG relaps setelah periode yang stabil untuk mengesklusi perkembangan dari thymoma, di mana dapat terjadi belakangan.³



Gambar 5. CT thoraks pada pasien dengan MG menunjukkan adanya massa nekrotik pada mediastinum sinistra anterior (panah putih) dan lymphadenopathy hilus bilateral.⁴

c. Tes antibodi^{3,13}

Semua pasien dengan tersangka MG sebaiknya di cek antibodi anti AchR nya. Sensitivitas dari pemeriksaan ini yaitu sebesar 70 sampai 95 persen pada kasus MG yang

mengenai seluruh tubuh dan 50-75 persen pada MG ocular. Konsentrasi antibodi anti AchR tidak memprediksikan derajat penyakit pada pasien.³ Apabila antibodi anti Ach-R negatif, antibodi anti-Musk sebaiknya dicek. Protein Musk berperan penting dalam neuromuscular junction.⁷ Sekitar 40% dari pasien dengan gejala seluruh tubuh yang antibodi anti AchRnya negatif, memiliki antibodi anti-MuSK. Kebanyakan dari antibodi anti-MuSK adalah isotype dari immunoglobulin (Ig) G4 dan tidak mengikat komplemen. MG juga dapat disebabkan karena adanya antibodi dari LR4. Protein LR4 merupakan keluarga protein yang baru-baru ini diketahui merupakan receptor dari neural agrin yang dapat mengaktifkan MuSK.¹³

Tabel 1. Antibodi Myasthenia Gravis dan karakteristik subgroup⁵

Myasthenia gravis subgroup	Age at onset	Sex	HLA associations	Thymus pathological changes	
Active immune response					
AChR	Early onset	<50 years	More female than male	DR3-B8-A1	Hyperplasia
AChR	Late onset	>50 years	More male than female	Diverse	Normal or hyperplasia
AChR	Thymoma	Variable	-	-	Lymphoepithelioma
MUSK	MUSK-myasthenia gravis	Variable	Substantially more female than male	DR14, DR16, DQ5	Normal
LRP4	LRP4-myasthenia gravis	Variable	-	-	Normal
Unknown	SNMG	Variable	-	-	Normal or hyperplasia
Passive transfer of antibodies					
AChR, or MUSK, or LEMS	Neonatal myasthenia gravis	Neonate	Equal proportion of female to male	-	None
AChR=acetylcholine receptor; MUSK=muscle-specific kinase; LRP4=lipoprotein-related protein 4; SNMG=seronegative myasthenia gravis; LEMS=Lambert-Eaton myasthenic syndrome.					

Selain itu, Miasthenia Gravis juga sering berhubungan dengan penyakit thyroid, sehingga pemeriksaan fungsi thyroid juga perlu dilakukan untuk menyingkirkan keterlibatan thyroid.⁴

Tabel 2. Obat-obatan yang memperberat kejadian Miasthenia Gravis¹⁰

Drug Class	Medication
Antipsychotics	Phenothiazines, sulpiride, atypicals (clozapine)
Neuromuscular-blocking drugs	Succinylcholine, Vecuronium
Anticholinergic drugs	Including ocular proparacaine
Cardiovascular medications	Cibenzoline
	Lidocaine (systemic dosing)
	Procainamide
	Propranolol (and other beta blockers)
	Quinidine
	Verapamil
	Bretylium
	Statins
	Chlorpromazine
	Lithium
Neurologic and psychoactive medications	Phenytoin
	Carbamazepin
	Trihexyphenidyl
	Trimethadione
	All aminoglycosides
	Ciprofloxacin
Antibiotics	Co-trimoxazole
	Lincomycins (includes clindamycin)
	Macrolides
	Erythromycin
	Clarithromycin
	Telithromycin (has risk of exacerbation of MG, including rapid onset of life-threatening acute respiratory failure)
	Penicillins (include ampicillin and imipenem-cilastatin)
	Polymyxins
	Tetracyclines
	Other antimicrobial drugs
Antirheumatologic and immunosuppressive medications	Imiquimod
	Ritonavir
	Chloroquine
	Penicillamine
	Prednisone (and other glucocorticosteroids)
Other medication	Interferons
	Aprotinin
	Iodinated-contrast agents
	Levonorgestrel
	Magnesium (including magnesium sulfate)
	Methoxyflurane
	Pyrantel pamoate
	Propofenone
	Dextro carnitine-levocarnitine but not levocarnitine alone
	Interferon alfa
Methocarbamol	
Transdermal nicotine	
Acetazolamide	

Tabel 3. Skor kuantitatif Miasthenia Gravis untuk menilai keparahan penyakit¹⁰

Test item	None	Mild	Moderate	Severe	Score
Grade	0	1	2	3	
Double vision on lateral gaze right or left (circle one), seconds	61	11-60	1-10	Spontaneous	
Ptosis (upward gaze), seconds	61	11-60	1-10	Spontaneous	
Facial muscles	Normal lid closure	Complete, weak, some resistance	Complete, without resistance	Incomplete	
Swallowing 4 oz water (1/2 cup)	Normal	Minimal coughing or throat clearing	Severe coughing/choking or nasal regurgitation	Cannot swallow	
Speech after counting aloud from 1 to 50 (onset of dysarthria)	None at 50	Dysarthria at 30-49	Dysarthria at 10-29	Dysarthria at 9	
Right arm outstretched (90° sitting),	240 seconds	90-239	10-89	0-9	
Left arm outstretched (90 degrees sitting),	240 seconds	90-239	10-89	0-9	
Vital capacity, % predicted	≥80	65-79	50-64	<50	
Right-hand grip, kgW					
Men	≥45	15-44	5-14	0-4	
Women	≥30	10-29	5-9	0-4	
Light-hand grip, kgW					
Men	≥35	15-34	5-14	0-4	
Women	≥25	10-24	5-9	0-4	
Head lifted (45° supine), seconds	120	30-119	1-29	0	
Right leg outstretched (45° supine), seconds	100	31-99	1-30	0	
Right leg outstretched (45° supine), seconds	100	31-99	1-30	0	

J. Differential Diagnosis¹⁰

Diferensial Diagnosis termasuk kelainan pada neuromuscular junction termasuk Lambert-Eaton Syndrome, botulismus, congenital myasthenic syndrome, Tick paralysis.

Sebagai tambahan acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) dan variannya, dapat memberikan gejala klinis berupa ptosis dan oftalmoplegia yang dapat menyerupai MG. Selain itu, Kelainan-kelainan yang menyebabkan kegagalan respirasi dikarenakan kelemahan otot harus dipikirkan sebagai diferensial diagnosis (Tabel 5)

Tabel 4. Differensial Diagnosis dan Sindrom Miasthenik yang Lain¹⁴

Other myasthenic syndromes.

Lambert–Eaton syndrome

- Autoimmune, presynaptic, anti-calcium channels antibodies
- Clinical features: lower limb weakness at foreground, dysautonomic symptoms (mouth, eye dryness), small cell lung carcinoma (50% of patients, mostly, male, smokers), associated paraneoplastic syndrome (cerebellar ataxia)
- Electrophysiology: decreased CMAP amplitude, 3 Hz decrement and 40 Hz frequency/post-exercise increment
- P/Q type voltage-gated calcium channels (VGCC) antibodies

Toxic/iatrogenic myasthenic syndromes

- Botulism from clostridium botulinum toxin. Context: ingestion of spoiled canned food
- Abdominal symptoms, poorly reactive mydriasis, mouth dryness
- D-penicillamine, chloroquine, hydroxychloroquine

Congenital myasthenic syndromes (CMS)

- Early onset (birth, infancy)
 - Myopathic features
 - Family history (inconstant)
 - Electrophysiological features: double motor response after single stimulation in slow-channel CMS
 - Molecular testing: 15 genes
-

Apabila terdapat kelemahan wajah yang berkaitan dengan gangguan pada penelanan dan mata diagnosis dari SGB dapat dipikirkan. Apabila kelainan bulbar dominan dan central diferensial diagnosis stroke harus dipikirkan. Apabila penyakit dan kelainan terlihat progresif, terdapat atrofi otot dan fasikulasi, disarthria dan denervasi pada EMG maka Amyothropic Lateral Sclerosis (ALS) harus dipikirkan. Pada kasus diplopia usia dewasa muda, adanya kehlainan penglihatan maka dapat dipikirkan suatu Multipel Sclerosis. MRI dan CT bila perlu dilakukan apabila terdapat kecurigaan kelainan central atau lesi di batang otak karena keterlibatan bulbar.¹⁴

Tabel 5. Kelainan neurologis yang dapat mengakibatkan kegagalan napas

Head trauma
Spinal cord injury (traumatic, vascular, compressive, inflammatory)
Infections (tetanus, rabies)
Brainstem stroke (hemorrhagic, ischemic)
Drugs (barbiturates, alcohol)
Motor neuronopathy
Amyotrophic lateral sclerosis
Poliomyelitis
Infections (West Nile virus)
Peripheral nerve disorders
Guillain Barré syndrome
Acute intermittent porphyria
Vasculitis neuropathy
Diphtheric polyneuropathy
Neuromuscular junction disorders
Lambert-Eaton myasthenic syndrome
Cholinergic crisis
Botulism
Organophosphate overdose
Poisons (spider, snake)
Primary muscle disease
Acid maltase deficiency
Rhabdomyolysis
Polymyositis
Dystrophic muscle disease (Duchenne's)
Systemic diseases
Hypothyroidism
Hyphosphosphaemic myopathy
Hyper/hypokalemic periodic paralysis
Electrolyte disturbances

K. Krisis Miastenik

Krisis miastenik adalah salah satu komplikasi MG yang ditandai oleh kelemahan otot bulbar dan otot pernafasan yang memerlukan intubasi dan ventilasi mekanik. Krisis miastenik juga mengenai penderita paska bedah, di mana terjadi kelemahan otot oleh karena miastenia gravis mengakibatkan tertundanya ekstubasi. Krisis miastenik merupakan kondisi neurologis yang serius, dan reversibel yang terjadi pada 20-30% pasien miastenia gravis, yang biasanya muncul pada tahun pertama dan bisa menjadi awal dari penyakit miastenia gravis sendiri. Sebagian besar penderita memiliki

faktor predisposisi yang mencetuskan timbulnya krisis miastenik yang umumnya berasal dari infeksi saluran nafas. Imunoglobulin, plasma exchange dan steroid merupakan terapi untuk mengatasi krisis miastenik. Saat ini, dengan perawatan neurokritisal yang telah modern, angka kematian kasus krisis miastenik kurang dari 5%.¹⁰

Faktor pemicu krisis miastenik

Sebuah studi menunjukkan 38% kasus krisis miastenik dipresipitasi oleh adanya infeksi sebelumnya. Infeksi yang paling sering adalah pneumonia bakterialis. Kondisi lain yang dapat menyebabkan krisis miastenik antara lain penggunaan obat-obatan tertentu, pneumonia aspirasi, premenstruasi, gangguan hormonal, timektomi, trauma, stress fisik dan psikis, suhu ekstrim, nyeri, kurang tidur, anemia, gangguan elektrolit dan kehamilan. Namun sekitar sepertiga sampai setengah dari pasien dengan krisis miastenik tidak dijumpai faktor pemicunya.^{3,4, 5, 10}

Kortikosteroid dapat digunakan dalam pengobatan MG, namun di sisi lain pengobatan awal dengan prednison dapat menyebabkan eksaserbasi krisis miastenik. Krisis miastenik yang disebabkan oleh penggunaan kortikosteroid berkisar antara 9-18%.³

Tabel 6. Obat-obatan yang menginduksi krisis miastenik³

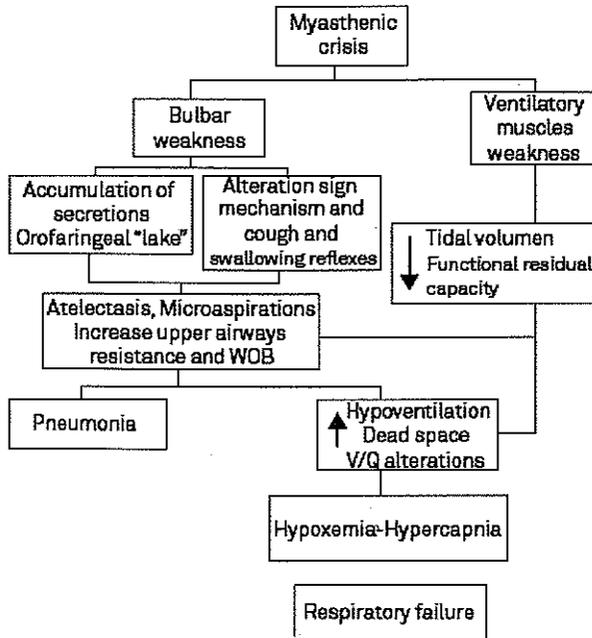
Golongan obat-obatan	
Antipsychotics	Phenothiazine, sulpiride, antipsikotik atipikal (clozapin)
Neuromuscular-blocking Drugs	Succinylcholine, Vecuronium
Anticholinergic drugs	Including ocular proparacaine
Cardiovascular medications	Lidocaine (systemic dosing) Procainamide Propranolol (and other beta blockers) Quinidine Verapamil Bretylium Statins
Neurologic and psychoactive medications	Chlorpromazine Lithium Phenytoin Carbamazepin Trihexyphenidyl Trimethadione
Antibiotics	All aminoglycosides Ciprofloxacin Colistin

	<p>Lincomycins (includes clindamycin)</p> <p>Macrolides</p> <p>Erythromycin</p> <p>Clarithromycin</p> <p>Telithromycin (has risk of exacerbation of MG, including rapid onset of life-threatening acute aespiratory failure,</p> <p>Penicillins (include ampicillin and imipenem-cilastatin)</p> <p>Polymyxins</p> <p>Tetracyclines</p>
Other antimicrobial drugs	<p>Emetine</p> <p>Imiquimod</p> <p>Ritonavir</p>
Antirheumatologic and immunosuppressive medications	<p>Chloroquine</p> <p>Penicillamine</p> <p>Prednisone (and other glucocorticosteroids)</p>

	Interferons
Other medication	Aprotinin Iodinated-contrast agents Levonorgestrel Magnesium (including magnesium sulfate) Methoxyflurane Pyrantel pamoate Propafenone Dextro carnitine-levocarnitine but not levocarnitine alone Interferon alfa Methocarbamol Transdermal nicotine Acetazolamide

Krisis miastenik ditandai dengan nilai forced vital capacity (FVC) <1 L, negative inspiratory force (NIF) ≤20 cmH₂O, dan berbagai kriteria lain yang segera membutuhkan bantuan ventilasi. Analisa gas darah sering menunjukkan hiperkarbia sebelum hipoksia. Harus ditetapkan ambang yang rendah untuk tindakan intubasi endotrakeal karena penurunan yang cepat dari otot bulbar

dan otot pernafasan. Untuk itu monitor status pernafasan ketat dengan tes fungsi paru sangat diperlukan.¹⁰



WOB indicates work of breathing; V/Q: ventilation/perfusion relationship.

Gambar 6. Patofisiologi Krisis Miastenik¹⁰

L. Terapi

Manajemen MG bersifat individual disesuaikan dengan karakteristik pasien dan tingkat keparahan penyakitnya. Ada dua pendekatan untuk manajemen MG berdasarkan patofisiologi penyakit.⁴

1. Meningkatkan jumlah Asetilkolin yang tersedia untuk mengikat dengan reseptor postsinaptik menggunakan agen inhibitor acetylcholinesterase
2. Menggunakan obat immunosupresif yang menurunkan pengikatan reseptor asetilkolin oleh antibodi.

Terdapat 4 terapi dasar yang digunakan untuk mengobati MG: ⁴

- (i) Pengobatan simtomatik dengan acetylcholinesterase inhibitor AChEIs masih merupakan pengobatan lini pertama pada tahap awal MG atau apabila dijumpai gejala yang masih ringan. AChEIs juga diberikan kepada pasien, yang mengalami kelemahan residual, pasien yang mendapatkan imunoterapi, atau pasien yang tidak dapat menerima pengobatan immunosupresif. AChEIs bekerja dengan cara memperlambat degradasi ACh oleh AChE. AChEIs akan meningkatkan kadar ACh di celah sinaps. AChEIs hanya merupakan pengobatan simtomatik. ³

Dosis efektif AChEIs bersifat individual untuk setiap pasien dan harus disesuaikan dengan usia, jenis kelamin dan faktor komorbid. Efek samping yang sering muncul adalah gangguan gastrointestinal yang berhubungan dengan peningkatan aktivitas muscarinic. Efek samping ini dapat diobati dengan pemberian antimuscarinics (loperamide hidroklorida, diphenoxylate hidroklorida, bromide propantheline) tanpa mengurangi efek nicotinic AChEIs. ^{3,10}

Pemberian AChEIs harus dihentikan pada kasus krisis miastenik karena dapat mengacaukan manajemen bantuan nafas. Penggunaan AChEIs juga beresiko tinggi untuk menyebabkan krisis kolinergik yang akan memperburuk kondisi gagal nafas pada pasien. Krisis kolinergik dapat meningkatkan sekresi paru (efek muskarinik) dan fasikulasi (efek nikotinik), keduanya dapat berpengaruh terhadap memberatnya kelemahan otot dan kegagalan nafas. Lebih jauh asetikolinesterase inhibitor dapat menimbulkan aritmia jantung dan infark miokard. AChEIs dapat mulai diberikan kembali melalui NGT menjelang ekstubasi.^{3,10} Waktu untuk memulai kembali terapi antikolinesterase belum dipastikan namun direkomendasikan ketika pasien menunjukkan perbaikan klinis dan sebelum dilakukan weaning dari ventilasi mekanik.²²

- (ii) Pengobatan imunomodulasi jangka pendek yang cepat dengan plasmapheresis dan imunoglobulin intravena.⁴ Plasmaferesis/plasma exchange (PE) merupakan terapi paling efektif pada pasien yang membutuhkan efek terapi yang cepat, khususnya pada pasien yang mengalami perburukan atau terjadi komplikasi. Respon terhadap pengobatan umumnya terjadi pada hari ke 2. Mekanisme aksi PE yaitu memecah antibodi abnormal pada plasma. Prosedur PE harus

dimulai dengan dosis rendah yaitu 1,5 L plasma (20-25 mL/kg), per sesi, dengan kecepatan 10-20 mL/menit. Prosedur ini membutuhkan akses vena sentral dan antikoagulan. PE sebaiknya dilakukan sebanyak 5 siklus dalam waktu 10 hari. Cairan pengganti yang digunakan antara lain normal saline dan 5% albumin. Serangkaian studi nonrandomized menunjukkan manfaat PE sebagai terapi dalam situasi tertentu seperti krisis miastenia dan sebelum dilakukannya operasi timektomi atau prosedur bedah lainnya.²⁰ PE juga dapat digunakan secara intermiten untuk mempertahankan remisi pada pasien dengan MG yang tidak terkontrol walaupun menggunakan obat-obatan imunomodulasi kronis. PE meningkatkan kekuatan pada sebagian besar pasien MG dengan keluarnya AChR dari sirkulasi darah. Biasanya satu pertukaran dilakukan setiap 2 hari sekali untuk total 4-6 kali. Efek samping dari plasmapheresis antara lain hipotensi, parestesi, infeksi, komplikasi trombotik yang berhubungan dengan akses vena, dan kecenderungan perdarahan karena faktor koagulasi yang menurun.

Teknik immunoadsorption (IA) merupakan cara baru yang lebih selektif dalam memisahkan antibodi dalam sirkulasi. Dengan mengikatkan ke ligand, dapat dilakukan eliminasi fraksi imunoglobulin. Setelah adsorpsi, komponen

sel darah dan plasma dikombinasi dan dimasukkan kembali.
2,4,5

Terapi Imunoglobulin intravena (IVIg) menggunakan imunoglobulin yang diisolasi dari plasma manusia dengan kriopresipitasi etanol dan diberikan untuk 5 hari dengan dosis 0,4 g / kg / hari, lebih sedikit infus lebih tinggi dosis yang digunakan. Mekanisme kerja IVIg adalah kompleks. Faktor-faktor yang mempengaruhi termasuk penghambatan kompetisi sitokin dengan autoantibodi, dan penghambatan endapan komplemen. Interferensi dengan pengikatan reseptor Fc makrofag, reseptor Ig pada sel B, dan interferensi pengenalan antigen oleh sel T peka adalah mekanisme lain. IVIg dianggap aman tetapi komplikasi yang jarang terjadi seperti trombosis karena peningkatan viskositas darah dan komplikasi lain yang terkait persiapan infus dengan volume besar. Sebelum pemberian IVIg, harus dilakukan skrining kemungkinan kondisi defisiensi IgA untuk menghindari efek samping anaphylaxis. Efek samping yang sering dijumpai antara lain demam, kelebihan cairan, mual, dan sakit kepala. Kurang sering dan lebih serius komplikasi yang meningitis aseptik, edema pulmo, anafilaxis, disfungsi ginjal, aritmia jantung, trombositopenia, stroke, miokard infark, dan emboli paru.^{7,8}

Dibandingkan dengan pertukaran plasma, IVIg sama dalam hal efikasi, mortalitas, dan komplikasi. Studi yang dilakukan Lewis et al menyebutkan PE lebih unggul apabila dibandingkan dengan IVIg. Qureshi et al melakukan studi retrospektif pada 54 pasien krisis miastenik dan hasilnya menunjukkan PE memiliki keluaran yang lebih baik dan tingkat morbiditas yang lebih rendah ketimbang IVIg.^{6,8} Gadjos et al melakukan studi komparatif yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara PE dan IVIg yang diberikan selama 3-5 hari (*Class III*). Studi menyebutkan IVIg memiliki resiko yang lebih minimal ketimbang PE.^{6,8} Namun, pertukaran plasma (PLEX) memiliki keuntungan biaya yang cukup besar dibandingkan IVIg dengan rasio manfaat biaya 2: 1 untuk pengobatan MG.

Tabel 7. Perbandingan plasmaferesis dan IVIg

Parameter	IVIg	Plasmaferesis
Dosis	400 mg/kgBB selama 5 hari	20-25 ml/kgBB sebanyak 5 siklus, selama 10 hari.
Respon	Perbaikan pada hari ke 4-5, efek bertahan selama 4-8 minggu	Perbaikan biasanya tampak pada hari ke 2, bertahan selama 3-4 minggu

Kelebihan	Lebih mudah didapatkan	Efek terapi cepat
Kekurangan	Efek terapi lambat	Persiapan alat, obat maupun pasien lebih rumit
Kontraindikasi	Defisiensi IgA	Hemodinamik tidak stabil
Komplikasi	Aritmia, trombotopenia, trombosis	Gangguan hemodinamik, aritmia, imbalance elektrolit

- (iii) Pengobatan imunomodulasi jangka panjang kronis dengan glukokortikoid dan imunosupresif lainnya

Pyridostigmine

Pyridostigmine direkomendasikan sebagai terapi awal pada kebanyakan pasien dengan MG. Dosis Pyridostigmine harus disesuaikan sesuai kebutuhan berdasarkan gejala.²³ Dosis awal pada dewasa adalah 15-30 mg diberikan setiap 4-6 jam dan dapat ditingkatkan untuk memaksimalkan efek terapi. Dosis dapat ditingkatkan hingga 30-120 mg/3-4 jam. Dosis pyridostigmin melebihi 450 mg per hari akan memperburuk kelemahan otot karena adanya blok depolarisasi pada transmisi neuromuskular.^{2,3,4} Kemampuan untuk menghentikan pyridostigmine bisa menjadi indikator bahwa pasien telah mencapai target pengobatan dan dapat menjadi

patokan dalam mengurangi terapi lainnya. Terapi kortikosteroid atau imunosupresif diberikan pada pasien dengan MG yang belum mencapai target pengobatan setelah uji coba pyridostigmine yang adekuat.^{2,3}

Neostigmine

Neostigmin memiliki onset yang cepat namun efeknya hanya berlangsung 2-3 jam. Neostigmine dapat diberikan secara intravena atau subkutan, jika pasien mengalami kesulitan dengan menelan..^{2,3}

Kortikosteroid (Prednison)

Kortikosteroid memiliki anti-inflamasi, anti alergi, dan efek anti-proliferasi. Selain itu, kortikosteroid yang digunakan dalam jangka waktu lama dapat meningkatkan ekspresi dan stabilitas AChR. Kortikosteroid merupakan pengobatan standar bentuk MG moderat dan MG ringan yang tidak respon dengan pengobatan dengan AChEIs.^{2,3} Pemberian kortikosteroid sering menimbulkan berbagai macam efek samping. Efek samping yang sering timbul selama pengobatan kortikosteroid adalah gangguan metabolik (hiperlipidemia, diabetes mellitus dan hipokalemi), hipertensi, ulkus lambung, osteoporosis, katarak, glaukoma, imonudefisiensi, atrofi otot, atau gangguan psikis.^{2,3}

Prednison dapat diberikan dalam dosis tinggi (0,75 - 1,0 mg/kg/hari) pada awalnya dan kemudian dilakukan tapering off atau dilanjutkan dengan dosis rendah. Kira-kira sepertiga pasien mengalami eksaserbasi pada pemberian awal prednison, hal ini biasanya terjadi pada 7-10 hari dengan pemberian dosis tinggi dan keluhan menetap selama beberapa hari. Pada kasus-kasus ringan, inhibitor kolinestrase biasanya digunakan untuk tatalaksana perburukan. Beberapa klinisi lebih menyukai untuk memulai penggunaan steroid dengan dosis rendah (10-25 mg) dan secara bertahap ditingkatkan sampai dosis 60-100mg dengan selang hari. Dosis kemudian dipertahankan hingga perbaikan maksimum tercapai dan dosis kemudian di taper off sebagaimana di atas. Kortikosteroid sangat efektif pada MG, tetapi harus diberikan secara kronis dengan resiko yang signifikan untuk terjadinya efek samping. Prednison oral pada dosis yang relatif rendah (20mg/hari, ditingkatkan 5-10mg/hari setiap 3 hari sampai keluhan membaik) mungkin lebih efektif dibandingkan dengan obat antikolinestrase pada MG okular. Prednison oleh karena itu harus selalu dipertimbangkan pada pasien dengan MG okular yang tidak terkontrol dengan obat antikolinestrase.^{2,3}

Immunosupresan

Imunosupresan konvensional digunakan dalam MG untuk membantu untuk mengurangi efek samping penggunaan kortikosteroid jangka panjang. Imunosupresan konvensional bersifat lebih selektif pada fase tertentu dari siklus sel. Imunosupresan konvensional dapat dikombinasikan bersama-sama dengan glukokortikosteroid, hal ini memungkinkan pengurangan dosis kortikosteroid dan dengan demikian meminimalkan efek samping. Jika digunakan sebagai monoterapi, obat ini memerlukan waktu kerja yang lama. Oleh karena itu disarankan untuk pengobatan dengan kortikosteroid dan kemudian secara bertahap mengurangi dosis kortikosteroid.^{3,4}

a. Azathioprine

Azathioprine adalah anti metabolit purin yang mengganggu proliferasi sel T dan sel B. Azathioprine hanya memiliki sedikit efek samping sehingga lebih dapat ditoleransi untuk pengobatan jangka panjang dibandingkan dengan kortikosteroid. Dosis awal azathioprine 50 mg/hari dapat ditingkatkan setiap minggu hingga mencapai dosis pengobatan yang optimal yaitu 2-3 mg/kg/hari selama 8 minggu. Efek samping azathioprine antara lain hepatotoksisitas, myelosupresi, karsinogenik, dan teratogenik,

alopesia dan peningkatan risiko limfoma setelah penggunaan jangka panjang.

b. Cyclophosphamide

Cyclophosphamide adalah obat sitostatik dengan mekanisme alkilasi. Cyclophosphamide juga dapat menyebabkan sistitis hemoragik dan sterilitas. Cyclophosphamide digunakan untuk pasien dengan MG berat dan dapat dikombinasikan dengan kortikosteroid bagi pasien yang tidak berespon dengan pengobatan kortikosteroid saja. Dosis umum yang digunakan 100-200 mg per hari.^{2,3}

c. Cyclosporine

Cyclosporine mempengaruhi T-limfosit dan menghambat produksi IL-2 dan sitokin lainnya. Sifatnya yang nefrotoksik dan banyak berinteraksi dengan obat lain membuat cyclosporine menjadi obat lini kedua yang digunakan pada pasien dengan MG berat dan pasien yang refrakter terhadap pengobatan konvensional. Dosis cyclosporine standar 2,5 mg/kg diberikan setiap 12 jam untuk mencapai kadar 100-150 ug/liter dalam serum. Efek samping cyclosporine antara lain nefrotoksik, hipertensi, tremor, hirsutiness, sakit kepala, mual dan hipertrofi gingiva.^{2,3}

d. Methotrexate

Belum ada studi klinis mengenai efektivitas methotrexate dalam pengobatan MG. Penggunaan methotrexate dapat dipertimbangkan pada pasien yang resisten dengan obat lainnya.^{2,3}

e. Mofetil mycophenolate

Dosis anjuran sebesar 0.5-3 g/hari terbagi dalam 2 dosis. Efek samping yang sering timbul antara lain gejala gastrointestinal, depresi sumsum tulang, infeksi, limfoma, dan *leukoencephalopathy*.^{2,3}

(iv) Pembedahan

Tindakan pembedahan dengan timektomi memainkan peran utama dalam manajemen MG. Sekitar 60% pasien kelompok seropositif memiliki hiperplasia timus dan 15% thymoma. Tiekctomi merupakan satu-satunya terapi Mg yang menawarkan kemungkinan remisi sempurna.⁵

Indikasi timektomi :

1. Kegagalan terapi konservatif
2. Timoma
3. Onset baru MG general

Pasien yang akan mendapatkan manfaat lebih setelah timektomi yaitu : usia >60 tahun, seropositif, dan hiperplasia timus. Manfaat timektomi pada pasien MuSK

tidak jelas. Chu et al menduga timektomi memiliki efek preventif pada insiden dan keparahan MG namun frekuensi krisis post operasi bervariasi dari 6-21% dengan kegagalan nafas dan tertundanya ekstubasi (>24 jam). Krisis yang terjadi paska operasi dihubungkan dengan usia (onset saat sakit lebih dari 50 tahun), derajat sakit (tipe IIA, IIB, dan III berdasar klasifikasi Osserman). Jenis dan teknik operasi dapat mempengaruhi kejadian krisis miastenik setelah timektomi. Adanya timoma merupakan faktor penting tersendiri yang memicu krisis miastenik selain terapi radiasi, weaning ventilator tertunda, dan infeksi traktus respiratorius atas dan bawah. Risiko krisis miastenik telah menurun dengan teknik bedah invasif yang tidak terlalu invasif parsial, seperti cervicotomi, sternotomi, atau thoracoscopi dengan bantuan video. Pada satu study terhadap 218 pasien yang menjalani timektomi dengan teknik dan pendekatan tidak ada perbedaan signifikan pada insiden dan keparahan krisis miastenik pada hasil akhir.^{2,3}

Manajemen Krisis Miastenik

Evaluasi Umum

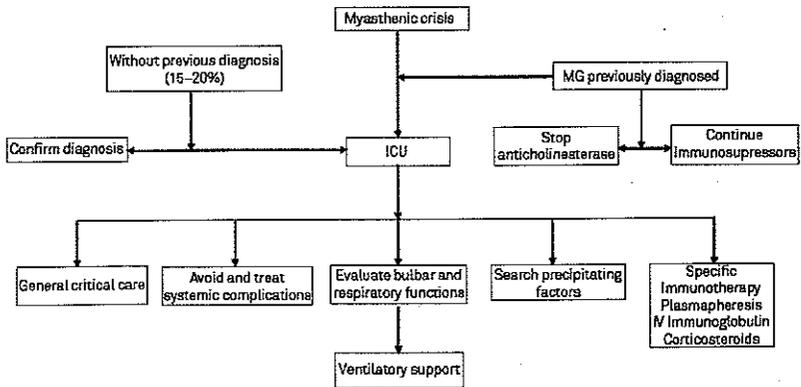
Penanganan krisis miastenik harus mengikuti langkah yang bertahap, dan melibatkan berbagai multidisiplin.

Pengenalan dini terhadap ancaman gagal nafas merupakan kunci penanganan. Perjalanan kelemahan otot nafas pada MG-AchR seringkali mengikuti pola di mana otot interkostalis dan otot bantu nafas menjadi lemah pada awal diikuti oleh diafragma. Pada MG-MuSK kelemahan otot bulbar mendahului kondisi gagal nafas.³

21

Deteksi Faktor Pencetus dan Penilaian Fungsi bulbar dan Fungsi Pernafasan

Penting untuk evaluasi fungsi bulbar dan fungsi pernafasan dan mendeteksi faktor pencetus. Disfungsi bulbar dan pernafasan biasanya terjadi bersamaan dengan kelemahan otot general merupakan karakteristik dari penderita miastenia. Gambaran klinis yang khas termasuk nafas pendek, takipnea, ortopnea, discomfort, takikardia, berkeringat, penggunaan otot bantu pernafasan atau pernafasan paradoksal. Kolapsnya jalan nafas ditandai oleh batuk dan kesulitan menelan, mengakibatkan akumulasi sekret pada faring.³



Gambar 7. Algoritma Manajemen Krisis Miastenik¹⁰

Intubasi dan Ventilasi Mekanik

Sekitar 65-90% pasien dengan krisis miastenik membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik. Saturasi oksigen yang menurun merupakan tanda terakhir yang muncul pada kasus krisis MG. Kriteria intubasi dan ventilasi pada pasien dengan krisis MG antara lain :^{4,10}

- Vital capacity <15-20 ml/kgBB
- Peak inspiratory pressure <-40 cmH₂O
- Peak expiratory force <40 cmH₂O
- Tidal volume <5-6 mL/kg
- PO₂ <88 mmHg dan PCO₂ >45 mmHg
- Tampak peningkatan *work of breathing*
- Kelemahan otot-otot bulbar

Indikasi mutlak dilakukan intubasi termasuk juga gangguan jantung dan pernafasan, gangguan kesadaran, syok, aritmia jantung yang mengancam nyawa, dan disfungsi bulbar disertai aspirasi. Intubasi endotrakeal dapat dikerjakan secara elektif selain sebagai respon emergensi. Suport ventilasi awal harus dilakukan untuk memperbaiki kelelahan otot dan untuk mempertahankan ekspansi paru. Besarnya suport tergantung kondisi pasien dan harus disesuaikan berdasarkan analisa gas darah.²²

Pemilihan mode dari ventilasi support harus berdasarkan kesimpulan klinis. Pengamatan dan pengukuran (kapasitas vital, peak flow, denyut jantung, dan tekanan darah) lebih penting dibandingkan monitoring BGA ulang. Namun tes pernafasan dapat dilakukan termasuk forced vital capacity (FVC), negative inspiratory pressure (NIP), positive expiratory pressure (PEP), dan analisa gas darah. Aturan 20/30/40 (FCV<20 mL/kg; NIP<30 cmH₂O; and PEP<40 cmH₂O) sangat membantu dalam menentukan keputusan untuk tindakan intubasi.¹⁰

Table 6. Ventilatory test in patients with myasthenic crisis:

	Normal	Intubation criteria	Weaning criteria	Extubation criteria
FVC (mL/kg)	>60	<20	>15	>25
NIP (cmH ₂ O)	>-70	<-30	>20	>40
PEP (cmH ₂ O)	>100	<40	>40	>50

FVC: indicates forced vital capacity; NIP: negative inspiratory pressure; PEP: positive expiratory pressures.

Tabel 8. Tes Ventilasi pada Krisis Miastenik¹⁰

FVC < 30 ml/kg berhubungan dengan batuk yang tidak efektif, ketidakmampuan mengeluarkan sekret, atelektasis, dan hipoksemia. NIP < 20 cmH₂O menandakan kelemahan otot inspirasi dan diafragma, sedangkan PEP < 40 cmH₂O menunjukkan keterlibatan fungsi otot ekspirasi yang berkaitan dengan kemampuan batuk dan membersihkan sekret. Namun sejauh ini batas nilai tersebut belum dapat dipastikan melalui studi prospektif.¹⁸

Prosedur intubasi dilakukan tanpa penggunaan obat-obat yang memberikan efek paralitik. Hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya perbutukan pada kondisi krisis miastenik. *Ballon tube* dikembangkan dengan tekanan rendah. Setelah intubasi, dilakukan foto thorax untuk melihat apakah posisi endotracheal tube sudah tepat.⁴

Pasien tidur dalam posisi head up 30° setelah dilakukan intubasi. Pengaturan ventilator meliputi tidal volume sampai dengan 10 ml/kg, *pressure support* 5-15 cmH₂O, dan *positive end-expiratory pressure* (PEEP) 5-15 cmH₂O bertujuan untuk mencegah terjadinya atelektasis. PCO₂ harus dijaga tetap di atas 45 mmHg untuk mencegah kondisi alkalosis yang akan menyulitkan weaning. Pasien krisis miastenik membutuhkan ventilasi mekanik selama 3-16 hari (rata-rata 12.3 hari).⁴

Kelemahan otot pada MG sering bersifat fluktuatif. Pasien dapat mengalami apneu secara tiba-tiba atau dapat pula didahului kelemahan yang berkembang menjadi gagal nafas sebelum penurunan parameter tersebut terlihat. Selain itu tidak satupun dari parameter di atas terbukti merupakan prediktor yang dapat diandalkan untuk menentukan kebutuhan ventilasi mekanik.¹⁰

Hipoksemia yang mengancam nyawa (PaO₂<60 mmHg) terjadi pada akhir gagal nafas neuromuskular dan secara umum membaik dengan suplementasi oksigen. Pada kondisi seperti ini kita dapat mencoba pemakaian bilevel positive airway pressure (BiPAP), karena pemakaian tekanan positif membantu mempertahankan peningkatan tahanan jalan nafas atas dalam upaya untuk mencegah kolapsnya alveolus paru dan atelektasis.

Hiperkapnia berat ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg) memprediksi kegagalan BiPAP dan mengindikasikan bahwa terdapat ancaman kelemahan otot.¹⁸

Bronkodilator berguna dalam mempertahankan patensi jalan nafas dan mengatasi bronkospasme. Ipratropium inhalasi dapat menjadi pilihan karena aman dan dapat menurunkan sekresi bronkus. Terbutalin, a β_2 adrenergik efektif efektif sebagai terapi tambahan. Chest fisioterapi yang agresif (perkusi, vibrasi, dan postural drainase) dan pembersihan jalan nafas (suction teratur dan terapi bronkoskopi fiberoptik pada kasus berat) harus dijalankan. Kelembaban udara inspirasi antara 80% pada suhu 37°C .^{3,22}

Nutrisi yang cukup sangat penting untuk mencegah kesimbangan energi yang negatif dan perburukan kekuatan otot. Semua pasien harus mendapatkan suport nutrisi (25-35 kalori/kg melalui rute enteral bila memungkinkan. Pasien dengan hiperkarbia dan kesulitan weaning, makanan rendah karbohidrat merupakan solusi.³

Penurunan potasium, magnesium, dan fosfat dapat mengeksaserbasi krisis miastenik dan harus segera dikoreksi. Anemia dapat juga meningkatkan kelemahan, dan banyak ahli merekomendasikan transfusi ketika nilai hematokrit dibawah 30%. Selain itu direkomendasikan juga

stabilitas hemodinamik, kontrol gula darah, dan profilaksis terjadinya DVT.^{3,4}

Weaning dari ventilasi harus dimulai ketika pasien mendapatkan lagi kekuatan ototnya, hemodinamik stabil tanpa gangguan elektrolit, demam, infeksi, atau komplikasi sistemik, dan alasan penggunaan ventilasi mekanik telah diatasi. Perbaikan kekuatan otot fleksor leher, dan otot tambahan lainnya dihubungkan dengan perbaikan kekuatan otot bulbar dan otot pernafasan dan dapat menjadi indikator penting untuk menilai perbaikan klinis. Rekomendasi terbaru tentang manajemen proses weaning menekankan pada kriteria sederhana oksigenasi yang memadai, $PaO_2/FIO_2 \geq 200$ mmHg, $PEEP \leq 5$ cmH₂O, stabilitas hemodinamik, dan status kesadaran yang baik untuk respon batuk yang efektif. Pasien harus dipindahkan mode ventilasi spontan (contoh pressure support ventilation). Pressure support dapat secara bertahap dikurangi hingga seting minimal.³

Bila pasien belum dapat menerima penyapihan, ventilasi bantu harus dipasang kembali. Intubasi yang memanjang pada pasien krisis miastenik dapat mengakibatkan beberapa komplikasi seperti atelektasis, anemia, infeksi saluran kemih, gagal jantung kongestif, VAP (ventilator associated pneumonia). Trakeostomi pada

umumnya tidak diperlukan pada krisis miastenik karena durasi intubasi tidak lebih dari 2 minggu. Pasien dapat diekstubasi bila VC, P_Imax, and P_Emax are ≥ 15 mL/kg, ≤ -20 cmH₂O, and >40 cmH₂O respectively, and tidal volume ≥ 5 mL/kg. Namun bila pasien mengeluhkan adanya kelemahan atau nafas yang pendek, ekstubasi tidak boleh dilakukan meskipun kriteria tersebut dipenuhi dan BGA dalam batas normal.^{3,4}

Tekanan ventilasi positif non invasif

Ventilasi noninvasive (NIV) dapat digunakan untuk mencegah intubasi atau reintubasi pada krisis miastenik. Dengan menggunakan *Bilevel positive airway pressure (BiPAP)*, tekanan positif dapat diberikan pada kedua fase dari siklus respirasi, meningkatkan aliran udara, mengurangi work of breathing selama inspirasi, dan mencegah kolapsnya saluran nafas dan atelektasis selama ekspirasi.

Prediktor independen keberhasilan NIV yaitu kadar bikarbonat serum <30 mmol/L dan skor APACHE II <6.22 . Sedangkan prediktor kegagalan NIV adalah hiperkapnia ($PCO_2 >45$ mmHg). Penggunaan NIV sejak awal berhubungan dengan durasi bantuan ventilasi yang lebih singkat. Pasien yang langsung mendapatkan NIV

mempunyai dukungan ventilasi selama rata-rata 4 hari dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan intubasi di mana mempunyai rata-rata dukungan ventilasi selama 9 hari. Terdapat 2 studi yang menyebutkan penggunaan NIV dapat mencegah reintubasi pada 70% pasien.⁷ Studi retrospektif baru-baru ini menyimpulkan bahwa NIPPV dikombinasi dengan batuk buatan setelah ekstubasi, dapat mencegah reintubasi atau trakeotomi pada pasien dengan penyakit neuromuskular, disamping mempersingkat lama perawatan di rumah sakit.¹⁸

Reintubasi dan *prolonged intubation*

Intubasi jangka panjang pada pasien miastenia dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti atelektasis, anemia, ISK, gagal jantung kongestif, dan *ventilator-associated pneumonia (VAP)*. Pasien dengan intubasi jangka panjang akan dirawat di rumah sakit 3 kali lebih lama. Faktor risiko independen dari intubasi jangka panjang (>14 hari) yaitu: usia > 50 tahun, puncak VC <25 mL/kg pada hari 1-6 paska intubasi, dan kadar bikarbonat serum ≥ 30 mmol/L. Pasien yang memenuhi ketiga kondisi tersebut mempunyai kemungkinan 88% untuk mengalami intubasi jangka panjang. Reintubasi terjadi lebih dari 26% kasus krisis miastenik. Asidosis, penurunan *Forced Vital*

Capacity (FVC), atelektasis, dan ventilasi noninvasif adalah prediktor dari reintubasi.¹⁰

Evaluasi untuk weaning

Evaluasi untuk weaning harus dimulai ketika pasien secara obyektif tampak membaik. Selain itu, peningkatan kekuatan otot fleksor leher dan otot-otot nafas tambahan lainnya, fungsi otot bulbar, kekuatan otot pernapasan dapat menjadi parameter untuk menilai perbaikan klinis, dan vital capacity <25 ml/kg. Mula-mula, pengaturan ventilator diubah ke mode ventilasi spontan (misalnya, PSIMV) untuk menjaga agar pasien tetap bernafas secara spontan. Pressure support kemudian dapat diturunkan secara bertahap sampai minimal, biasanya 5-8 cmH₂O. Jika saat evaluasi tampak adanya kelelahan otot, maka pressure support harus dikembalikan ke pengaturan awal.⁴

Saat ini, proses weaning lebih menekankan pada penentuan kriteria weaning yang sederhana. Kriteria yang umumnya digunakan:⁴

1. Oksigenasi yang baik, misalnya PaO₂ / FIO₂ ≥ 200 mm Hg dengan PEEP ≤ 5 cm H₂O
2. Hemodinamik stabil, misalnya, tidak ada infus vasopressor kontinyu
3. Pasien terjaga sadar

4. Pasien mampu batuk efektif

Spontaneous breathing trial (SBT)

Kesiapan pasien untuk ekstubasi dari sebagian besar dinilai berdasarkan kondisi pasien selama SBT. Dua metode utama yang digunakan saat SBT yaitu T-piece dan low level PSV, dengan durasi mulai dari 30 menit sampai 2 jam. SBT harus selalu dimulai pada pagi hari. Selama SBT, tingkat kecemasan pasien, denyut nadi, pernapasan, dan tidal volume akan diamati secara teliti. SBT dapat membantu untuk menilai kemungkinan pasien mengalami reintubasi Pasien diekstubasi jika $VC \geq 15 \text{ mL/kg}$, $PI_{max} \leq -20 \text{ cm H}_2\text{O}$, dan volume tidal $\geq 5 \text{ mL/kg}$. $PE_{max} > 40 \text{ cmH}_2\text{O}$ adalah prediktor keberhasilan ekstubasi. Jika pasien mengeluh kelelahan atau sesak napas, ekstubasi tidak boleh dilakukan bahkan jika kriteria di atas terpenuhi dan hasil laboratorium gas darah. Studi menunjukkan bahwa shallow breathing index (frekuensi nafas dibagi dengan volume tidal) adalah prediktor yang buruk untuk ekstubasi pada pasien dengan penyakit neuromuskuler.¹⁰

Paska ekstubasi

Observasi sampai dengan 72 jam di ICU diperlukan untuk mengevaluasi kemungkinan terjadinya relaps dan

reintubasi. Durasi observasi tidak mutlak tergantung dari kondisi klinis pasien. Faktor-faktor prediktor reintubasi lain yang perlu diidentifikasi adalah usia tua, pneumonia, asidosis, penurunan VC, dan kebutuhan untuk bantuan ventilasi noninvasif.^{4,10}

Kemampuan batuk efektif adalah prediktor kuat untuk suksesnya ekstubasi pada penyakit neuromuscular. Bach dan Saporito melaporkan semua pasien dengan PEF batuk <160 L/menit harus menjalani reintubasi dalam waktu 48 jam. Selain itu, pasien yang berhasil melewati fase SBT namun PEF batuk menunjukkan hasil <60 L/menit menunjukkan kemungkinan 5 kali lipat untuk mengalami kegagalan ekstubasi dibandingkan dengan pasien dengan PEF batuk >60 L/min. Pada kasus krisis miastenik, data menunjukkan bahwa kegagalan ekstubasi paling sering dikaitkan dengan kemampuan batuk yang lemah dan hambatan jalan nafas.^{4,10}

Tindakan Plasmaferesis/plasma exchange (PE) dan Immunoabsorbtion (IA) pada Krisis Miastenik

Plasmaferesis terapi merupakan teknik pembersihan darah di luar tubuh yang dirancang untuk membuang partikel dengan berat molekul yang besar dari plasma. Pembersihan terhadap antibodi yang ada di sirkulasi,

kompleks imun, sitokin, dan mediator inflamasi lainnya merupakan mekanisme aksi utama prosedur ini.⁴

Saat ini tidak ada penelitian yang membuktikan manfaat jangka pendek maupun jangka panjang plasmaferesis pada krisis miastenik. Meskipun tingkat evidensnya lebih rendah dibandingkan pada penyakit neurologis lain (evidens kelas IV, rekomendasi tipe U), *Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology* mempertimbangkan dan menetapkan plasmaferesis untuk persiapan preoperasi dan terapi krisis miastenik.¹⁴

Tindakan pembedahan pada Krisis Miastenik

Trakheostomi tidak direkomendasikan pada pasien dengan krisis miastenik karena pada umumnya pasien hanya membutuhkan intubasi selama <2 minggu. Trakheostomi dilakukan pada pasien dengan obstruksi saluran nafas atas akibat dari paralisis pilika vokalis bilateral.³

M. Peran Rehabilitasi Medik

Spirometri

Spirometri adalah alat untuk mengevaluasi sistem pernapasan, kelainan yang terkait riwayat penyakit pasien. Spirometri dapat digunakan sebagai alat diagnostik maupun monitoring pada kasus-

kasus gangguan pernafasan. Pada spirometri, dapat dinilai 4 volume paru dan 4 kapasitas paru :²⁴

1. Volume paru:

- a. Volume *tidal*, yaitu jumlah udara yang masuk ke dalam dan ke luar dari paru pada pernapasan biasa
- b. Volume cadangan inspirasi, yaitu jumlah udara yang masih dapat masuk ke dalam paru pada inspirasi maksimal setelah inspirasi biasa
- c. Volume cadangan ekspirasi, yaitu jumlah udara yang dikeluarkan secara aktif dari dalam paru setelah ekspirasi biasa
- d. Volume residu yaitu jumlah udara yang tersisa dalam paru setelah ekspirasi maksimal.

2. Kapasitas paru:

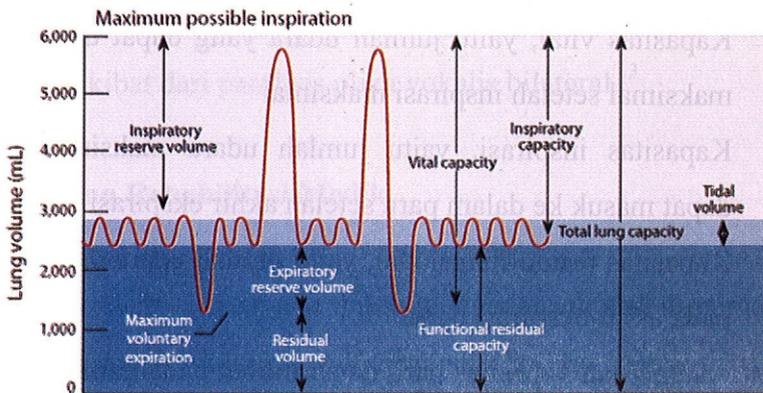
- a. Kapasitas paru total, yaitu jumlah total udara dalam paru setelah inspirasi maksimal
- b. Kapasitas vital, yaitu jumlah udara yang dapat diekspirasi maksimal setelah inspirasi maksimal
- c. Kapasitas inspirasi, yaitu jumlah udara maksimal yang dapat masuk ke dalam paru setelah akhir ekspirasi biasa
- d. Kapasitas residu fungsional, yaitu jumlah udara dalam paru pada akhir ekspirasi biasa

Batasan volume dan kapasitas paru dapat dilihat pada gambar. Nilai normal untuk setiap volume dan kapasitas paru bervariasi dan

dipengaruhi oleh usia, tinggi badan, jenis kelamin, suku, berat badan dan bentuk tubuh. Volume udara tersebut dapat dinilai dengan alat spirometri. Spirometri dapat pula mengukur aliran ekspirasi yaitu volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP1/FEV1) dan kapasitas vital paksa (KVP/FVC). Interpretasi hasil spirometri digambarkan oleh nilai VEP1/FEV1, KV/VC, APE dan VEP1/KVP. Nilai abnormal dapat menggambarkan kelainan obstruksi, restriksi atau kombinasi.²⁴

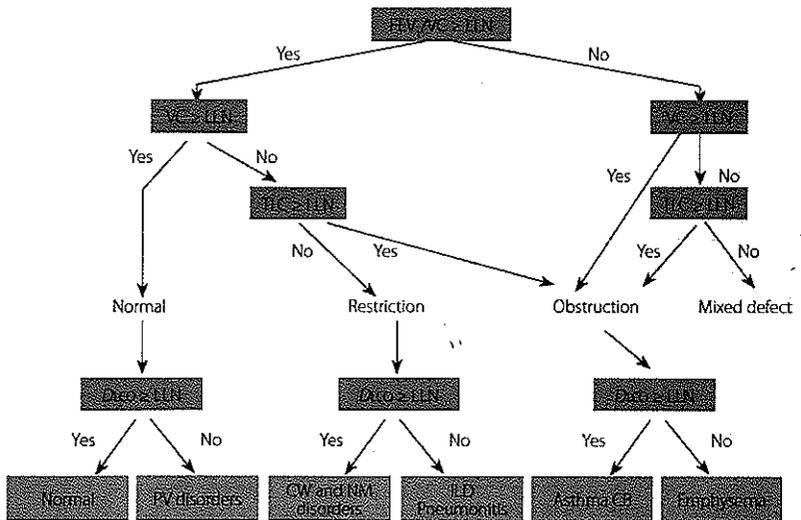
Tabel 9. Klasifikasi gangguan respirasi berdasarkan spirometri

	OBSTRUCTIVE	RESTRICTIVE	MIXED
FEV ₁	↓	↓ atau normal	↓
FVC	↓ atau normal	↓	↓
FEV ₁ /FVC	↓	Normal atau ↑	↓



Gambar 8. Volume dan kapasitas normal paru

Krisis miastenik ditandai dengan nilai forced vital capacity (FVC) <1 L, negative inspiratory force (NIF) ≤ 20 cmH₂O, dan berbagai kriteria lain yang segera membutuhkan bantuan ventilasi. Krisis miastenik membutuhkan pemeriksaan spirometri untuk diagnosis dan evaluasi weaning. ⁴



Gambar 9. Algoritma penentuan diagnosis berdasarkan spirometri

Keterangan: VC: vital capacity; LLN: lower limits of normal; TLC: total lung capacity; DL,CO: diff using capacity for carbon monoxide; PV: pulmonary vascular; CW and NM: chest wall and neuromuscular; ILD: interstitial lung disease; CB: chronic bronchitis

Fisioterapi dada dan bronkhial toilet paska intubasi

Fisioterapi yang agresif dan bronkhial toilet sangat diperlukan pada pasien dengan krisis miastenik dengan intubasi. Kelembaban gas ventilator sebaiknya berkisar 80% dengan suhu 37°. Sekresi bronkhial harus dibersihkan dengan cara perkusi, vibrasi, dan postural drainage. Suction secara reguler dilakukan tidak hanya untuk membersihkan sekret orofaringeal dan tracheal namun juga untuk menstimulasi munculnya refleks batuk. Mobilisasi dilakukan secara dini untuk memperbaiki ventilasi dan perfusi paru serta mencegah terjadinya atelektaksis akibat dari efek gravitasi.^{10, 23}

Latihan fisik / Exercise

Seluruh pasien MG yang dalam kondisi stabil harus mendapatkan latihan fisik sesuai kemampuannya. Latihan fisik bertujuan untuk meningkatkan *baseline* aktivitas fungsional otot-otot sehingga diharapkan dapat mencegah perburukan dan ekserbasi. Anjuran latihan fisik meliputi :²³

- *The dollar per day rule*
- Latihan fisik dilakukan pada kondisi fisik yang optimal
- Latihan dilakukan saat efek obat Piridostigmin mencapai puncak
- Latihan pada kelompok otot besar pada sisi proksimal dilakukan dalam waktu singkat dan dengan intensitas moderat. Batasan intensitas moderat meliputi nadi <30

kali/menit, tidak menimbulkan kelemahan otot (termasuk ptosis), dan pasien hanya merasakan kelelahan maksimal 2 jam paska latihan.

- Jangan melakukan latihan dengan intensitas berat

Pendinginan

Cooling/pendinginan menggunakan *whole body cooling suit*, *cold pack*, atau mandi air dingin terbukti dakan mengurangi kelelahan otot pada pasien MG. ²³

Breathing excises

Breathing exercise meliputi pursed lip breathing dan abdominal breathing exercise terbukti bermanfaat pada pasien MG. Latihan ini dapat meningkatkan *respiratory endurance* pada otot pernafasan. ²³



Gambar 10. (A) Pursed lip breathing; (B) Abdominal breathing exercise

Terapi wicara / Speech therapy

Gangguan bicara yang sering terjadi pada pasien MG antara lain disfonia akibat kelemahan *palatum molle*, disatria, dan disfagia. Evaluasi awal meliputi latihan pernafasan selama bicara, *voice quality assessment*, *eating/swallowing assessment*, dan toleransi pasien.⁴

N. MANAJEMEN KOMPLIKASI

Ventilator Associated Pneumonia (VAP)

Ventilator associated pneumonia (VAP) didefinisikan sebagai pneumonia yang terjadi >48 jam setelah pasien mendapatkan intubasi dan ventilasi mekanik. Kriteria diagnòsis VAP yaitu infiltrat pulmo yang tampak bertambah dengan X foto thorax serial (>48 jam) disertai dengan :²⁵

1. Temperatur >38°C atau <36°C
2. Leukosit >10.000 sel/ml atau <5.000 sel/ml
3. Sekret trakheal yang purulen

Namun, kriteria ini masih dianggap kurang sensitif untuk mendiagnòsis VAP maka Pugin et al menyusun kriteria baru untuk mendiagnòsis VAP. Kriteria ini dikenal dengan Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS). Pasien dengan skor total >6 memiliki sensitivitas 93% dan spesifitas 100%.^{25,26}

Tabel 10. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)²⁶

Day	Parameter	Value for score of:	
		1 point	2 points
1	Temp (°C)	38.5 to 38.9	≥39 or ≤36
	White blood cells/mm ³	<4,000 or >11,000	<4,000 or >11,000 and ≥50% bands
	Secretions	Nonpurulent	Purulent
	PaO ₂ /FiO ₂		≤240 and no ARDS
	Chest X-ray infiltrates	Diffuse or patchy	Localized
3	Temp (°C)	38.5 to 38.9	≥39 or ≤36
	White blood cells/mm ³	<4,000 or >11,000	<4,000 or >11,000 and ≥50% bands
	Secretions	Nonpurulent	Purulent
	PaO ₂ /FiO ₂		≤240 and no ARDS
	Chest X-ray infiltrates	Diffuse or patchy	Localized
	Progression of chest X-ray infiltrates		Yes (no ARDS or congestive heart failure)
Sputum	Culture >1+	Culture >1+ and same organism on Gram staining	

Penegakan diagnosis VAP dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang rutin yang dilakukan antara lain kultur darah dari 2 tempat yang berbeda, urin rutin, kultur urin, thorakosintesis (jika dijumpai efusi pleura), dan spirometri.²⁵

Manajemen dasar pengelolaan VAP meliputi pemilihan antibiotik yang sesuai dengan pola kuman di tempat perawatan. Luna et al menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi antibiotik yang inadekuat pada 48 jam pertama memiliki tingkat mortalitas sebesar 91%. Pasien yang mendapatkan antibiotik yang adekuat pada 48 jam pertama memiliki tingkat mortalitas 38%. Studi lain menunjukkan pasien yang baru mendapatkan antibiotik setelah 24 jam onset memiliki tingkat mortalitas sebesar 69.7% dibandingkan pasien yang tidak terlambat mendapat antibiotik yaitu sebesar 28.4%. Selain itu, pemberian bronkhodilator dan brathing exercise juga direkomendasikan pada pasien-pasien dengan VAP.

Tabel 11. Guideline terapi pada kasus VAP²⁷

A. Gram-Positive Antibiotics With MRSA Activity	B. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: β -Lactam-Based Agents	C. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: Non- β -Lactam-Based Agents
Glycopeptides ^a Vancomycin 15 mg/kg IV q8-12h (consider a loading dose of 25-30 mg/kg \times 1 for severe illness)	Antipseudomonal penicillins ^a Piperacilin-tazobactam 4.5 g IV q8h ^b	Fluoroquinolones Ciprofloxacin 400 mg IV q8h Levofloxacin 750 mg IV q24h
OR	OR	OR
Oxazolidinones Linezolid 600 mg IV q12h	Cephalosporins ^a Cefepime 2 g IV q8h Ceftazidime 2 g IV q8h	Aminoglycosides ^{a,b} Amikacin 15-20 mg/kg IV q24h Gentamicin 5-7 mg/kg IV q24h Tobramycin 5-7 mg/kg IV q24h
	OR	OR
	Carbapenems ^a Imipenem 500 mg IV q6h ^c Meropenem 1 g IV q8h	Polymyxins ^{a,c} Colistin 5 mg/kg IV \times 1 (loading dose) followed by 2.5 mg \times (1.5 \times CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose) (135) Polymyxin B 2.5-3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses
	OR	
	Monobactams ^a Aztreonam 2 g IV q8h	

Sepsis

Sepsis adalah infeksi yang disertai manifestasi sistemik akibat dari infeksi tersebut. Severe sepsis adalah sepsis yang disertai disfungsi organ atau hipoperfusi jaringan.²⁸

Tabel 12. Kriteria diagnosis sepsis^{28,29}

Tanda-tanda infeksi yang disertai dengan
Variabel umum
Demam ($>38.3^{\circ}\text{C}$)
Denyut jantung $> 90\text{x}/\text{menit}$
Takipneu
Penurunan kesadaran
Edema atau balans cairan positif ($>20 \text{ ml}/\text{kg}/24 \text{ jam}$)
Hiperglikemia (kadar glukosa darah $>140 \text{ mg}/\text{dL}$ atau $7.7 \text{ mmol}/\text{L}$) tanpa riwayat DM

Variabel inflamasi

Leukositosis $>12.000 \mu\text{L}^{-1}$

Leukopenia $<4.000 \mu\text{L}^{-1}$

Jumlah leukosit yang normal dengan bentuk imatur $>10\%$

C-reactive protein meningkat lebih dari dua kali nilai normal

Procalcitonin meningkat lebih dari dua kali nilai normal

Variabel hemodinamik

Hipotensi arterial (Sistolik <90 mmHg, MAP <70 mmHg, atau sistolik turun >40 mmHg)

Variabel disfungsi organ

Hipoksia ($\text{PO}_2/\text{FiO}_2 <300$)

Oliguria akut (urine output <0.5 mL/jam)

Peningkatan kreatinin >0.5 mg/dL atau $44.2 \mu\text{mol/L}$

Koagulopati (INR >1.5 atau aPTT >60 detik)

Ileus

Trombositopeni $< 100.000 \mu\text{L}^{-1}$

Hiperbilirubinemia (total bilirubin >4 mg/dL atau $70 \mu\text{mol/L}$)

Variabel perfusi jaringan

Hiperlaktatemia (>1 mmol/L)

Capillary refill memanjang

Tabel 13. Kriteria severe sepsis²⁹

Sepsis diikuti dengan hipoperfusi jaringan atau disfungsi organ sebagai berikut :
Hipotensi
Hiperlaktatemia
Urine output <0.5 mL/kgBB/jam selama >2 jam dengan asupan cairan adekuat
Acute lung injury dengan $PO_2/FiO_2 < 250$ tanpa disertai pneumonia
Acute lung injury dengan $PO_2/FiO_2 < 200$ disertai pneumonia
Kreatinin >2.0 mg/dL (176.8 μ mol/L)
Bilirubin >2 mg/dL (34.2 μ mol/L)
Trombositopenia <100.000 MI
Koagulopati (INR >1.5)

Rekomendasi penatalaksanaan sepsis berdasarkan *Intenational Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* tahun 2012 yaitu sebagai berikut :²⁹

- Resusitasi dilakukan pada pasien sepsis dengan hipoperfusi jaringan (hipotensi yang tidak mengalami perbaikan setelah diberikan *fluid challenge* atau konsentrasi laktat ≥ 4 mmol/L) (*Class 1C*). Target selama 6 jam pertama resusitasi:
 - *Central Venous Pressure (CVP)* 8-12 mmHg
 - *Mean Arterial Pressure (MAP)* ≥ 65 mmHg
 - Urine output $\geq 0,5$ mL/kg/jam

- Saturasi oksigen vena sentral (vena kava superior) 70% atau vena campuran lainnya 65%
- Target resusitasi pada pasien dengan kadar laktat tinggi yaitu mencapai kadar laktat yang normal (*Class 2C*)
- Kultur dilakukan sebelum diberikan terapi antibiotik dengan catatan tidak ada penundaan pemberian antibiotik yang signifikan (> 45 menit) (*Class 1C*). Setidaknya diperiksa 2 set kultur darah (baik botol aerobik dan anaerobik) yaitu 1 diambil melalui perkutan dan 1 diambil melalui alat akses vaskular, kecuali akses vena sudah lebih dulu terpasang (>48 jam) (*Class 1C*).
- Pemberian antibiotik intravena secara efektif harus dilakukan dalam satu jam pertama pada kasus syok septik (*Class 1B*) dan *severe sepsis* tanpa syok septik (*Class 1C*)
- Terapi empiris awal direkomendasikan menggunakan satu atau lebih antibiotik *broad spectrum* (bakteri dan/atau jamur atau virus) dan dapat menembus dalam konsentrasi yang memadai ke jaringan diduga menjadi sumber sepsis (kelas 1B)
- Kadar prokalsitonin yang rendah dapat digunakan untuk membantu menentukan waktu penghentian antibiotik empiris pada pasien sepsis, tetapi hal ini belum terbukti secara klinis (*Class 2C*)

- Kombinasi antibiotik empiris digunakan pada pasien neutropenia dengan *severe sepsis* dan untuk pasien dengan sulit diobati (*Class 2B*), juga untuk hasil kultur yang menunjukkan bakteri patogen yang resisten seperti *Acinetobacter* dan *Pseudomonas spp* (*Class 2B*). Pada pasien dengan infeksi berat dengan gagal nafas dan syok septik kombinasi beta-laktam *broad spectrum*, aminoglikosida, atau fluorokuinolon dianggap efektif untuk bakteremia yang disebabkan *P. aeruginosa* (*Class 2B*). Kombinasi beta-laktam dan makrolid digunakan untuk pasien dengan syok septik akibat dari bakteremia *Streptococcus pneumoniae* (*Class 2B*)
- Terapi kombinasi empiris tidak boleh diberikan selama lebih dari 3-5 hari. Terapi tunggal harus dilakukan segera setelah muncul hasil tes sensitivitas (*Class 2B*)
- Lama pemberian terapi antibiotik biasanya 7-10 hari. Pada kasus-kasus tertentu di mana kemajuan klinis lambat, fokus *undrainable*, bakteremia dengan *S. aureus*; infeksi jamur dan virus atau imunodefisiensi, pemberian antibiotik dapat diberikan lebih lama (*Class 2C*)
- Pemberian antiviral dimulai sedini mungkin pada pasien dengan *severe sepsis* atau syok septik yang diakibatkan oleh virus (*Class 2C*)

- Kristaloid merupakan pilihan utama dalam resusitasi *severe sepsis* dan syok septik (*Class 1B*)
- Penggunaan *hydroxyethyl starches* tidak direkomendasikan untuk resusitasi cairan pada *severe sepsis* dan syok septik (*Class 1B*)
- Albumin dapat digunakan pada resusitasi cairan *severe sepsis* dan syok septik terutama jika pasien memerlukan sejumlah besar kristaloid (*Class 2C*)
- Vasopresor harus diberikaan sedini mungkin dengan target MAP >65 mmHg (*Class 1C*)
- Norepinefrin merupakan pilihan pertama vasopressor (*Class 1B*)
- Epinefrin dapat diberikan sebagai agen tambahan untuk mempertahankan tekanan darah (*Class 2B*)
- Dopamin sebagai agen vasopressor alternatif untuk menggantikan norepinefrin. Dopamin hanya digunakan pada pasien tertentu seperti pasien dengan risiko rendah takiaritmia dan bradikardia absolut atau relatif (*Class 2C*)
- Dopamin dosis rendah tidak dianjurkan untuk proteksi renal (*Class 1A*)
- Dobutamin infus hingga 20 mikrogram/kg/menit dapat ditambahkan ke vasopressor pada kasus disfungsi miokard atau hipoperfusi (*Class 1C*)

- Kortikosteroid intravena tidak diperlukan jika resusitasi cairan memadai dan terapi vasopressor dapat mengembalikan stabilitas hemodinamik. Apabila target tidak tercapai, maka disarankan pemberian hidrokortison intravena dengan dosis 200 mg/hari (*Class 2C*)
- Kortikosteroid harus di-*tapering off* ketika vasopressor sudah tidak lagi diperlukan (*Class 2D*)
- Kortikosteroid tidak diberikan untuk pengobatan sepsis yang tidak disertai shock (*Class 1D*)
- Transfusi PRC direkomendasikan setelah hipoperfusi jaringan telah terkoreksi dan tidak ada kondisi khusus seperti iskemia miokard, hipoksemia berat, perdarahan akut, atau penyakit jantung iskemik dan dijumpai konsentrasi hemoglobin menurun hingga $<7,0$ g/dL. Transfusi dilakukan sampai tercapai target hemoglobin 7,0 -9,0 g/ (*Class 1B*)
- IVIg tidak direkomendasikan pada pasien dengan severe sepsis atau syok septik (*Class 2B*)

O. Faktor Genetik Pada Myasthenia Gravis

Sama seperti penyakit autoimun lainnya, MG memiliki komponen “diwariskan” yang kuat. 1-7% dari pasien MG Kaukasia, Afrika, dan Cina memiliki anggota keluarga dengan MG, tetapi pada setiap anggota keluarga terdapat variasi dalam sub tipe MG, usia saat onset, histologi thymus, dan MG-autoantibodi yang terdeteksi. Seorang penderita MG mungkin memiliki anggota keluarga generasi pertama atau kedua dengan penyakit autoimun lainnya, terutama yang paling sering adalah penyakit autoimun tiroid dan rheumatoid arthritis (RA).⁹

Variasi gen yang dapat membuat seseorang rentan atau tahan terhadap perkembangan penyakit autoimun merupakan hasil dari evolusi kemampuan untuk beradaptasi dengan lingkungan. Varian ini tidak selalu langka dalam populasi, tetapi kebanyakan individu akan membawa campuran alel risiko dan pelindung, yang bersama-sama akan menentukan risiko genetik “autoimun” secara keseluruhan beban yang tinggi atau kombinasi khusus alel risiko yang berbeda dapat menjadi predisposisi seseorang terhadap MG.⁹

Familial Autoimmune Myasthenia Gravis^{30,31}

Familial Autoimmune Myasthenia Gravis merupakan kasus yang jarang terjadi. Pada sebuah studi pada keluarga Hongaria dilaporkan di mana sembilan anggota dari dua generasi menderita MG. Varian urutan dalam gen ecto-NADH oksidase 1 (ENOX1)

ditemukan sangat terkait dengan EOMG pada studi populasi Italia-Amerika dengan empat saudara yang terkena. Urutan varian tidak ditemukan pada 764 kontrol, dalam MG sporadis, atau pada pasien lain dengan autoimun familial MG. Varian ENOX1 menurunkan level ENOX1 dalam saluran sel limfoblastoid dengan tergantung dosis, dimana pengurangan tingkat mRNA hingga 80% dibandingkan dengan varian normal. Bagaimana ENOX1 dapat mempengaruhi MG tidak diketahui, tetapi studi fungsi imunologi dapat membantu menjelaskan perannya dalam patogenesis MG.

Allel spesifik terhadap HLA terkait MG^{30,31,32}

Asosiasi haplotype HLA A1-B8-DR3-DQ2, juga dikenal sebagai AH8.1 dengan EOMG dalam populasi Kaukasia telah banyak dibicarakan pada beberapa studi. Akan tetapi, haplotype AH8.1 juga dikaitkan dengan penyakit autoimun lainnya, seperti celiac dan systemic lupus erythematosus (SLE), dan mendukung hipotesis berbagi faktor risiko genetik untuk beberapa penyakit autoimun. Adanya varian MHC juga ditemukan pada penderita MG ras Asia, penderita LOMG dan anti-MuSK. Pada 90,1% penderita *Childhood-onset Ocular MG* dari ras Han Cina Selatan dilaporkan adanya asosiasi positif dengan haplotype DQ9. Sebaliknya, dalam populasi Han Cina utara alel HLA-DRB1 secara signifikan lebih umum ditemukan pada penderita MG dibandingkan kontrol yang sehat. . DRB1 * 15: 01, DQB1 * 05: 02 dan DRB1 * 16 telah

dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya LOMG pada studi Cohort yang dilakukan di Norwegia dan Italia. Penderita MuSK-Mg mungkin terkait dengan alel DQ5 dalam berbagai populasi baik dari Eropa Selatan dan Utara.

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) adalah sitokin proinflamasi yang poten terletak di dalam lokus HLA yang terkait erat dengan haplotype AH8.1. Sebuah SNP fungsional, rs1800629, pada nukleotida -308 hulu sisi inisiasi transkripsi telah terbukti mempengaruhi ekspresi TNF- α , melalui bentuk alelik 308A yang memiliki tingkat transkripsi dua kali lipat lebih besar dibandingkan 308G. Bentuk alel 308A dihubungkan dengan peningkatan TNF- α serum dan dengan penyakit yang lebih parah di beberapa penyakit. Alel A dari SNP fungsional ini terkait dengan tingkat ekspresi yang lebih tinggi dan tingkat serum TNF- α yang lebih tinggi pada MG. Pada studi terbaru yaitu studi asosiasi EOMG, rs1800629 merupakan SNP terkait yang secara signifikan ditemukan paling banyak meningkatkan *Odds Ratio* menjadi 2 pada laki-laki dan lebih dari 4 pada perempuan. Hal ini menunjukkan peran fisiologis polimorfisme TNF- α terhadap predisposisi MG yang perlu dievaluasi lebih lanjut.

Gen Non-HLA terkait MG.

Berikut adalah gen Non-HLA terkait MG: ^{9,33}

1. *Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor Type 22 (PTPN22)*

PTPN22 terletak pada kromosom regio 1p13.3 – p13.1 mengkodekan untuk tyrosine phosphatase sitoplasma yang secara khusus diekspresikan dalam sel limfoid. Secara struktur, PTPN22 terdiri dari dua domain fungsional: N-terminal katalyticdephosphorylation dan pengikatan C-terminal yang memediasi interaksinya dengan domain SH3 dari C-src tyrosine kinase (CSK) intraseluler. Melalui kompleks dengan CSK, PTPN22 berfungsi sebagai molekul regulator jalur pensinyalan TCR, yang mengarah ke supresi respon sel T. Themissense SNP rs2476601 (1858C> T), yang mengarah ke substitusi arginin menjadi tryptophan (R620W), telah terkait secara reproduktif dengan beberapa penyakit autoimun, termasuk MG.

2. *Cathepsin 2 (CTSL2)*

Cathepsin 2 (CTSL2) mengkodekan protease sistein cathepsin L2, yang terlibat dalam presentasi antigen oleh molekul HLA kelas II di timus. Meskipun sebuah asosiasi dilaporkan antara SNP dari CTSL2 dalam skala kecil sekelompok subjek Eropa dengan EOMG, serta diabetes tipe 1 juvenil-onset, ekspresi gen CTSL2 pada jaringan thymus negatif.

3. Interaksi BAFF dan VAV1

BAFF dan VAV1 mengkodekan protein yang berhubungan dengan fungsi sel T dan sel B.

4. Polimorfisme Sitokin

Suatu hubungan dengan polimorfisme homozigot fungsional dalam regio promotor IL-10, menghasilkan sekresi IL-10 “rendah” terkait dengan subkelompok late onset MG dan thymoma MG.

5. *TNFAIP3-Interacting Protein 1 (TNIP1)*

Genome Wide Association Studies (GWAS) dilakukan pada Kaukasian penderita EOMG menunjukkan hubungan yang sederhana namun signifikan dengan TNIP1. Gregersen dkk. menemukan beberapa SNP non-sinonim dalam Gen TNIP1 hampir dua kali lipat lebih tinggi pada penderita EOMG dibandingkan dengan kontrol. TNIP1, anggota keluarga protein yang berinteraksi dengan faktor transkripsi seperti NF- κ B1,

memiliki profil penghambatan. Menariknya, tikus dengan mutasi TNIP1 knock-in menunjukkan peningkatan tingkat imunoglobulin dan hiperaktivasi fenotipe sel-B.

6. *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA4)*

Dalam studi Cohort besar pada Kaukasia di Amerika Utara dan Italia, SNP pada dan mengapit lokus CTLA4 dikaitkan dengan MG pada tingkat signifikansi genome-lebar.

Meskipun asosiasi CTLA4 + 49A> G direplikasi dalam kelompok yang lebih kecil dari kasus MG penderita yang lebih tua di Jerman, frekuensi populasi variannya tinggi (MG 49% vs. kontrol 36%). Pada 2 penelitian gen kandidat dilakukan di China menemukan hubungan dengan AChR-Abpositive MG dan CTLA4, meskipun ditemukan asosiasi dengan wilayah promotor SNP (rs733618) hanya pada anak-anak Cina dengan MG, sedangkan studi lain menemukan hal yang sama yaitu asosiasi SNP hanya dalam kelompok gabungan MG yang lebih tua dan lebih muda. CTLA4 tampaknya terlibat dalam autoregulasi atau kontrol umpan balik dari T-sel yang diaktifkan dan mungkin Pada sinyal ekspansi sel-B.

Kandidat gen spesifik terhadap MG.

Autoantigen dominan dalam AChR-Ab-positif MG adalah subunit alpha dari AchR dikodekan oleh gen CHRNA1. Sebelumnya, asosiasi dengan polimorfisme di gen CHRNA1 dan subjek MG keturunan Eropa dan Afrika ditemukan. SNP (rs16862847) Fungsional yang jarang di wilayah promotor gen CHRNA1 ditemukan berhubungan dengan onset awal MG Kaukasia dan baru-baru ini asosiasi direplikasi dalam kelompok orang Cina. Giraud dkk. menunjukkan bahwa alternatif varian mengganggu pengikatan

Interferon Regulating Factor 8 (IRF8) sehingga menekan aktivitas promotor CHRNA1 di epitel thymus sel in vitro; itu berspekulasi bahwa konsekuensinya represi transkripsi alpha-subunit dalam timus dapat berdampak pada pembentukan toleransi ke autoantigen.

P. Perkembangan tata laksana Myasthenia Gravis

Myasthenia Gravis (MG) 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. Penyakit ini timbul karena adanya gangguan dari *synaptic transmission* atau pada *neuromuscular junction*. MG adalah gangguan autoimun yang dihasilkan dari *antibody complement* yang dimediasi dan imunologi *T-cell-dependent* serangan pada membran postsynaptic dari *neuromuscular junction*, terutama terhadap reseptor asetilkolin (AChR).¹

Seiring dengan bertambah majunya ilmu kedokteran, diagnosis MG saat ini dapat dilakukan dengan Tes antibody. Sensitivitas dari pemeriksaan ini yaitu sebesar 70-95% pada kasus MG yang mengenai seluruh tubuh dan 50-75% pada MG ocular. Konsentrasi antibodi anti AchR tidak memprediksi derajat penyakit pada pasien.² Apabila antibodi anti Ach-R negatif, antibodi anti-Musk sebaiknya dicek. Protein MusK berperan penting dalam

neuromuscular junction.³ Sekitar 40% dari pasien dengan gejala seluruh tubuh yang antibodi anti AchRnya negatif, memiliki antibodi anti-MuSK. Kebanyakan dari antibodi anti-MuSK adalah isotype dari immunoglobulin (Ig)G4 dan tidak mengikat komplemen. MG juga dapat disebabkan karena adanya antibodi dari LR4. Protein LR4 merupakan keluarga protein yang baru-baru ini diketahui merupakan receptor dari *neural agrin* yang dapat mengaktifkan MuSK.³

Dengan terapi yang spesifik, prognosis pasien MG adalah baik. Mereka dapat melakukan aktifitas sehari-hari dan melakukan aktifitas normal dalam hidupnya. Namun hanya beberapa pasien yang mengalami remisi lengkap. Meskipun antibodi yang merangsang penyakit telah ditandai secara rinci, selama ini pengobatan masih jauh dari *immunospecific*. Data dari penelitian *prospective, blinded*, dan *control studies* membandingkan terapi, hanya ada sedikit studi terkontrol baik untuk obat-obatan individual dan intervensi non obat. Selain dari paraneoplasia karena tymoma, penyebab dari MG masih belum diketahui secara pasti.¹

Antibodi monoklonal memiliki ikatan selektif dan spesifisitas yang tinggi terkait reaksi imunologi tapi tidak memiliki spesifisitas untuk terapi MG. Penelitian yang masih berlangsung masih mengevaluasi lebih banyak target terapi immunoaktif. Terapi antigen spesifik sedang dikembangkan untuk MG dengan reseptor

acetylcholine, muscle-spezifik kinase dan antibodi LRP 4 yang berinteraksi dengan regulasi sel B dan sel T. ⁴

Terapi masa depan yang menjanjikan dari beberapa agen harus tepat terhadap biaya yang dikeluarkan dan komplikasi yang jarang sesuai kebutuhan pada trial kontrol sehingga bermanfaat dan menekan biaya dan komplikasi. ^{5,6}

Meskipun banyak kemajuan dalam bidang imunopatogenesis, penyakit ini mungkin melebihi gangguan autoimun lainnya sehingga intervensi terapeutik harus diarahkan melawan antibodi, menghambat proliferasi sel B, pelengkap dan molekul yang terkait dengan sel T. ⁵

Terapi imunologis pada masa mendatang menggunakan agen biologis terbaru, yaitu : ^{5,6}

1. Antibodi monoklonal

Berdasarkan dari jumlah molekul IgG dari manusia, hanya bagian Fc dari IgG adalah dari human immunoglobulin .

2. Fusi protein terapi (“-cepts”)

Hal itu dirancang ketika bagian Fc dari IgG mengalami fusi ke molekul ekstraseluler seperti CTLA-4 (abatacept), LFA-3 (alefacept), VEGF-A (aflibercept) yang diterima sebagai degenerasi molekul basah, reseptor II-1 (riloncept or IL 1 Trap) diterima untuk CAPS dan semua TNF – alpha inhibitor .

3. Membangun kembali antibodi pathogen (molecular decoys).

Agen biologis baru yang saat ini beredar dipasaran, diarahkan terhadap jalur molekuler merupakan sasaran terapi yang relevan dan spesifik.^{1,5}

Yang dapat diujikan pada terapi MG:

- a. Molekul pensinyalan intraseluler sel T, seperti anti-CD52, Reseptor anti-interleukin (IL) 2, molekul anti-klimaks, dan tirosin kinase anti-Janus (JAK1, JAK3) yang memblokir askade intraselular yang terkait dengan aktivasi sel T
- b. Melawan molekul sel B
- c. Melengkapi C3 atau C5. Mencegah efek destruktif dari antibodi pelengkap.
- d. Sitokin dan sitokin reseptor, seperti yang menargetkan IL-6 yang mempromosikan produksi antibodi dan IL-17, atau subunit IL-12 / IL-23 yang mempengaruhi sel T
- e. Transmigrasi sel T dan B

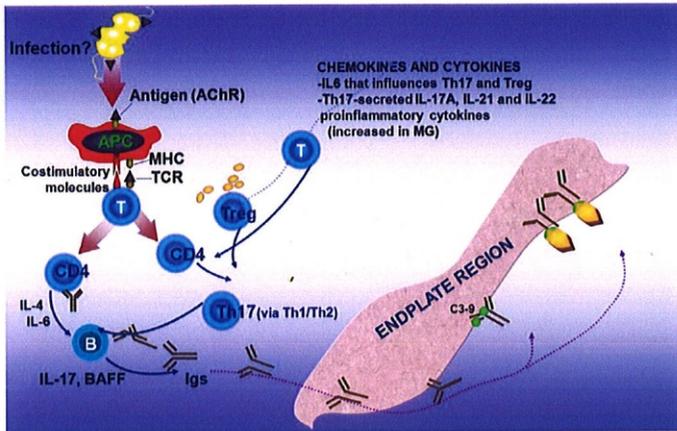
memblok reaktivasi memory sel T. Antibodi monoklonal melawan kostimulasi molekul CTLA-4 dan CD40 yang agresif untuk variasi penyakit autoimun dan transplantasi yang sudah diujikan pada hewan tapi hasilnya masih mengecewakan untuk manusia yaitu anti CTLA-4 (abatacept) dan anti CD40/CD154 (toralizumab). Pengikatan TCR dan kostimulasi meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler yang mengaktifkan calcineurin phosphatase. Reseptor IL2 dapat efektif menghambat antibodi monoklonal daclizumab pada CD25 (IL2 reseptor antagonist) dan menghambat proliferasi sel T.

2. Agen dengan target sel B, B cell trophic factors dan autoantibodi

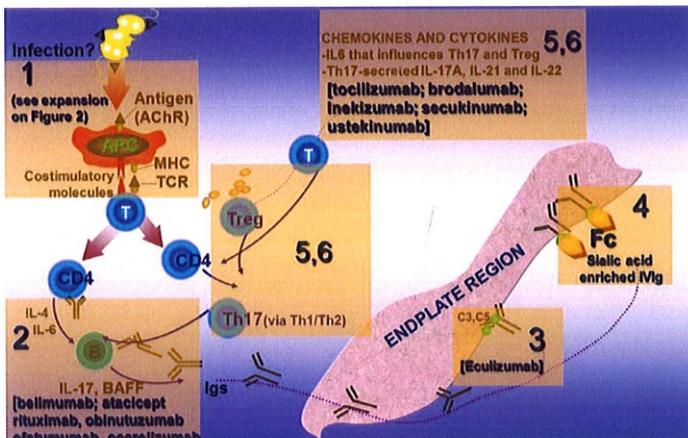
Sel B tidak berperan dalam aktivasi komplemen dan produksi antibodi tapi mempunyai peran sebagai APCs dan produksi sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-10, TNF α . Target sel B adalah keseimbangan imun. Ada dua obat yang beredar di pasaran yaitu rituximab dan ofatumumab (Arzera[®]). Agen ini menyebabkan deplesi dari sirkulasi sel B melalui lisis atau apoptosis. Rituximab dosis 375 mg/m² 1 kali seminggu selama 4 minggu atau 2 g (dibagi dalam 2, per 1 g) terbukti efektif pada pasien dengan MG dan menjanjikan pada MuSK-positif MG.

3. *Agents targeting complement.* Antibodi monoklonal terhadap C5 (eculizumab) menghambat C5

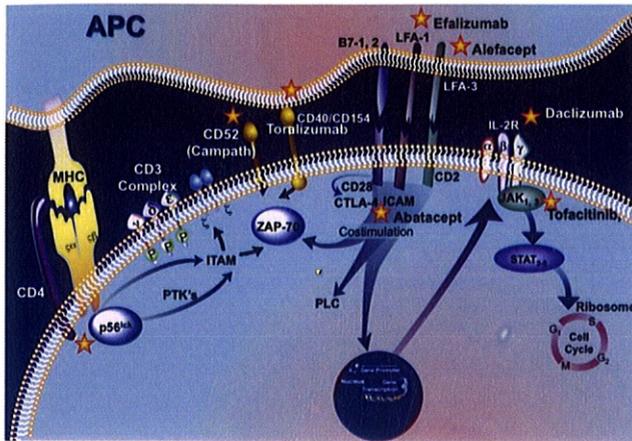
4. Modulasi Fc reseptor



Gambar 11. Immunopathogenetic MG terhadap target terapi (diambil dari Future perspective in target specific immunotherapiesin MG, 2015)



Gambar 12. Immunopathogenetic MG terhadap target terapi (diambil dari Future perspective in target specific immunotherapiesin MG, 2015)⁷



Gambar 13. . Mekanisme sel T . (dari Novel future therapeutic option in MG, Elsevier, 2013)

Target terapi spesifik yang berkorelasi dengan pathogenesis dari MG

1. Agen dengan target sinyal intraseluler sel T, pengenalan antigen dan kostimulasi.

Interaksi T cell reseptor (TCR) dengan antigen melalui fosforilasi *immunoreceptor tyrosin based activation motif* dan molekul transduksi seperti CD52. Blokade dari molekul CD52 dapat ditemukan dari antibodi monoclonal alemtuzumab (Campath[®]) yang menyebabkan deplesi limfosit.

Aktifasi sel T melalui faktor kostimulatori dari interaksi LFA1/ ICAM atau LFA3/CD2. Molekul tersebut dapat diblok oleh 2 antibodi monoclonal salah satunya terhadap LFA3 (alefacept) sebagai down regulatory memory sel t dan produksi sitokin dan lainnya terhadap LFA1 (efalizumab/ Raptiva[®]) yang

Fc reseptor penting karena sebagai *determine antibody mediated effector*. Sialic acid kaya akan IVIg menekan inflamasi dari upregulating reseptor inhibitori FcRIIB

5. Agent dengan target sitokin dan reseptor sitokin

Anti TNF- α seperti etanercept (Embrel[®]), infliximab (Remicade[®]), atalimumab (Humira[®]) yang sudah digunakan pada kasus arthritis rheumatoid.

Agen anticytokine dapat relevan sebagai terapi masa depan untuk MG adalah :

- a. Tocilizumab adalah antagonis reseptor IL-6 biasanya dipakai untuk SLE, relevan untuk MG karena induksi IL-6 dari sel Treg pada sel patogen Th1.
 - b. Brodalumab dan inekizumab adalah antibodi monoklonal yang melawan IL-17
 - c. Tofacitinib dan oral Janus kinase inhibitor yaitu melawan JAK 1 dan JAK 3 tyrosine kinase.
 - d. GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*)⁴
6. Agen dengan target adhesi selular dan migrasi sel T.
Natalizumab terhadap $\alpha 4\beta 1$ integrin (VLA4) pada leukosit adalah molekul fundamental untuk adhesi dan transmigrasi sel T.
7. Re-engineering of pathogenic antibodies (molecular decoys)

8. Antibodi rekombinan yang memblokir sirkulasi Abs, eliminasi komplemen dan *cell mediated-cytotoxicity*.

Pentingnya agen immunobiologis baru: keamanan dan biaya

Agen immunologi baru dari antibodi monoklonal atau fusi protein sedang didiskusikan sebagai terapi baru yang menjanjikan untuk MG. Beberapa obat menimbulkan dua masalah utama yaitu biaya yang berlebihan dan keamanan jangka panjang. Meskipun harganya mahal, pemikiran bahwa mereka dapat meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi efek jangka panjang penggunaan steroid atau toksisitas bone marrow dengan obat immunosupresif, dapat dibuktikan dengan controlled trials. Infeksi bakteri, jamur atau oportunistik jarang dilaporkan dengan beberapa obat tersebut. Reaktivasi infeksi virus laten, seperti herpes atau John Cunningham (JC) virus, serta TBC laten telah menjadi perhatian tambahan yang memerlukan kewaspadaan klinis dan laboratorium terutama pada pasien dengan MG yang telah mendapatkan terapi immunosupresif sebelumnya. Secara keseluruhan, keseimbangan risk-safety ratio harus dilihat dalam konteks yang lain yang tersedia sebagai pilihan dan kebutuhan untuk meningkatkan jangka panjang kualitas hidup.⁷

BAB III

PENUTUP

Miastenia gravis adalah penyakit yang menyerang hubungan antara system saraf (nervus) dan sistem otot (muskulus). Penyakit miastenis gravis ditandai dengan kelemahan dan kelelahan pada beberapa atau seluruh otot, di mana kelemahan tersebut diperburuk dengan aktivitas terus menerus atau aktivitas yang dilakukan berulang-ulang. Miastenia gravis adalah penyakit autoimun yang menyerang neuromuskular junction ditandai oleh suatu kelemahan otot dan cepat lelah akibat adanya antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AchR) sehingga jumlah AchR di neuromuskular junction berkurang. Pada umur 20-30 tahun Miastenia gravis lebih banyak dijumpai pada wanita. Sementara itu diatas 60 tahun lebih banyak pada pria (perbandingan ratio wanita dan pria adalah 3:2). Diagnosis Miastenia gravis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang khas, tes antikolinesterase, EMG, serologi untuk antibodi AchR dan CTScan atau MRI toraks untuk melihat adanya timoma.

Terapi Myastenia sampai saat ini masih belum memuaskan. Seiring dengan kemajuan di bidang ilmu kedokteran, diharapkan terapi MG dapat bersifat spesifik individual sehingga target pengobatan akan tercapai dalam waktu yang lebih singkat yang akan berefek pada keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2005; 15; 878–886.
2. Lisak RP. Myasthenia Gravis. *BMJ Best Practice*. 2018;1-58.
3. Sathasivam S. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2014; 6-14.
4. Trouth AJ, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia Gravis: A Review. *Autoimmune Diseases*. 2012; 1-10. DOI:10.1155/2012/874680.
5. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis : subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(10):1023–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
6. Cejvanovic S, Vissing J. Muscle strength in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014; 129; 367–373. DOI: 10.1111/ane.12193
7. Hassan A, Yasawy ZM. Myasthenia Gravis: Clinical management issues before, during and after pregnancy. *Sultan Qaboos University Med J*. 2017; 17; 3; 259–267. DOI: 10.18295/squmj.2017.17.03.002.
8. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adam and Victor's Principles of Neurology. In: Myasthenia Gravis and Related

- Disorders of the Neuromuscular Junction. 10th ed. United State of America: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2014;1472-89.
9. Nel M, Heckmann JM. Epidemiology and Genetics of Myasthenia Gravis. *Current Clinical Neurology*. 2018; 71- 84. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73585-6_5
 10. Godoy DA, Jardim L, Mello V De, Masotti L, Napoli M Di. The Myasthenic Patient in Crisis : an Update of the Management in Neurointensive Care Unit. 2013; 627–39.
 11. Bahrudin M. *Neurologi Klinis*. Dalam: Penyakit Neuromuskular. Malang: UMM Press; 2013; 80-1.
 12. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. *Netter's Atlas of Neuroscience*. In: *Peripheral Nervous System*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016;170-1.
 13. Berrih-aknin S, Le RP. Myasthenia gravis : A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun* [Internet]. 2014;52:90–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.011>
 14. Berrih-aknin S, Frenkian-cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* [Internet]. 2014;1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.003>
 15. Shi Q, et al. Clinical significance of detection of antibodies to fetal and adult acetylcholine receptors in myasthenia gravis.

16.

17.

18.

19.

20.

21.

22.

2017;

53(6);

843–853.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.06.009>.

23. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis Executive summary. 2016;0:419–25.
24. Barreiro TJ, Perillo I. An Approach to Interpreting Spirometry. *Am Fam Physician*. 2004 Mar 1;69(5):1107-1115.
25. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated Pneumonia in the ICU. *Critical Care*. 2014; 18: 208.
26. Gulj\ E, Kahveci F, Akalin H, Sinirtas M, Bayram S, Ozca B. Evaluation of a clinical pulmonary infection score in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Signa Vitae*. 2012; 7(1): 32 – 37.
27. Timsit JF, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B. Update on Ventilator-associated Pneumonia. *F1000Research*, 2017; 6.
28. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and New Sepsis Definition. *J Thorac Dis* 2017; 9(4):943-945.
29. Campaign SS. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med*. 2013; 39(2):165-228.
30. Avidan N, Panse RL, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic Basis of Myasthenia Gravis-A Comprehensive Review. *Journal of Autoimmunity*. 2014; 52; 146-153.
31. Salvado M, et. al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. *Journal of*

the Neurological Sciences. 2016; 360:110–114

32. Saruhan-Direskeneli G, et. al. Genetic Heterogeneity Within the HLA Region in three Distinct Clinical Subgroups of Myasthenia Gravis. *Clinical Immunology*. 2016; 166–167; 81–88.
33. Zagoriti Z, Kambouris ME, Patrinos GP, Tzartos SJ, Poulas K. Recent Advances in Genetic Predisposition of Myasthenia Gravis. *BioMed Research International*. 2013; Article ID 404053, 1-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/404053>.

BIOGRAFI PENULIS



Dr.dr. Dodik Tugasworo, SpS(K). Lulus S1 Program Studi Kedokteran dan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 1989. Lulus Pendidikan Dokter Spesialis Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2000. Pernah bekerja sebagai Kepala Puskesmas Kebakkramat Karanganyar (1989 – 1996), Sekretaris Bagian/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi (2004 – 2008), Ketua Diklat Tenaga Medis RSUP dr. Kariadi Semarang (2006 – 2010), anggota komite medik RSUP dr Kariadi Semarang (2006 – 2010), anggota *Ethical Clearence* Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2006 – 2010), Ketua Bagian/SMF Neurologi FK Undip-RSUP dr. Kariadi (2009 – 2015), Ketua Komite Medik RSUP dr. Kariadi (2010 – 2015). Selain menjadi ASN di RSUP dr. Kariadi Semarang juga bekerja di RS St. Elizabeth Semarang serta Laboratorium. Aktif di berbagai organisasi profesi dan kemasyarakatan: PERDOSSI, YASTROKI, WNSRG. Aktif menulis buku seperti buku aterosklerosis, Stroke A-Z, publikasi jurnal ilmiah di jurnal nasional maupun internasional dan pernah menerima

award sebagai peneliti terbaik ASNA (*Asean Neurological Association*). Saat ini adalah Dosen di Fakultas Kedokteran Undip mengampu di S1 Program Studi Kedokteran, Program Studi Profesi Dokter dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Saraf (Neurologi), Dosen Luar Biasa pada Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro, menjabat sebagai Direktur Medik dan Pendidikan RSUP Dr. Kariadi dan Juga Ketua IKA Undip Jawa Tengah.



Diterbitkan oleh :
Undip Press

ISBN 978-979-097-586-6

