

Metode Plasma Exchange pada Miastenia Gravis

Lasmaria Flora*

Fakultas Kedokteran Abdurrab, Pekanbaru

*Corresponding Author e-mail: lasmariaflora71@gmail.com

Abstract: Plasma exchange therapy performed on patients with myasthenia gravis can eliminate pathogenic antibodies, thus improving the patient's condition.

Keywords: Myasthenia gravis, plasma exchange therapy, autoimmune

Abstrak: Terapi plasma exchange yang dilakukan pada pasien miastenia gravis dapat menghilangkan antibodi patogen sehingga bermanfaat untuk perbaikan kondisi pasien.

Kata kunci : Miastenia gravis, terapi plasma exchange, autoimun

Pendahuluan

Miastenia gravis adalah penyakit autoimun yang disebabkan oleh antibodi yang mengenai reseptor asetilkolin di post sinap, sehingga menyebabkan berkurangnya kemampuan otot untuk berdepolarisasi dengan gambaran berupa kelemahan yang berfluktuatif pada otot-otot ekstraokuler, bulbar dan otot-otot proksimal. Miastenia gravis berat ditandai dengan disfagia yang menyebabkan kesulitan menelan, dispnea, head drop serta kelemahan ekstremitas baik proksimal maupun distal sehingga menyebabkan terganggunya aktivitas fisik dasar. Terapi plasma exchange direkomendasikan untuk miastenia gravis dengan gejala klinis berat, krisis miastenia dan persiapan operasi dan juga efektif untuk miastenia gravis eksaserbasi.

Kasus

Seorang wanita berusia 36 tahun datang ke IGD dengan keluhan utama sesak nafas, sejak tiga hari sebelum masuk rumah sakit, pasien mengalami sesak nafas yang disertai batuk berdahak yang keluar dari stoma trakeostomi. Kedua kelopak mata jatuh, pasien juga mengalami kesulitan menelan. Pasien penderita miastenia gravis dengan konsumsi obat mestinon 6 x 60 mg. Riwayat plasma exchange dua bulan sebelum masuk rumah sakit. Riwayat operasi timektomi satu tahun sebelum masuk rumah sakit. Pasien didiagnosa dengan tetraparese disertai ptosis bilateral dan disfagia serta dispneu ec miastenia gravis. Satu hari pasien dirawat diruangan terjadi ancaman gagal nafas dengan laju nafas 30 kali permenit dengan saturasi oksigen 78% (T piece 15 l/m), pasien dipindahkan ke ruangan ICU, trakeostomi disambungkan dengan ventilator. Terapi yang dipilih pada pasien ini adalah dengan plasma exchange yang bertujuan untuk membersihkan plasma dan antibodi yang merusak. Setelah terapi plasma exchange pasien memperlihatkan perbaikan, dapat lepas dari ventilator dan pindah ruangan ke bangsal.

Pendahuluan

Miastenia gravis adalah penyakit autoimun yang disebabkan oleh antibodi yang mengenai reseptor asetilkolin di post sinap, sehingga menyebabkan berkurangnya kemampuan otot untuk berdepolarisasi dengan gambaran klasik berupa kelemahan yang berfluktuatif pada otot-otot ekstra okuler, bulbar dan otot-otot proksimal. Penyakit ini dapat terjadi pada semua kelompok umur. Angka kejadian miastenia gravis adalah delapan sampai sepuluh kasus juta penduduk dengan prevalensi 150 – 250 kasus persatu juta dan merupakan penyakit neuromuskular dengan frekuensi terbanyak. Puncak insidens penyakit ini bersifat bimodal dengan puncak pertama dijumpai pada usia 20 tahun hingga 40 tahun dengan perbandingan pria dan wanita 1:3 dan puncak kedua pada usia diatas 50 tahun dengan perbandingan pria dan wanita 3 : 2.

Patofisiologi

Pada miastenia gravis terjadi aktivasi komplemen oleh antibodi menyebabkan hilangnya lekukan membran otot post sinaps sehingga menurunkan jumlah reseptor



asetilkolin. Antibodi berikatan dengan AChR sehingga menghambat ikatan ACh-AChR. IgG dan komplemen menyebabkan kerusakan membran sel otot sehingga menurunkan efisiensi transmisi post sinaptik. Walaupun jumlah asetilkolin yang dilepaskan tetap, efek post sinaptik tetap minimal karena berkurangnya jumlah dan tempat ikatan AChR, sebagai akibatnya tidak selalu impuls saraf diikuti dengan potensial aksi sel otot. Kelemahan otot disebabkan gangguan transmisi neuromuskular akibat ikatan antibodi pada protein yang penting pada taut neuromuskular. Antibodi dapat merusak, melakukan hambatan atau mengubah jumlah reseptor asetilkolin (AChR) sehingga menurunkan efek neurotransmitter asetilkolin. Secara molekular disfungsi tersering disebabkan gangguan reseptor asetilkolin (AChR) tipe nikotinik.

Gejala Klinis

Gejala klinis klasik ditandai dengan kelemahan atau kelelahan yang bersifat fluktuatif, baik yang terisolasi pada otot-otot okuler, bulbar maupun generalisata. Keluhan okuler berupa ptosis atau diplopia terjadi pada sekitar 85% kasus dan 80% diantaranya akan berkembang menjadi miastenia gravis general dalam dua tahun setelah gejala awal muncul. Gejala bulbar terjadi pada 15% kasus. Pasien kadang melaporkan cairan masuk ke hidung saat sedang minum, kelelahan saat sedang mengunyah makanan dan suara sengau. Fleksi leher lebih banyak dipengaruhi daripada ekstensi. Kelemahan otot proksimal biasanya bersifat simetris. Miastenia gravis gejala berat ditandai dengan disfagia yang menyebabkan kesulitan menelan, dispnea, head drop serta kelemahan ekstremitas baik proksimal maupun distal sehingga menyebabkan terganggunya aktivitas fisik dasar.

Terapi

1. Terapi simptomatik
Piridostigmin merupakan terapi inisial miastenia gravis dengan onset kerja cepat (15 – 30) menit dan aktivitas puncak dalam dua jam. Dosis yang diberikan dapat disesuaikan dengan kebutuhan dan keluhan pasien. Dosis inisial 30-60 mg setiap 4-6 jam.
2. Imunosupresan
Imunosupresan steroid atau non steroid diberikan kepada pasien yang tidak mendapatkan hasil yang memuaskan setelah terapi piridostigmin.
3. Terapi intravena immunoglobulin dan plasma exchange
Plasma exchange direkomendasikan untuk miastenia gravis dengan gejala klinis berat, krisis miastenia dan persiapan operasi. Plasma exchange atau IVIg efektif untuk miastenia gravis eksaserbasi.
4. Timektomi
Diindikasikan pada pasien miastenia gravis dengan timoma. Pada pasien miastenia gravis tanpa timoma, timektomi dilakukan sebagai pilihan terapi untuk menghindari atau meminimalisir dosis dan durasi imunoterapi atau pasien tidak menunjukkan perbaikan klinis dengan imunoterapi dan intoleran dengan efek samping imunoterapi.

Laporan Kasus

Seorang wanita berusia 36 tahun datang ke IGD RSUP H Adam Malik Medan dengan keluhan utama sesak nafas. Sejak tiga hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengalami sesak nafas yang disertai batuk berdahak yang keluar dari stoma trakeostomi. Keluhan sesak memberat sehari sebelum masuk rumah sakit. Kedua kelopak mata jatuh. Pasien juga mengalami sulit menelan sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit, namun masih dapat makan tanpa tersedak. Pasien adalah penderita miastenia gravis dengan konsumsi obat mestinon 6x60 mg. Riwayat plasma exchange dua bulan sebelum masuk rumah sakit sebanyak dua kali di RSUP H Adam Malik, Medan. Riwayat operasi timektomi satu tahun sebelum masuk rumah sakit di RSUP H Adam Malik, Medan. Pasien tidak memiliki riwayat asma, hipertensi maupun diabetes.

Pemeriksaan fisik di IGD didapatkan kesadaran kompos mentis, kontak adekuat, tekanan darah 120/75 mmHg, laju nadi 86 kali permenit, pernafasan 26 kali permenit, saturasi

oksigen 97% dengan oksigen 5 liter dihubungkan melalui stoma trakeostomi, suhu 36,2 °C. Pemeriksaan mata didapatkan ptosis bilateral, leher terdapat stoma trakeostomi, paru suara nafas vesikuler, tidak didapatkan ronkhi maupun wheezing, bunyi jantung regular, pemeriksaan ekstremitas didapatkan ESD/EID : 44455/44455, ESS/EIS : 44455/44455, akral hangat, merah, capillary refill time kurang dari dua detik. Pasien didiagnosa dengan tetraparese disertai ptosis bilateral dan disfagia serta dyspneu ec miastenia gravis. Pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 13,8 g/dl, leukosit 7340/ μ L, hematokrit 42,3%, trombosit 351000/ μ L. Analisa gas darah didapatkan pH 7,4 , pCO₂ 24.0 mmHg, pO₂ 162,0 mmHg, HCO₃ 14,9 U/L, Total CO₂ 15,6 U/L , BE -8,2 U/L, saturasi O₂ 99,0%. Pemeriksaan Myasthenia Gravis Composite Scale didapatkan hasil *moderate weakness for neck and limb*. Pemeriksaan elektromyografi didapatkan : Tes Harvey Masland Positif. Satu hari pasien dirawat di ruangan, terjadi ancaman gagal nafas, laju nafas 30 kali permenit dengan saturasi oksigen 78% (T piece 15L/m), kemudian pasien dipindahkan ke ruangan ICU dengan diagnosa tetraparese tipe lower motor neuron +disfagia+ptosis bilateral+dispnea ec miastenia gravis dengan ancaman gagal nafas. Pemeriksaan di ICU didapatkan pasien sesak, GCS : E4M6Vtc, trakeostomi terhubung dengan ventilator mode SIMV TV 300 ml RR 12x/m PS 10 PEEP 5 FIO₂ 50% SpO₂ 99%, tekanan darah 96/70 mmHg, laju nadi 93 kali permenit. Pengobatan yang diberikan posisi head up 45°, ringer solution 20 tetes/menit, ceftriaxone injeksi 2 gr/24 jam, omeprazole 40 mg/24 jam, mestionon 6 x60 mg, N acetil sistein 3 x 200 mg, metilprednisolon 125 mg/12 jam, pasien disedasi dengan midazolam. Perawata hari kedua pasien direncanakan untuk dilakukan plasma exchange. Pasien kemudian dipasang *catheter triple lumen* di vena jugularis interna dekstra sebagai akses untuk terapi pertukaran plasma.

Rumus perhitungan dosis terapi pertukaran plasma :

1. Estimasi TBV (Total Blood Volume) dewasa : BB (kg) x 70 ml/kgBB
2. Estimasi PV (Plasma Volume) : TBV x (1,0 – Hct %)
3. Total Exchange Volume : PV x number of PV exchange

Jumlah pertukaran volume plasma untuk satu kali siklus tergantung dari proses penyakit dan tujuan terapi :

Volume Plasma	Jumlah zat yang dibuang
0,5 atau 50%	39% dibuang
1,0 atau 100%	63% dibuang
1,5 atau 150%	78% dibuang
2,0 atau 200%	86% dibuang
2,5 atau 250%	92% dibuang

Perhitungan dosis terapi pertukaran plasma pada pasien ini dengan berat badan 55 kg dan nilai hematokrit 42 % adalah :

1. Estimasi TBV (Total Blood Volume) : 55 x 70 ml = 3850 ml
2. Estimasi PV (Plasma Volume) : 3850 X (1,0 – 0,42) = 2233 ml
3. Total Exchange Volume : 2233 x 1,5 = 3349,5 ml

Cairan pengganti yang digunakan pada pasien ini adalah albumin 5%. Setiap botol albumin 5% bervolume 250 ml sehingga jumlah albumin keseluruhan yang dibutuhkan adalah 14 botol. Teknik yang dipergunakan dengan metode membran/filtrasi dengan mesin CRRT/*Continuous Renal Replacement Therapy* (Prismafleks), filter TPE 2000, blood flow rate 100 – 250 ml/menit dengan antikoagulan heparin. Kondisi pasien stabil selama proses pertukaran plasma dengan tekanan darah 102/62 mmHg, laju nadi 72 kali permenit, saturasi 99% dengan ventilator mode SIMV RR 12 TV 300 PS 10 PEEP 5 FiO₂ 50%. Hari ketiga di ICU post plasma exchange didapatkan tekanan darah 98/60 mmHg, laju nadi 64 kali permenit, pernafasan terhubung dengan ventilator mode SIMV TV 300 RR 8 PEEP 5 PS 10 FIO₂ 40% SpO₂ 99%, hari keempat pasien di ICU , ventilator sudah bisa diweaning mode PS 10 PEEP 5 FIO₂ 40% didapatkan saturasi oksigen 99%,hemodinamik stabil tekanan darah 110/63 mmHg, laju nadi

78 kali permenit, setelah lima jam trakeostomi dihubungkan dengan T pice 8L didapatkan saturasi oksigen 97%, hati kelima pasien sudah pindah ruangan ke bangsal

Diskusi

Miastenia gravis merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh antibodi yang mengenai reseptor asetilkolin dipost sinap, sehingga mengakibatkan berkurangnya kemampuan otot berdepolarisasi dengan gambaran klasik berupa kelemahan yang berfluktuatif pada otot-otot ekstra okuler, bulbar dan otot-otot proksimal. Tanda utama miastenia gravis adalah terjadinya kelelahan pada saat aktifitas fisik dan membaik dengan istirahat. Kelemahan akan diperburuk dengan paparan sinar, infeksi saluran nafas dan stress. Kelemahan yang berat pada miastenia gravis dapat menyebabkan disfagia, berkurangnya kemampuan batuk dan berkurangnya kapasitas vital paru. Kelemahan otot pernafasan dapat menyebabkan krisis miastenia yang dapat mengancam nyawa dan membutuhkan ventilasi mekanik dan pemasangan pipa nasogastrik.

Pasien pada kasus ini adalah seorang wanita muda dengan riwayat miastenia gravis, mengkonsumsi rutin obat mestinon 6 x 60 mg perhari, mengalami sesak nafas disertai batuk berdahak dan kesulitan menelan. Pasien ini mengalami miastenia gravis dengan gejala berat yang ditandai dengan disfagia yang menyebabkan ancaman proses menelan secara aman, dispnea dengan kapasitas vital < 50% normal, serta kelemahan ekstremitas proksimal dan distal sehingga menyebabkan terganggunya aktivitas fisik dasar (*activities of daily living*) secara independent.

Strategi pengobatan pada pasien miastenia gravis bersifat individual dan sangat tergantung kepada kondisi masing-masing pasien. Pengobatan miastenia gravis masih sangat rumit karena tidak ada pengobatan yang berjalan sendiri tetapi dapat dilakukan dengan berbagai macam pengobatan seperti immunoglobulin, steroid, imunosupresan non steroid, plasmaforesis. Pengobatan yang dapat diberikan saat kondisi akut dan relaps adalah pemberian kortokosteroid, immunoglobulin atau tindakan pertukaran plasma / *plasma exchange*. Terapi yang dipilih pada pasien ini adalah plasma exchange dengan kelebihanannya adalah hasil terapi cepat terlihat sedangkan kekurangannya adalah tindakan ini berbiaya mahal, invasif, ketersediannya terbatas, durasi efikasi pendek. Mekanisme kerja plasma exchange adalah dengan cara menghilangkan substansi patologis yaitu antibodi dengan cara pemisahan plasma dari komponen seluler berdasarkan ukuran menggunakan filter/membran. Cairan pengganti yang dibutuhkan pada plasma exchange ini diberikan saat berlangsungnya prosedur, pada pasien ini menggunakan cairan pengganti yang sering digunakan yaitu albumin 5% dalam cairan salin fisiologis. Setiap botol albumin 5% bervolume 250 ml. Akses vena sentral dipasang pada vena jugularis interna dekstra.

Prinsip utama plasma exchange adalah menghilangkan/menurunkan kadar molekul patologis di sirkulasi yang dapat memperburuk penyakit. Satu kali plasma exchange pada dewasa dapat menghilangkan 150 gr protein plasma yang mengandung 110 gr albumin dan 40 gr globulin untuk menghilangkan 1 – 2 gr substansi patologi.

Pasien dirawat di ICU selama empat hari dengan perjalanan klinis yang semakin membaik.

Kesimpulan

- Miastenia gravis merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh antibodi yang mengenai reseptor asetilkolin dipost sinap, sehingga mengakibatkan berkurangnya kemampuan otot berdepolarisasi dengan gambaran klasik berupa kelemahan yang berfluktuatif pada otot-otot ekstra okuler, bulbar dan otot-otot proksimal.
- Kelemahan yang berat pada miastenia gravis dapat menyebabkan disfagia, berkurangnya kemampuan batuk dan berkurangnya kapasitas vital paru.

- Pasien miastenia gravis dirawat di ICU apabila didapatkan tanda kelemahan yang progresif dan gangguan pernafasan yang membutuhkan ventilasi mekanik
- Terapi pertukaran plasma dipilih sebagai pilihan karena efektif membantu cepat lepas dari ventilator pada pasien dengan hemodinamik stabil dan mempercepat pemulihan kekuatan otot serta memperpendek masa rawat di ICU
- Hal yang perlu dipertimbangkan dalam dalam terapi pertukaran plasma ini adalah biaya yang mahal, invasif dan ketersediaan peralatan terbatas.

Daftar Pustaka

1. Manfaluthy H, Suryani G. Pedoman Tatalaksana Myastenia Gravis. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2018, Ed 1;41-55
2. Anup G, Bijay K, Binay A, Arjun G, et al. Assessing the comparative efficacy of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis treatment. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2024, Ed 121; 1-10
3. Ashwin A, Jerome D, Anu J, Stephen R, et al. Comparison of IVIg and TPE efficacy in the treatment of neurological disorder. *The Adv Neurol Disord*, 2023, Vol 16; 1-26
4. Ashu D, Kaushik R, Chirag R, Sanjay P. Outcome of therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis patient. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2020, Vol 9;issue 12
5. Tina S, Adeola R, Davis, Jay S, Raval. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, 2021, Vol 12, 1-15
6. Constantine F, Mamatha P, Mazen M, Richard J. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*, 2018;36 (2): 311-337
7. Linda C, Wendell, Joshua, Levine. Myasthenic Crisis. *The Neurohospitalist*, 2011;1(I);16-22
8. Mandawat A, Kaminski H, Cutter G, Katirji B. A Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 2010;68:797-805