

## PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT APPROACHES IN MYASTHENIA CRISIS : A LITERATURE REVIEW

**Qashrina Vania Fildzani<sup>1\*</sup>, Ayda Fitri Madani<sup>2</sup>, Zhafirah Amany<sup>3</sup>, Anjela Fatma Lovely<sup>4</sup>, Fathmi Hadiyati<sup>5</sup>, Gina Aulia Azizaturrahmah<sup>6</sup>, Muhammad Fauzan<sup>7</sup>, Anak Agung Bagus Tito Indra Prawira Negara<sup>8</sup>, Maz Isa Anshori<sup>9</sup>**

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>

\*Corresponding Author : qashrina.vania@gmail.com

### ABSTRAK

Myasthenia Gravis (MG) adalah penyakit autoimun yang mempengaruhi sambungan neuromuskular, menyebabkan kelemahan otot yang semakin parah sepanjang hari. Salah satu komplikasi utama adalah Krisis Miastenik (MC), yang melibatkan kelemahan otot pernapasan yang parah yang dapat menyebabkan kegagalan pernapasan, sering kali memerlukan ventilasi mekanis atau intubasi. MC terjadi pada 15-20% pasien MG, dengan risiko lebih tinggi pada orang berusia 60-70 tahun. Infeksi saluran pernapasan sering kali memicu MC, yang biasanya terjadi dalam waktu 8-12 bulan setelah onset MG. Risiko MC lebih tinggi pada perempuan, terutama selama kehamilan, di mana risikonya meningkat sebesar 15%. MC adalah keadaan darurat yang umum dalam perawatan kesehatan, sehingga pengetahuan tentang manajemen dan pengobatan yang tepat sangat penting bagi para profesional kesehatan.

**Kata kunci** : krisis miastenia, kriteria diagnosis, manifestasi klinis, miastenia gravis, tatalaksana

### ABSTRACT

*Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease that affects the neuromuscular junction, causing muscle weakness that gets worse throughout the day. A major complication is Myasthenic Crisis (MC), which involves severe respiratory muscle weakness leading to respiratory failure, often requiring mechanical ventilation or intubation. MC occurs in 15-20% of MG patients, with a higher risk in people aged 60-70 years. Respiratory tract infections often trigger MC, which usually happens within 8-12 months of MG onset. The risk of MC is higher in females, especially during pregnancy, where the risk increases by 15%. MC is a common emergency in healthcare, so proper management and treatment knowledge are important for healthcare professionals.*

**Keywords** : myasthenia crisis, diagnostic criteria, clinical manifestasion, myasthenia gravis, management

### PENDAHULUAN

Penyakit autoimun Miastenia Gravis (MG) merupakan salah satu penyakit autoimun yang terjadi pada bagian neuromuscular junction, karakteristik penyakit ini yaitu disfungsi pada membran post-synaptic (Nelke et al., 2022). Salah satu manifestasi klinis dari miastenia gravis yaitu kelemahan otot. Kelemahan otot ini biasa terjadi pada siang hari, pada pagi hari keluhan sedikit berkurang, tetapi makin memburuk seiring dengan berjalannya waktu (de Paula Estephan et al., 2022). Komplikasi yang dapat terjadi pada kasus ini adalah Krisis Miastenik (MC). MC merupakan komplikasi dengan gejala perburukan berupa kelemahan otot pernapasan sehingga menyebabkan kegagalan sistem respirasi yang membutuhkan ventilasi mekanis ataupun intubasi. MC terjadi pada pasien dengan MG yang berkisar 15-20%. Menurut penelitian yang telah dilakukan, usia menjadi salah satu faktor resiko dari MC. Pada usia 60-70 tahun lebih rentan terkena MC (Claytor et al., 2023).

MC biasanya terjadi akibat adanya infeksi, dapat terjadi pada saluran nafas atau obstruksi (Atmaja et al., 2022). Onset terjadinya MC biasanya terjadi pada 8-12 bulan. Selain faktor usia,

faktor jenis kelamin juga dapat menjadi salah satu faktor resiko terjadinya MC, dimana angka kejadian MC lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Resiko angka kejadian MC meningkat pada wanita hamil sebesar 15% (Putra et al., 2021). Kasus MC merupakan salah satu kasus emergensi yang sering ditemui oleh tenaga kesehatan. Pengetahuan dalam menangani dan melakukan tatalaksana yang tepat pada kasus MC merupakan pengetahuan yang penting diketahui oleh para tenaga kesehatan.

## METODE

Penelitian ini dibuat menggunakan metode literature review, yaitu metode yang dilakukan dengan menganalisis dan mengevaluasi literatur yang relevan, yang dalam penelitian ini berfokus pada topik Krisis Miastenik. Sumber data dikumpulkan dari berbagai literatur yang terdapat pada situs database online, seperti PubMed, Google Scholar, ResearchGate, ScienceDirect, dan MDPI. Penelusuran dilakukan dengan menggunakan kata kunci "Krisis miastenik", "Miastenia Gravis", "pathophysiology of myasthenia crisis", "management of myasthenia crisis", dan "diagnostic criteria of myasthenia crisis" yang berikutnya dipilih sehingga didapatkan sumber literatur terkait. Literatur yang digunakan merupakan artikel yang terbit antara tahun 2014 sampai 2024.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Definisi

Krisis miastenik (MC) merupakan suatu gejala perburukan dari penyakit Miastenia Gravis (MG) berupa insufisiensi pernapasan yang memerlukan ventilasi baik invasif maupun non invasif. MG adalah suatu kelainan autoimun yang mempengaruhi transmisi neuromuskular sehingga menyebabkan kelemahan umum atau lokal yang ditandai dengan kelelahan. Disfungsi pernapasan pada Krisis miastenik dapat melibatkan otot-otot saluran pernapasan atas, otot-otot pernapasan, atau kombinasi dari kedua kelompok otot-otot tersebut. Krisis miastenik disebabkan oleh kelemahan sistem pernapasan inspirasi dan ekspirasi sehingga mengakibatkan terjadinya kegagalan pernapasan (Claytor et al., 2023).

### Etiologi

Krisis miastenik merupakan komplikasi dari penyakit Miastenia Gravis (MG). Miastenia gravis merupakan penyakit autoimun yang mengganggu transmisi di neuromuscular junction dan menimbulkan manifestasi klinis berupa kelemahan pada otot yang terkena (Atmaja et al., 2022). Beberapa faktor yang dapat menyebabkan krisis miastenik, seperti infeksi saluran pernapasan, peradangan paru-paru akibat masuknya benda asing (pneumonitis aspirasi), operasi (terutama pengangkatan kelenjar timus), dan stres emosional. Penyebab paling sering adalah infeksi pernapasan. Namun, sekitar sepertiga dari krisis miastenik tidak memiliki penyebab yang jelas (Schroeter et al., 2018).

### Epidemiologi

Pada pasien miastenia gravis, sekitar 15-20% akan mengalami sedikitnya satu kali serangan krisis miastenik selama hidupnya. Sekitar 1 dari 5 penderita miastenia gravis datang dalam kondisi krisis miastenik (Atmaja et al., 2022). Sering kali, krisis muncul sebagai manifestasi awal (20%) atau dalam tahun pertama setelah timbulnya penyakit (Schroeter et al., 2018).. Krisis miastenik ini muncul rata-rata pada 8-12 bulan setelah munculnya miastenia gravis (Putra et al., 2021). Insiden ini terus meningkat pada wanita dengan rentang usia 30-50 tahun, sedangkan laki-laki pada usia 60-89 tahun (Dresser et al., 2021). Resiko terjadinya kekambuhan individu berkisar 30% (Schroeter et al., 2018).. Pada beberapa penelitian

didapatkan 66-90% pasien krisis miastenik memerlukan intubasi dan ventilasi mekanik (Atmaja et al., 2022). Meskipun telah terjadi kemajuan dalam diagnosis dan pengobatan miastenia gravis , pasien yang mengalami krisis miastenik tetap memiliki risiko kematian yang cukup tinggi, yaitu sekitar 5–12% (Nelke et al., 2022).

### **Patofisiologi**

Krisis miastenik diakibatkan oleh kelemahan otot pernapasan inspirasi dan ekspirasi yang menyebabkan kurangnya volume pernapasan dan/atau kelemahan otot saluran nafas atas sehingga menyebabkan obstruksi pernafasan. Pada miastenia gravis dengan antibodi acetylcholine receptor (AChR), kelemahan otot awalnya cenderung mempengaruhi otot interkostal dan aksesorii, yang selanjutnya bisa berdampak pada diafragma. Pada pasien dengan antibodi muscle specific kinase (MuSK), otot bulbar dan pernapasan lebih terpengaruh (Claytor et al., 2023).

Pada tahap awal krisis miastenik, mikroatelektasis berkembang dan volume paru-paru menurun secara progresif seiring dengan melemahnya otot-otot pernafasan. Ketika penggerak pernapasan tetap utuh, pernapasan cepat dan dangkal terjadi sebagai kompensasi. Akibatnya, gas darah arteri pada tahap awal krisis miastenik dapat menunjukkan alkalosis respiratorik, penurunan PCO<sub>2</sub>, dan PO<sub>2</sub> normal. Seiring dengan berkembangnya kelemahan otot pernapasan, PCO<sub>2</sub> dapat menjadi normal, yang menandakan kegagalan sistem pernapasan, dan biasanya diikuti oleh hiperkapnia dengan asidosis respiratorik (gagal nafas hiperkapnia). Otot-otot pernapasan dapat tiba-tiba menjadi aus, memicu kolaps pernafasan, dan terjadilah hipoksemia berat. Hal itu disebabkan oleh karakteristik miastenia gravis yaitu mudah lelah. Pada pasien miastenia gravis dengan insufisiensi pernapasan kronis, peningkatan bikarbonat yang signifikan dapat mengkompensasi asidosis respiratorik (Claytor et al., 2023). Kelemahan bulbar orofaringeal pada krisis miastenik dapat menyebabkan kolaps dan obstruksi saluran napas bagian atas serta ketidakmampuan mengelola sekret yang sering menyebabkan aspirasi dan kegagalan pernapasan hipoksia. Runtuhnya saluran napas bagian atas sering kali kurang diperhatikan dibandingkan kelemahan otot pernapasan (Claytor et al., 2023).

### **Faktor Resiko**

Ada berbagai faktor pemicu yang dapat menyebabkan krisis miastenik atau memperburuk kondisi penyakit, seperti infeksi, operasi, efek samping obat-obatan, penyakit penyerta, kehamilan, atau penurunan dosis obat imunosupresif. Faktor risiko utama dalam krisis miastenik (MC) yaitu infeksi. Pemicu infeksi juga sering dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan pemicu lainnya, sehingga pencegahan dan manajemen infeksi yang cepat menjadi sangat penting, terutama pada pasien dengan kapasitas ventilasi yang terganggu. Pada pasien yang menderita miastenia gravis yang memiliki timoma (tumor pada kelenjar timus) dan menjalani thymectomy (pengangkatan kelenjar timus) juga telah diketahui berisiko mengalami krisis miastenik (Nelke et al., 2022).

### **Manifestasi Klinis dan Penegakkan Diagnosis**

Pada kebanyakan kasus, krisis miastenik biasanya didahului oleh gejala prodromal yang muncul beberapa hari atau bahkan berminggu-minggu sebelumnya. Gejala khas dari krisis miastenik adalah penglihatan ganda (diplopia) terutama di penghujung hari, kelopak mata sulit membuka (ptosis) sepanjang hari yang menandakan adanya kelemahan muskulus ekstraokular, kesulitan menelan, batuk setelah makan, kebocoran cairan dan makanan di hidung selama tindakan menelan, sinkop, dan kehilangan suara saat berbicara dalam waktu yang lama. Selain itu, sering terjadi kelemahan otot servikal anterior, head drop, bernapas dengan bantuan otot-otot pernapasan, ortopnea, pneumonia karena aspirasi, serta tanda-tanda sepsis karena penurunan ventilasi dan aspirasi (Atmaja et al., 2022).

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

### **Uji Tensilon (Edrophonium Chloride)**

Pada Uji Tensilon disuntikkan 2 mg tensilon secara intravena, bila tidak terdapat reaksi maka disuntikkan lagi sebanyak 8 mg tensilon secara intravena. Segera setelah disuntikkan diperhatikan otot-otot yang lemah, misalnya seperti kelopak mata yang memperlihatkan adanya ptosis. Apabila kelemahan tersebut benar disebabkan oleh miastenia gravis, maka ptosis akan segera membaik. Pada uji ini, kelopak mata yang lemah harus diperhatikan dengan seksama karena efektivitas tensilon sangat singkat.

### **Uji Prostigmin (Neostigmin)**

Pada uji ini disuntikkan 3 mL atau 1,5 mg prostigmin methylsulfat secara intramuskular (bila perlu diberikan pula atropin  $\frac{1}{4}$  atau  $\frac{1}{2}$  mg). Apabila kelemahan benar disebabkan oleh miastenia gravis maka gejala-gejala seperti ptosis, strabismus, atau kelemahan lain akan membaik.

### **Uji Kinin**

Pada uji ini diberikan 3 tablet kinin masing-masing 200 mg. 3 Jam kemudian diberikan 3 tablet lagi (masing-masing 200 mg per tablet). Uji kinin sebaiknya disiapkan juga injeksi prostigmin agar gejala-gejala miastenik tidak bertambah berat. Apabila kelemahan tersebut benar disebabkan miastenia gravis, maka gejala seperti ptosis, strabismus, dan lain-lain akan bertambah berat.

### **Pemeriksaan Laboratorium**

Tes Anti-muscle-specific kinase (MuSK) antibodies menunjukkan hasil yang negatif pada 50% penderita, tes Anti striated muscle (anti-SM) antibody menunjukkan hasil positif pada 85% penderita, dan tes Anti-asetilkolin reseptor antibodi menunjukkan hasil yang positif pada 70%-95% penderita.

### **Pemeriksaan Elektrodiagnostik**

Pada pemeriksaan elektrodiagnostik miastenia gravis dapat memperlihatkan defek pada transmisi neuromuscular. Pada penderita miastenia gravis terdapat penurunan jumlah reseptor asetilkolin, sehingga pada *repetitive nerve stimulation* (rns) terdapat adanya penurunan suatu potensial akut (Claytor et al., 2023).

### **Tatalaksana**

Tatalaksana krisis miastenik terdiri dari tatalaksana umum dan spesifik. Tatalaksana umum antara lain proteksi jalan nafas dan ventilasi, identifikasi dan atasi faktor pencetus, dukungan nutrisi, dan mencegah komplikasi.

### **Intubasi dan Ventilasi Mekanis**

Penatalaksanaan krisis miastenik sangat dipengaruhi oleh dukungan pernafasan melalui intubasi dan ventilasi mekanik. Intubasi diperlukan pada dua pertiga hingga 90% pasien krisis miastenik. Lebih dari 20% pasien dilakukan intubasi saat evaluasi di unit gawat darurat dan 60% saat masuk pada perawatan intensif. Setelah diintubasi, pasien ditempatkan pada *assisted ventilator* dengan pengaturan volume tidal 8-10 cc/kgBB dan dukungan tekanan 8-15 cm H<sub>2</sub>O untuk mencegah atelektasis dan meminimalkan kerja pernapasan (Putra et al., 2021). Ventilator dapat mulai dihentikan dan dialihkan ke mode ventilasi spontan ketika pasien sudah mulai menunjukkan perbaikan klinis biasanya dengan kapasitas vital >15mL/kg atau dengan peningkatan kekuatan fleksor leher dan otot-otot tambahan lainnya untuk menunjukkan

peningkatan kekuatan otot bulbar dan pernapasan. Kemudian, ventilasi spontan dengan bantuan dapat diturunkan secara bertahap ke pengaturan minimal. Jika pasien tidak dapat mentoleransi penghentian, maka *assisted ventilator* harus dipasang kembali (Putra et al., 2021).

### Ventilasi Non Invasif

Intubasi maupun reintubasi pada pasien dengan krisis miastenia dapat dicegah dengan dilakukan ventilasi non invasif (NIV). Dengan *bilevel positive airway pressure* (BiPAP), tekanan positif diberikan selama kedua fase respirasi, sehingga meningkatkan aliran udara dan meringankan kerja pernafasan selama inspirasi serta mencegah kolapsnya saluran napas dan atelektasis selama ekspirasi. Prediktor independen keberhasilan NIV adalah bikarbonat serum <30 mmol/L dan skor APACHE II <6. Sedangkan, prediktor independen kegagalan NIV adalah hiperkapnia ( $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) (Putra et al., 2021). Pasien yang dilakukan NIV membutuhkan dukungan ventilator dengan durasi yang lebih pendek dibandingkan menggunakan intubasi dan ventilasi mekanis. Namun, intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanis tetap harus dimulai jika pasien mengalami sesak napas yang terus berlanjut atau memburuk, peningkatan kerja pernapasan, takipnea, atau hiperkapnia (Putra et al., 2021).

### Inhibitor Antikolinesterase

Pyridostigmine merupakan inhibitor asetilkolinesterase sintetis yang bekerja dengan cara menghambat hidrolisis neurotransmitter asetilkolin di celah sinaps. Agen ini meningkatkan jumlah interaksi antara asetilkolin dan reseptor asetilkolin di persimpangan neuromuskular. Pyridostigmine tidak dapat menembus sawar darah-otak, sehingga membatasi toksitas sistem saraf pusat. Dosis awal yang umum digunakan adalah 60 mg setiap 6 jam pada siang hari. Dosis ini dapat ditingkatkan hingga 60-120 mg setiap 3 jam untuk mengurangi gejala, namun pada dosis yang lebih tinggi, risiko efek samping meningkat. Efek klinis biasanya mulai terlihat dalam 15 hingga 30 menit, dengan durasi sekitar 3 hingga 4 jam (Farmakidis et al., 2018).

### Imunoglobulin Intravena

Imunoglobulin Intravena (IVIGy) biasanya diberikan dengan dosis 400 mg/kg setiap hari selama lima hari. Imunoglobulin intravena memiliki mekanisme kerja imunomodulator yang kompleks, melibatkan hampir semua komponen sistem kekebalan. Terapi ini bekerja dengan mengganggu molekul kostimulator, menekan produksi antibodi, menghambat aktivasi komplemen dan pembentukan kompleks serangan membran (MAC), serta memodulasi ekspresi reseptor Fc pada makrofag. Selain itu, imunoglobulin intravena juga mengurangi produksi kemokin, sitokin, dan molekul adhesi (Farmakidis et al., 2018).

### Plasma Exchange (PE)

Pertukaran plasma (PE) merupakan pilihan untuk krisis miastenik yang berperan dengan mentransfer komponen terlarut dalam plasma seperti antibodi patogen dan sitokin, sehingga memperbaiki status klinis pasien. PE biasanya dilakukan sebanyak 5 kali, dengan setiap sesi menggantikan 1 volume plasma atau sekitar 3-4 liter, biasanya dalam dua hari sekali selama 10 hari. Cairan pengganti yang digunakan umumnya adalah larutan garam normal dengan 5% albumin. Akses vena diperoleh melalui kateter perifer berukuran besar atau kateter vena sentral dengan lumen ganda, baik yang bersifat sementara maupun terowongan. Diperlukan pemantauan setelah dilakukan PE karena dapat menimbulkan beberapa efek samping, seperti hipotensi, hipokalsemia, trombositopenia, hipotermia, hipokalemia, penurunan faktor koagulasi, dan yang paling bahaya dapat menyebabkan syok anafilaktik (Putra et al., 2021; Trisna et al., 2022)

## KESIMPULAN

Krisis miastenik adalah komplikasi dari miastenia gravis yang menyebabkan kelemahan otot pernapasan sehingga dapat memicu terjadinya kegagalan pernapasan. Krisis ini merupakan kondisi kegawatdaruratan dapat mengancam nyawa. Penatalaksanaan utama melibatkan dukungan pernapasan melalui intubasi dan ventilasi mekanis, serta terapi imun termasuk imunoglobulin intravena (IVIG) dan plasmaferesis untuk menekan aktivitas autoimun juga diperlukan. Pengelolaan yang cepat dan tepat waktu diperlukan untuk meningkatkan prognosis pasien.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis sampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian artikel ini baik secara moral maupun materil.

## DAFTAR PUSTAKA

- Atmaja, I. M. B., Rahmat, D., & Hunaifi, I. (2022). Krisis Miastenik: Literature Review. *Jurnal Kesehatan Qamarul Huda*, 10(2), 169–176. <https://doi.org/10.37824/JKQH.V10I2.2022.401>
- Claytor, B., Cho, S. M., & Li, Y. (2023). Myasthenic crisis. *Muscle & Nerve*, 68(1), 8–19. <https://doi.org/10.1002/MUS.27832>
- De Paula Estephan, E., Baima, J. P. S., & Zambon, A. A. (2022). Myasthenia gravis in clinical practice. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80, 257–265. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S105>
- Dresser, L., Włodarski, R., Rezania, K., & Soliven, B. (2021). Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine 2021, Vol. 10, Page 2235*, 10(11), 2235. <https://doi.org/10.3390/JCM10112235>
- Farmakidis, C., Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2018). Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*, 36(2), 311–337. <https://doi.org/10.1016/J.NCL.2018.01.011>
- Nelke, C., Stascheit, F., Eckert, C., Pawlitzki, M., Schroeter, C. B., Huntemann, N., Mergenthaler, P., Arat, E., Öztürk, M., Foell, D., Schreiber, S., Vielhaber, S., Gassa, A., Stetefeld, H., Schroeter, M., Berger, B., Totzeck, A., Hagenacker, T., Meuth, S. G., ... Ruck, T. (2022). Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 89. <https://doi.org/10.1186/S12974-022-02448-4>
- Putra, D. A. H., S, L. S. R., D, P. M. A., & Mahfuzzahroni, M. (2021). Manajemen Perawatan Neurointensif pada Miastenia Gravis. *Jurnal Syntax Fusion*, 1(05), 483–491. <https://doi.org/10.54543/FUSION.V1I12.116>
- Schroeter, M., Thayssen, G., & Kaiser, J. (2018). Myasthenia Gravis – Exacerbation and Crisis. *Neurology International Open*, 02(01), E10–E15. <https://doi.org/10.1055/S-0043-118441>
- Trisna, Y., Putri, F. A., & Bestari, R. (2022). Terapi plasma exchange pada krisis miastenik. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 22(1). <https://doi.org/10.24815/JKS.V22I1.23336>
- Wendell, L. C., & Levine, J. M. (2011). Myasthenic Crisis. *Http://Dx.Doi.Org/10.1177/1941875210382918*, 1(1), 16–22. <https://doi.org/10.1177/1941875210382918>