

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI LUARAN *THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE* PADA KRISIS MIASTENIA DI RSUPN CIPTO MANGUNKUSUMO

FACTORS AFFECTING OUTCOMES OF *THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE* IN MYASTHENIC CRISIS AT RSUPN CIPTO MANGUNKUSUMO

Manfaluthy Hakim*, Triana Ayuningtyas*, Ahmad Yanuar*, Nadia Ayu Mulansari*, Winnugroho Wiratman*, Luh Ari Indrawati*, Astri Budikayanti*, Fitri Octaviana*

ABSTRACT

Introduction: Myasthenic crisis (MC) occurs due to worsening symptoms of myasthenia gravis (MG) characterized by acute respiratory failure, prolonged post-thymectomy intubation or bulbar weakness causing dyspnoea. Therapeutic Plasma Exchange (TPE) has been accepted as first-line therapy for MC. The management of TPE is not quite ideal according to the American Society of Apheresis (ASFA) recommendations.

Aim: To determine the factors that influenced the outcomes of MC patients who underwent TPE

Methods: This study was a cross-sectional design by taking secondary data on MC cases that received TPE at RSUPN Cipto Mangunkusumo from January 2014 to September 2018. The diagnosis of MC is based on clinical examination. Bivariate analysis was carried out on factors that influenced TPE outcomes in MC.

Results: A total of 38 cases met the inclusion criteria. Good outcomes after undergoing TPE are found in 60.5% of cases. The onset of MG ($p=0.039$) and type of MG ($p=0.001$) have a significant relationship with TPE outcome on MC. Early-onset MG and ocular to generalized MG show good outcomes. Antibody specificity variables showed a strong trend in influencing TPE outcome in MC ($p=0.055$). Patients with MC who underwent TPE according to ASFA showed faster clinical improvement than those who underwent TPE not according to ASFA.

Discussion: Early-onset MG and ocular to generalized MG are factors that can affect the excellent outcome of TPE in MC. Patients who undergo TPE, according to ASFA, show faster clinical improvement.

Keywords: ASFA, myasthenic crisis, therapeutic plasma exchange

ABSTRAK

Pendahuluan: Krisis miastenia (KM) terjadi karena perburukan gejala miastenia gravis (MG) ditandai dengan gagal napas akut, pemanjangan intubasi pasca-timektomi atau kelemahan bulbar yang menyebabkan dispnoe. *Therapeutic plasma exchange* (TPE) telah diterima sebagai terapi lini pertama untuk KM. Keterbatasan sumber daya membuat tatalaksana TPE tidak ideal sesuai dengan rekomendasi *American Society of Apheresis* (ASFA).

Tujuan: Untuk mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi luaran pasien KM di RSUPN Cipto Mangunkusumo yang menjalani TPE.

Metode: Penelitian ini berdesain potong lintang dengan mengambil data sekunder kasus KM yang menerima TPE di RSUPN Cipto Mangunkusumo sejak Januari 2014-September 2018. Diagnosis KM didasarkan pada pemeriksaan klinis. Dilakukan analisis bivariat terhadap faktor-faktor yang diduga dapat mempengaruhi luaran TPE pada KM.

Hasil: Sebanyak 38 kasus memenuhi kriteria inklusi. Luarannya baik setelah menjalani TPE didapatkan pada 60,5% kasus. Awitan MG ($p=0,039$) dan jenis MG ($p=0,001$) memiliki hubungan bermakna dengan luaran TPE pada KM. MG awitan awal dan MG okular yang menjadi umum menunjukkan luaran yang lebih baik. Variabel spesifisitas antibodi menunjukkan trend kuat dalam mempengaruhi luaran TPE pada KM ($p=0,055$). Pasien KM yang menjalani TPE sesuai ASFA menunjukkan perbaikan klinis yang lebih cepat dibandingkan yang menjalani TPE tidak sesuai ASFA.

Diskusi: MG awitan awal dan MG okular yang menjadi umum merupakan faktor yang dapat mempengaruhi luaran baik TPE pada KM. Penderita yang menjalani TPE sesuai ASFA menunjukkan perbaikan klinis yang lebih cepat.

Kata Kunci: ASFA, krisis miastenia, *therapeutic plasma exchange*

*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RSUPN Ciptomangunkusumo, Jakarta. **Korespondensi:** manfaluthy.hakim@ui.ac.id

PENDAHULUAN

Miastenia gravis (MG) merupakan kelainan autoimun pada taut neuromuskular yang mempengaruhi transmisi neuromuskular sehingga menyebabkan kelemahan otot skeletal umum

atau lokal yang bersifat fluktuatif.^{1,2} Sekitar 20% penderita dengan MG mengalami krisis miastenia (KM) pada tahun pertama sejak terdiagnosis. KM dapat diakibatkan oleh kelemahan otot-otot jalan napas bagian atas yang menyebabkan obstruksi dan

aspirasi atau kelemahan dari otot pernapasan yang menurunkan volume tidal ataupun karena kelemahan dari kedua kelompok otot tersebut. KM ditandai dengan kegagalan pernafasan atau penundaan ekstubasi pasca operasi selama lebih dari 24 jam akibat kelemahan miastenia. Pada KM, *single breath count test* (SBCT) merupakan pilihan untuk menilai fungsi otot pernafasan pada kecurigaan gagal nafas dengan nilai SBCT <15 hitungan merupakan indikasi dilakukan intubasi endotrakeal.³ Faktor pencetus yang umum untuk terjadinya KM meliputi infeksi pernafasan, pneumonia aspirasi, sepsis, prosedur pembedahan, awal pengobatan dengan kortikosteroid dan paparan obat-obatan yang dapat meningkatkan kelemahan MG.^{2,4}

KM selayaknya tidak menyebabkan kematian jika ditangani dengan cepat. Penderita dengan kelemahan otot memberat yang membutuhkan intubasi atau ventilasi noninvasif harus segera diberikan agen imunoterapi kerja cepat serta perawatan intensif. Imunoterapi yang direkomendasikan yaitu *therapeutic plasma exchange* (TPE) dan *intravenous immunoglobulin* (IVIg).⁵

TPE adalah suatu prosedur yang dapat menurunkan jumlah autoantibodi pada sirkulasi darah penderita. Berdasarkan pedoman *American Society of Apheresis* (ASFA), TPE sebagai terapi pada MG masuk dalam kategori I yaitu apheresis diterima sebagai terapi lini pertama, baik sebagai perawatan primer atau bersamaan dengan mode perawatan lainnya. Dari berbagai penelitian di luar negeri, TPE terbukti memperbaiki luaran jangka pendek pada penderita KM.⁶ Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Mahalati dkk didapatkan 13 penderita dengan KM yang terintubasi berhasil dilakukan ekstubasi setelah pemberian TPE selama perawatan.⁸ Penelitian lainnya oleh Rajesh, dkk. di India juga menunjukkan bahwa TPE pada penderita KM dan eksaserbasi MG yang berat memberikan luaran yang baik pada 74,2% penderita, keluaran dinilai berdasarkan klinis kelemahan otot serta tatalaksana saat penderita keluar dari perawatan.⁸ Meta-analisis yang dilakukan oleh Gajdos, dkk. menunjukkan bahwa TPE memberikan manfaat jangka pendek yang baik pada

penderita dengan miastenia gravis terutama pada kasus KM.⁹ Luaran TPE dalam penanganan KM tentunya dipengaruhi berbagai faktor, baik dari segi penderita, segi penyakit itu sendiri maupun dari segi tatalaksananya. Di Indonesia data mengenai luaran TPE pada KM masih belum banyak diketahui dan memerlukan penelitian lebih lanjut.

Di RSUPN Cipto Mangunkusumo, TPE telah rutin dilakukan pada penderita KM. Namun dengan kondisi Indonesia sebagai negara berkembang dengan sistem jaminan kesehatan saat ini, seringkali terkendala untuk melakukan TPE sesuai dengan pedoman ASFA. Akibat keterbatasan sumber daya, penderita KM di RSUPN Cipto Mangunkusumo seringkali tidak mendapatkan perlakuan TPE secara optimal terutama terkait interval pemberian. Dengan kondisi seperti ini, maka perlu diketahui apakah TPE yang dilakukan di RSUPN Cipto Mangunkusumo memberikan luaran yang cukup optimal bagi penderita KM, serta faktor-faktor yang mempengaruhi luaran TPE tersebut. Penelitian yang menjabarkan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi luaran TPE baik dari segi karakteristik penderita, penyakit dan tatalaksananya ini diharapkan dapat meningkatkan efektivitas TPE sebagai tatalaksana KM pada MG di Indonesia pada umumnya dan RSUPN Cipto Mangunkusumo pada khususnya sehingga dapat menekan angka kesakitan dan kematian akibat kondisi ini serta dapat memberikan pelayanan medis dengan kendali mutu dan biaya yang optimal.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui luaran TPE dan faktor-faktor yang mempengaruhinya pada tatalaksana KM di RSUPN Cipto Mangunkusumo

METODE

Penelitian ini menggunakan desain analitik potong lintang dengan menggunakan data sekunder yang bersumber dari rekam medis penderita KM yang menjalani TPE di ruang rawat inap RSUPN Cipto Mangunkusumo]. Penelitian ini berlangsung pada bulan Mei-Oktober 2018, dengan menggunakan data rekam medis penderita KM yang menjalani TPE di RSUPN Cipto Mangunkusumo yang memenuhi kriteria inklusi penelitian dalam kurun waktu 5 tahun

sejak Januari 2014-September 2018. Penelitian ini berlangsung di RSUPN Cipto Mangunkusumo bagian ruang perawatan intensif dan ruang perawatan biasa. Kriteria inklusi sampel yaitu penderita dengan KM yang menjalani TPE, dan berusia ≥ 18 tahun. Subjek dieksklusi apabila memiliki penyakit neurologis lain dengan gejala yang menyerupai MG seperti sindrom miastenik Lambert-Eaton, neuropati perifer akut, miopati dan *anterior horn cell disorders*.

Penelitian dimulai dengan pencarian data melalui rekam medis dan data registri TPE dengan kode MG yang dirawat inap sejak Januari 2014 hingga September 2018. Selanjutnya penderita MG yang memenuhi kriteria inklusi penelitian akan diambil datanya. Semua data akan diambil dari data rekam medis sesaat setelah rawat inap di RSUPN Cipto Mangunkusumo. Variabel yang diperhitungkan pada penelitian ini adalah: jenis kelamin, penyerta pneumonia, waktu awitan MG, jenis MG, spesifisitas antibodi, patologi timus, durasi MG, terapi MG, durasi awitan KM sampai TPE, total sesi TPE, volume plasma tukar, interval TPE, kesesuaian TPE dengan ASFA, dan komplikasi TPE. Data penelitian yang telah terkumpul diolah secara statistik menggunakan perangkat lunak IBM SPSS untuk windows versi 20. Analisis data untuk hubungan antara variabel kategorik didapatkan dengan menggunakan uji *Chi-square* atau pada variabel yang tidak memenuhi syarat digunakan uji *Fisher*. Untuk data numerik dilakukan uji normalitas terlebih dahulu untuk menentukan distribusi normal atau tidak. Jika data terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji *T-Test* sedangkan jika tidak terdistribusi normal dilanjutkan dengan *Mann-Whitney*.

HASIL

Didapatkan total 91 kasus, hanya terdapat 49 kasus dengan data rekam medis. Dari 49 kasus didapatkan 2 kasus merupakan penderita MG yang menjalani TPE atas indikasi pro timektomi, sedangkan 47 lainnya merupakan kasus KM. Dari 47 kasus tersebut, terdapat 9 kasus tanpa data luaran SBCT sehingga harus dikeluarkan dari penelitian, sehingga hanya terdapat data 38 kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan terdapat data lengkap di rekam medis.

Dari 38 kasus tersebut tidak ada yang masuk kriteria eksklusi, sehingga data akhir yang digunakan adalah 38 kasus. Dari 38 kasus yang diteliti, didapatkan 6 penderita mengalami episode KM berulang 2 kali, sehingga total penderita yang diteliti adalah 32 penderita.

Dari 32 penderita ini, didapatkan bahwa mayoritas jenis kelamin penderita adalah perempuan dibandingkan laki-laki (1,9:1) dengan usia rerata seluruh kasus saat terjadi KM dan dilakukan TPE yaitu 43 tahun dengan simpang baku 12 tahun. Rerata terjadiya KM pada subjek penelitian adalah 18 bulan sejak terdiagnosis MG.

Penelitian ini menunjukkan bahwa KM didominasi oleh penderita dengan MG awitan awal dibandingkan awitan lanjut. Berdasarkan jenis MG, penderita yang mengalami KM menunjukkan jumlah yang hampir sama antara yang diawali dengan MG okular yang kemudian berkembang menjadi umum dengan penderita MG umum sejak awal. Spesifitas antibodi dan pemeriksaan kelenjar timus belum secara rutin diperiksa pada penderita dengan MG. Pada penelitian ini hanya didapatkan 20 penderita dengan data hasil pemeriksaan antibodi AChR, dimana dominasi KM didapatkan pada penderita dengan AChR positif. Pemeriksaan timus melalui pemeriksaan CT thoraks yang kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan patologi anatomi pada kecurigaan timoma hanya didapatkan pada 28 penderita, sedangkan pada penderita lainnya tidak ditemukan data terkait evaluasi timus dari rekam medis. Kejadian KM didapatkan sama rata antara penderita dengan timus normal/atrofi dan penderita dengan timoma.

Pada penelitian ini didapatkan luaran yang baik pada 23 kasus KM dan 15 sisanya menunjukkan luaran yang tidak baik. Dari 23 penderita yang terintubasi, 15 penderita berhasil diekstubasi dalam kurun waktu kurang dari 14 hari. Tujuh penderita harus mendapat dukungan ventilasi setelah 14 hari dan satu penderita lainnya meninggal dunia yang disebabkan oleh sepsis pada pneumonia. Dari 15 penderita yang tidak terintubasi, 8 penderita berhasil melakukan SBCT >20 hitungan kurang dari 14 hari

Tabel 1. Gambaran Demografis dan Karakteristik Klinis Penderita Krisis Miastenia (n=38)

Variabel	n (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	13 (34,2)
• Perempuan	25 (65,8)
Usia (tahun), Rerata±SD	43,2±12,7
Intubasi	
• Terintubasi	23 (60,5)
• Tidak terintubasi	15 (39,5)
Usia Awitan MG	
• <50 tahun	27 (71,1)
• ≥50 tahun	11 (28,9)
Jenis MG	
• Okular menjadi umum	21 (55,3)
• Umum	17 (44,7)
Spesifisitas Antibodi (n=20)	
• AChR positif	15 (39,5)
• AChR negatif	5 (13,2)
Timus (n=28)	
• Normal/atrofi	13 (34,2)
• Timoma	15 (39,5)
Durasi Penyakit (n=28)(bulan), Rerata (min – maks)	18,0 (1,0-97,0)

SD: standar deviasi; MG: miastenia gravis; AChR: anti-acetylcholine receptor.

perawatan, sedangkan 7 penderita lainnya tidak. Perhitungan SBCT menjadi keterbatasan pada penelitian ini karena data hanya didapatkan dari rekam medis dan pemeriksaan SBCT tidak dilakukan langsung oleh peneliti, sehingga data yang didapatkan cenderung tidak terstandarisasi.

Tabel 2 dan 3 menunjukkan analisa hasil bivariat hubungan faktor yang mempengaruhi luaran TPE pada KM. Dari 14 variabel yang diteliti, didapatkan awitan MG ($p=0,039$) ($RO=7,00$; $IK95\%$ 1,18-41,5) dan jenis MG ($p=0,001$) ($RO=14,40$; $IK95\%$ 2,88-71,82) memiliki hubungan bermakna dengan luaran TPE pada KM. Variabel spesifisitas antibodi menunjukkan trend kuat dalam mempengaruhi luaran TPE pada KM ($p=0,055$) ($RO=0,46$; $IK95\%$ 0,27-0,80). Sedangkan variabel lainnya yang meliputi jenis kelamin, ada tidaknya pneumonia, patologi timus, durasi MG, terapi MG, durasi awitan KM-TPE, total sesi TPE, volume plasma tukar, interval TPE, komplikasi TPE dan kesesuaian dengan ASFA tidak memiliki hubungan bermakna secara statistik dengan luaran TPE pada KM.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, dari total subjek yang mengalami KM, didapatkan mayoritas adalah perempuan dengan perbandingan 1,9:1 dibandingkan laki-laki. Penelitian sebelumnya oleh Rajesh, dkk. terhadap 35 kasus KM didapatkan perbandingan yang lebih tinggi yaitu 2:1 antara perempuan dan laki-laki.⁸ Seperti kebanyakan penyakit autoimun lainnya, perempuan lebih sering terkena. Pada MG sendiri, seperti yang telah disinggung sebelumnya, rasio perempuan terhadap laki-laki secara keseluruhan adalah 3:2.^{8,10} Adapun karakteristik penderita MG di RSUPN Cipto Mangunkusumo dari penelitian Wahyu, dkk. didapatkan perbandingan 2,5:1 antara perempuan dengan laki-laki.¹¹ Perempuan memiliki risiko dua kali lipat untuk mengalami KM dibandingkan laki-laki. Hormon estrogen diduga kuat berperan dalam hal ini, hampir 80% penderita MG dengan hiperplasia folikular yang berperan pada patofisiologi KM pada MG awitan awal adalah perempuan.¹²

MG dan KM dapat terjadi pada usia berapapun. Pada penelitian ini didapatkan rentang usia yang cukup besar, dengan usia termuda 18 tahun dan tertua 71 tahun, dengan rerata usia 43 tahun (± 13 tahun). Penelitian ini menunjukkan KM didominasi oleh penderita dengan MG awitan awal yang mencapai hampir 80% subjek. Penelitian Rajesh, dkk. juga didominasi oleh penderita MG awitan awal yang mencapai 91% dari seluruh subjek penelitian.⁸

Dari 38 kasus yang diteliti, 23 merupakan kasus yang memerlukan intubasi, sedangkan 15 sisanya tidak diintubasi. Penelitian oleh Rajesh dkk dari 35 subjek, 23 memerlukan intubasi sedangkan 12 sisanya tidak.⁸ Berdasarkan jenis MG, penderita dengan MG okular yang kemudian berkembang menjadi MG umum dan penderita dengan MG umum memiliki perbandingan 1,2:1. Dari 32 penderita MG, data pemeriksaan antibodi AChR hanya didapatkan dari 15 penderita dan 12 penderita menunjukkan antibodi AChR positif. Penelitian Rajesh, dkk. didapatkan dari total 35 subjek, 23 menunjukkan antibodi AChR positif.⁸ Dari penelitian yang dilakukan Wahyu, dkk. didapatkan bahwa kadar antibodi AChR dalam darah

Tabel 2. Analisis Hasil Bivariat Hubungan Faktor yang Mempengaruhi Luaran *Therapy Plasma Exchange* pada Krisis Miastenia (n=38)

Variabel	Luaran penderita KM dengan TPE		P	RO (IK 95%)
	Baik (n=23)	Tidak baik (n=15)		
Jenis kelamin				
• Laki-laki	7 (53,8)	6 (46,2)	0,728 ^a	0,65 (0,16-2,56)
• Perempuan	16 (64,0)	9 (36,0)		
Pneumonia				
• Ada	17 (65,4)	9 (34,6)	0,481 ^a	1,88 (0,47-7,58)
• Tidak ada	6 (50,0)	6 (50,0)		
Awitan MG				
• Awitan awal (<50 tahun)	21 (60,5)	9 (30,0)	0,039^a	7,00 (1,18-41,5)
• Awitan lanjut (> 50 tahun)	2 (39,5)	6 (75,0)		
Jenis MG				
• Okular menjadi umum	18 (85,7)	3 (14,3)	0,001^a	14,40 (2,88-71,82)
• Umum	5 (29,5)	12 (70,6)		
Spesifisitas Antibodi (n=20)				
• AChR positif	7 (46,7)	8 (53,3)	0,055^a	0,46 (0,27-0,80)
• AChR negatif	5 (41,6)	0		
Patologi Timus (n=28)				
• Normal/atrofi	9 (69,2)	4 (30,8)	0,151 ^a	3,37 (0,70-16,16)
• Timoma	6 (40,0)	9 (60,0)		
Durasi MG (n=28) (bulan), Median (min – maks)	18 (4-97)	30 (1-66)	0,614 ^c	
Terapi MG				
• Tanpa steroid	10 (66,7)	5 (33,3)	0,786 ^b	ref
• Dengan steroid	7 (53,8)	6 (46,2)		1,71 (0,37-7,91)
• Steroid dan immunosupresif lain	6 (60,0)	4 (40,0)		0,78 (0,14-4,13)
Durasi Awitan KM – TPE (hari), Median (min-maks)	2 (1-9)	4 (1-7)	0,079 ^c	1,30 (0,90-1,87)
Total Sesi TPE				
• 5 sesi	21 (61,8)	13 (38,2)	1,00 ^a	1,615 (0,20-12,91)
• <5 sesi	2 (50)	2 (50)		
Volume Tukar (cc), Rerata ± SD	2161,7±376,4	2275,3±444,7	0,403 ^d	1,01 (0,99-1,00)
Interval TPE				
• 24-48 jam	5 (83,3)	1 (16,7)	0,206 ^b	ref
• 48-72 jam	14 (63,6)	8 (36,4)		2,85 (0,28-28,96)
• >72 jam	4 (40,0)	6 (60,0)		7,50 (0,62-90,64)
Kesesuaian ASFA				
• Sesuai	4 (80,0)	1 (20,0)	0,630 ^a	2,94 (0,29-29,32)
• Tidak sesuai	19 (57,6)	14 (42,4)		
Komplikasi TPE				
• Hipokalsemia	13 (72,2)	5 (27,8)	0,198 ^a	2,60 (0,67-10,06)
• Tidak ada	10 (50,0)	10 (50,0)		

^aUji Fisher; ^bUji Chi Square; ^cUji Mann-Whitney; ^dUji T tidak berpasangan; TPE: *therapy plasma exchange*; KM: krisis miastenia; RO: rasio Odds; IK: interval kepercayaan.

tidak berhubungan dengan derajat keparahan MG.¹¹

Pemeriksaan kelenjar timus yang melalui pencitraan dan dilanjutkan dengan patologi anatomi tidak selalu dilakukan. Hanya didapatkan 28 penderita dengan data timus, perbandingan didapatkan 1:1,15 antara penderita dengan timus atrofi atau normal dibandingkan dengan timoma, sedangkan 10 penderita lainnya tidak berhasil didapatkan data sehingga menjadi keterbatasan penelitian ini. MG dengan timoma cenderung menunjukkan manifestasi klinis yang lebih berat dibandingkan pada kasus bukan timoma. Penderita dengan timoma cenderung mengalami episode KM berulang, respon kurang adekuat terhadap imunosupresan, memiliki kesempatan yang lebih kecil untuk mencapai remisi dan memiliki angka kematian lebih tinggi.

Median durasi terjadinya KM sejak pertama kali terdiagnosis MG pada penelitian ini adalah 18 bulan pada 28 subjek. Variabel ini hanya diteliti pada kasus yang merupakan KM pertama. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Panda dkk yang menunjukkan median durasi yang lebih singkat yaitu 8 bulan dengan kisaran 7 hari sampai 5 tahun.¹³ Penelitian oleh Liu, dkk. yang meneliti KM pada 33 penderita, juga menunjukkan median durasi yang lebih singkat yaitu 6 bulan dengan kisaran 15 hari sampai 5 tahun.¹⁴ Waktu yang diperlukan untuk terjadinya krisis menunjukkan tingkat keparahan penyakit.

Terkait dengan awitan MG, pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara awitan MG dengan luaran TPE pada KM. Penderita MG awitan awal menunjukkan luaran baik pada 70% kasus, sedangkan pada awitan lanjut luaran baik hanya didapatkan pada 25% kasus. Hal ini menunjukkan bahwa MG awitan awal merupakan faktor yang dapat mempengaruhi luaran baik TPE pada KM. Pada penelitian ini secara umum didapatkan penderita dengan luaran buruk terutama ditemukan pada usia yang lebih tua saat terjadinya KM. Usia yang lebih tua secara umum berkontribusi signifikan terhadap pemanjangan ventilasi dan luaran yang kurang baik pada penderita KM.⁶ Hal ini mungkin terkait utamanya karena pada penderita MG awitan awal,

KM juga terjadi pada usia muda, tidak terkecuali pada penelitian ini yang semua subjek MG awitan awal mengalami KM pada usia yang lebih muda.

Sebuah penelitian retrospektif terhadap 985 penderita MG oleh Fan, dkk. di China menganalisa perbedaan klinis MG awitan awal dengan MG awitan lanjut sebagai berikut. Pertama, perempuan lebih umum pada MG awitan awal dan laki-laki lebih umum pada MG awitan lanjut. Kedua, MG okular lebih banyak pada MG awitan awal dan MG umum lebih banyak ditemukan pada MG awitan lanjut, tingkat transformasi dari MG okular menjadi MG umum lebih tinggi pada MG awitan lanjut. Timoma lebih sering ditemukan pada MG awitan lanjut dan hiperplasia timus pada MG awitan awal.¹⁵ Hampir semua faktor tersebut memegang peranan terhadap luaran pasca intervensi yang lebih baik pada penderita MG awitan awal. Terkait patologi timus, banyak penelitian terkontrol telah menunjukkan bahwa pasien dengan MG awitan awal yang dilakukan tatalaksana dini termasuk timektomi akan memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan yang tidak menjalani timektomi. Fakta bahwa hiperplasia timus umum di subkelompok ini mendukung efek terapeutik timektomi yang dilakukan lebih awal setelah awitan MG. MG awitan lanjut dianggap kurang responsif atau tidak responsif terhadap timektomi. Usia awitan 50 tahun menyiratkan fungsi timus tidak memiliki pengaruh kuat pada patogenesis MG.¹¹ Pada penelitian ini dari 8 kasus MG awitan awal yang menjalani timektomi, 4 kasus memberikan luaran baik dan 4 lainnya luaran tidak baik. Namun, pada penelitian ini seluruh pasien MG awitan awal yang menjalani timektomi merupakan penderita timoma, bukan hiperplasia germinal. Sehingga data patologi timus yang lebih lengkap diperlukan untuk penelitian lebih lanjut.

Pada penelitian ini, penderita dengan MG okular yang kemudian berubah menjadi umum menunjukkan perbedaan luaran yang signifikan dibandingkan dengan penderita dengan MG umum sejak terdiagnosis. Pada penderita dengan MG okular menjadi umum, luaran baik didapatkan pada 18 dari 21 penderita (86%), sedangkan pada penderita yang

sejak awal merupakan MG umum hanya didapatkan luaran baik pada 5 dari 17 kasus (29,4%); sedangkan 70,6% sisanya menunjukkan luaran yang buruk. Terdapat hubungan yang signifikan antara jenis MG dengan luaran TPE pada KM. Sehingga dapat disimpulkan bahwa jenis MG merupakan faktor yang mempengaruhi luaran TPE pada KM, dalam hal ini MG okular yang menjadi MG umum merupakan salah satu prediktor keberhasilan TPE pada KM.

MG umum melibatkan otot bulbar, ekstremitas, dan pernapasan, sedangkan MG okular adalah subtype MG di mana kelemahan secara klinis terisolasi pada otot mata. Oleh karenanya, penderita dengan MG okular memiliki manifestasi yang jauh lebih ringan dibandingkan MG umum. Namun, penderita dengan MG okular berisiko untuk menjadi MG umum pada awal terdiagnosis. Berdasar penelitian Tiftikcioglu dkk (2017) didapatkan bahwa alel HLA B50 dikaitkan dengan generalisasi sekunder ini.¹⁶ Penelitian-penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa MG awitan lanjut, titer tinggi dari antibodi AChR dan timoma dapat meningkatkan risiko MG okular menjadi MG umum.^{17,18} Namun, jika manifestasi klinis menetap pada otot okular lebih dari 2 tahun, maka pada 90% kasus selanjutnya tidak akan berubah menjadi MG umum.¹⁹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang, dkk. pada 34 penderita dengan MG okular menjadi umum, 21 penderita mengalami generalisasi dalam 6 bulan pertama setelah awitan dan 6 penderita mengalami generalisasi dalam 7-24 bulan. Hiperplasia timus diamati lebih banyak pada kelompok 6 bulan dari pada kelompok 7-24 bulan.¹⁷

Pada penelitian ini, ada tidaknya pneumonia tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan luaran TPE pada KM. Pneumonia ditemukan pada penderita KM dan diidentifikasi menjadi penyebab utama dari pemanjangan intubasi dan reintubasi selama periode KM.¹⁸ Studi yang dilakukan oleh Liu, dkk. Insidensi terjadinya pneumonia terkait penggunaan ventilasi sebesar 54,5 % pada pasien dengan KM.¹⁹ Dari 26 kasus pneumonia, 17 diantaranya masih memberikan luaran yang baik. Hal ini mungkin terkait dengan deteksi dan penanganan dini dari pneumonia di RSUPNCM.

Prosedur TPE memiliki komplikasi yang berhubungan akibat akses vaskular dan komposisi dari cairan pengganti. Komplikasi yang paling sering dilaporkan adalah parestesi terkait hipokalsemia akibat penggunaan antikoagulan sitrat. Komplikasi lain yang dapat terjadi adalah hematoma, infeksi, toksisitas, hingga reaksi hipotensi atau vasovagal terjadi karena ketidakstabilan hemodinamik.²⁰ Pada penelitian ini komplikasi hipokalsemia didapatkan pada 18 kasus melalui dari hasil pemeriksaan laboratorium, tidak ada keluhan yang tercatat pada rekam medis. Komplikasi dari TPE tidak mempengaruhi luaran TPE pada KM. Penelitian oleh Carandina dkk menunjukkan 7 dari 23 kasus KM yang menjalani TPE mengalami hipokalsemia dengan keluhan parestesi dan tremor, namun tidak dijabarkan keterkaitan antara komplikasi dengan luaran TPE pada KM.²¹

Berdasarkan pedoman ASFA, TPE sebagai terapi pada MG masuk dalam kategori I yang diterima sebagai terapi lini pertama pada MG dengan paduan teknis pelaksanaan 5-6 kali sesi dengan volume tukar 1-1,5x EPV, interval antar sesi 24-48 jam dan menggunakan albumin sebagai cairan pengganti.²² Pada penelitian ini, analisis kesesuaian ASFA tidak memberikan hasil yang bermakna secara statistik. Namun yang harus dicermati pada penelitian ini, hanya 5 kasus yang ditangani sesuai dengan pedoman ASFA, dimana 4 kasus memiliki luaran. Berdasarkan durasi rerata ekstubasi maka tampak bahwa penderita yang mendapatkan TPE sesuai ASFA mengalami perbaikan klinis lebih cepat dibandingkan dengan yang mendapatkan TPE tidak sesuai ASFA. Kemudian juga dilakukan sub-analisis tersendiri antara volume tukar TPE, interval antar sesi TPE dan jumlah TPE dengan luaran TPE pada KM, namun tidak menunjukkan hubungan bermakna secara statistik.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa awitan MG dan jenis MG memiliki hubungan bermakna dan merupakan faktor yang dapat mempengaruhi luaran TPE pada KM. MG awitan awal dan MG okular yang menjadi umum

menunjukkan luaran yang lebih baik dibandingkan MG awitan lanjut dan MG umum. Faktor yang tidak mempengaruhi luaran TPE pada KM secara statistik meliputi jenis kelamin, ada tidaknya pneumonia, timus, spesifisitas antibodi, durasi MG, terapi MG, durasi awitan KM-TPE, total sesi TPE, VE, interval TPE, komplikasi TPE dan kesesuaian dengan ASFA. Pada penelitian ini, meskipun luaran penderita KM yang menjalani TPE sesuai ASFA secara statistik tidak lebih baik dibandingkan dengan yang tidak sesuai ASFA, penderita yang menjalani TPE sesuai ASFA menunjukkan perbaikan klinis yang lebih cepat dibandingkan penderita KM yang menjalani TPE tidak sesuai ASFA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016; 375 (26): 2570-81.
2. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):253–60.
3. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care*. 2006;51(9):1016-23.
4. Godoy DA, de Mello LJV, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit Pacientes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9 A):627–39.
5. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*. 2007;261(1–2):127–33.
6. Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Yilmaz A, Kaleagasi H, Sungur MA, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Neurologic Disorders: Review of 63 Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(1):97–105.
7. Mahalati K, Dawson R Ben, Collins JO, Mayer RF. Predictable recovery from myasthenia gravis crisis with plasma exchange: Thirty-six cases and review of current management. *J Clin Apher*. 1999;14(1):1–8.
8. Kumar R, Paul Sb, Gupta S, Singh G, Kaur A. Therapeutic plasma exchange in the treatment of myasthenia gravis. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(1):9.
9. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002275. doi:10.1002/14651858.CD002275
10. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - Autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):259–68.
11. Wahyu FT. Hubungan kadar antibodi reseptor asetilkolin dengan derajat keparahan penyakit miastenia gravis berdasarkan MG composite score di RS Cipto Mangunkusumo. Universitas Indonesia; 2017.
12. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun*. 2014;52:90–100.
13. Panda S, Goyal V, Behari M, Singh S, Srivastava T. Myasthenic crisis: a retrospective study. *Neurol India*. 2004;52(4):453–6.
14. Liu Z, Yao S, Zhou Q, Deng Z, Zou J, Feng H. Predictors of extubation outcomes following myasthenic crisis. 2016;44(6):1524–33.
15. Fan L, Ma S, Yang Y, Yan Z, Li J, Li Z. Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients. *Neurol Res*. 2018;00(00):1–7.
16. Tiftikcioglu B, Fatma I, Zorlu Y. Human Leucocyte Antigen B50 Is Associated with Conversion to Generalized Myasthenia Gravis in Patients with Pure Ocular Onset. 2017;71–7.
17. Wang L, Zhang Y, He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. 2017;1–6.
18. Nagia L, Lemos J, Abusamra K, Cornblath WT, Eggenberger ER. Prognosis of Ocular Myasthenia Gravis Retrospective Multicenter Analysis. *Ophthalmology*. 2018;122(7):1517–21.
19. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023–36.
17. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*. 2007;261(1–2):127–33.
18. Rabinstein AA, Mueller-kronast N. Risk of Extubation Failure in Patients With Myasthenic Crisis. 2005;(3):213–5.
19. Liu Z, Yao S, Zhou Q, Deng Z, Zou J, Feng H, et-al. Predictors of extubation outcomes following myasthenic crisis. *J Int Med Res*. 2016; 44(6); 1524–33
20. Rozmilowska I, Adamczyk-Sowa M, Rutkowska K, Pierzchala K, Misiolek H. Improvement of quality of life after therapeutic plasma exchange in patients with myasthenic crisis. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50(6):418–24.
21. Carandina-Maffei R, Nucci A, Marques JFC, Roveri EG, Pfeilsticker BHM, Garibaldi SG, et al. Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis: retrospective study of 26 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2B):391–5
22. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(April 2013):149–62