



# GREEN MEDICAL JOURNAL

---

## LAPORAN KASUS

URL artikel: <http://greenmedicaljournal.umi.ac.id/index.php/gmj>

## Nyeri Neuropatik Pada Penderita Myastenia Gravis

---

**Fendy Dwimartyono**<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departemen Anestesiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Email Korespondensi (\*): [fendy.dwimartyono@umi.ac.id](mailto:fendy.dwimartyono@umi.ac.id)

(0811468113)

---

## PENDAHULUAN

Miastenia gravis (MG) adalah suatu bentuk kelainan pada transmisi neuromuskular yang paling sering terjadi. Kelainan pada transmisi neuromuskular yang dimaksud adalah penyakit pada *neuromuscular junction* (NMJ). MG adalah suatu penyakit autoimun dimana tubuh secara salah memproduksi antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) sehingga jumlah AchR di NMJ berkurang. MG menyebabkan permasalahan transmisi yang mana terjadi pemblokiran AchR di serat otot (post synaptic) mengakibatkan tidak sampainya impuls dari serat saraf ke serat otot sehingga menyebabkan tidak terjadinya kontraksi otot. MG ditandai oleh kelemahan otot yang kembali memulih setelah istirahat. Otot yang paling sering terkena adalah ekstraokular, tungkai, wajah dan otot leher. Miastenia dalam bahasa latin artinya kelemahan otot dan gravis artinya parah.(1)(2)(3)

Prevelansi MG di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 14 – 20 tiap 100.000 populasi. Dimana kasus yang terjadi sekitar 36.000 hingga 60.000 kasus. Sedangkan di Eropa umumnya berkisar antara 77 dan 167 per sejuta orang tergantung pendekatan metodologinya. Angka kejadian MG dipengaruhi oleh jenis kelamin dan umur. Insiden paling tinggi terjadi pada dekade kedua dan ketiga dari wanita serta pada dekade ketujuh dan kedelapan dari pria. (4)(5)

---

### **PUBLISHED BY :**

Fakultas Kedokteran  
Universitas Muslim Indonesia

### **Address :**

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)  
Makassar, Sulawesi Selatan.

### **Email :**

[greenmedicaljournal@umi.ac.id](mailto:greenmedicaljournal@umi.ac.id)

### **Phone :**

+6282293330002

---

Setiap nyeri hebat jika tidak dikelola dengan baik akan mengubah fungsi otak kita, sehingga jika lebih dari 3 hari berturut-turut nyeri dibiarkan tanpa terapi, perlahan-lahan proses ini akan menyebabkan gangguan tidur, tidak dapat berkonsentrasi, depresi, cemas, dan nafsu makan menurun, bahkan jika berlanjut akan menyebabkan penurunan fungsi imunitas.(6)

Begitu pentingnya masalah nyeri dalam kehidupan manusia, maka pada tahun 1996 IASP (*International Association of the Study of Pain*) mengusulkan agar nyeri menjadi tanda vital ke-5 yang harus dievaluasi seperti fungsi vital lainnya secara terus menerus. Lebih dari itu pada tahun 2005, WHO bersama dengan berbagai organisasi nyeri lainnya mengusulkan agar manajemen nyeri merupakan hak asasi manusia (*basic human right*). Bahkan dalam standar akreditasi JCI menempatkan manajemen nyeri sebagai hak pasien dan keluarganya serta merupakan standar pelayanan.(6)

### LAPORAN KASUS

#### Data Umum

Nama : Sri Putri Setyo Bano  
Usia : 32 tahun  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Pekerjaan : Dokter  
No RM : 814359  
RS : Private Care Centre  
RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo, Makassar

Anamnese :

#### Riwayat penyakit sekarang

Tanggal MRS : 12 February 2019

Keluhan Utama : Nyeri perut dan BAB encer

Pasien MRS dengan nyeri perut dan BAB encer dirasakan 2 hari terakhir, pasien dikonsulkan ke bagian penyakit dalam subdivisi Gastroenterohepatologi Selama perawatan sudah tidak mengeluh BAB encer namun masih dirasakan nyeri perut dan terasa melilit. Pasien dikonsulkan ke bagian Obgyn dan dilakukan pemeriksaan USG ditemukan hasil massa kistik dan padat pada ovarium kiri dengan ukuran 9.66 x 7.36 x 7.8 cm serta nampak uterus retroveksi dengan ukuran 5.02 x 2.80 x 3.47 cm dari hasil evaluasi laboratorium dengan nilai HgB 7.9 gr/dl, Leukosit 13.200/mm<sup>3</sup> dan yang lain dalam batas normal. Pasien dilakukan tindakan cito laparotomi dan operasi Salpingoovorektomi kiri dengan anestesi regional Subarachnoid blok, dan penanganan nyeri paska bedah dilakukan pemasangan Epidural. Terapi Analgesik yang diberikan untuk penanganan nyeri akut paska bedah dengan :

- Dynastat 40 mg/12 jam/iv
- Paracetamol 1 gr/6 jam/iv
- Bupivacain 0.0625% menggunakan syringe pump 6 cc/jam/epidural
- Durogesic Patch 12.5 mcg

Riwayat Penyakit Dahulu

Tanggal masuk rumah sakit : tahun 2017

Keluhan utama : Nyeri pada kedua tungkai sehingga tidak dapat digerakkan

Masuk rumah sakit dengan apneu dan kesadaran menurun (krisis miastenia) kemudian dilakukan tindakan intubasi dan resusitasi setelah itu dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU). Setelah evaluasi lebih lanjut direncanakan untuk pengangkatan kelenjar Thymus. Setelah 24 jam perawatan ICU dilakukan operasi Thoracotomy untuk pengangkatan kelenjar Thymus dengan teknik anestesi GA Intubasi. Paska thoracotomy dirawat kembali di ICU dengan kendali ventilator, dan ekstubasi keesokan harinya. Pasien diberikan Fentanyl kontinyu dengan dosis 30 – 40 mcg/jam/IV via syringe pump dan Paracetamol 1 gr/6jam/ IV drips untuk penanganan nyeri paska bedah Thoracotomy.

Sekitar 2 minggu perawatan ICU pasien mulai mengeluhkan kedua tungkainya nyeri bila digerakkan. Nyeri dirasakan awalnya seperti keram-keram kemudian ngilu sehingga penderita takut saat disentuh bahkan juga untuk menggerakkan kedua tungkainya. Pasien pernah melakukan terapi nyeri sendiri dengan melakukan bolus Fentanyl dengan dosis 500 mcg iv selama 1 jam via syringe pump namun pasien tetap merasakan sangat nyeri pada kedua tungkai. Terkadang pasien juga minum obat penenang melebihi dari dosis yang dianjurkan. Pasien memiliki riwayat konsumsi Benzodiazepin oral yang lama dan minuman beralkohol. Kemudian pasien dikonsulkan ke Bagian Nyeri untuk dilakukan penatalaksanaan Nyeri lebih lanjut. Pasien kemudian diberikan Fluoxetine 2 x 10 mg dan Amitriptilin 2 x 25 mg. Akibat nyeri yang dirasakan kedua tungkai menjadi atropi.

Pasien pernah menjalani Plasma Exchange sekitar bulan Januari 2019 atau dua bulan sebelum menjalani operasi cito laparotomi kista ovarium.

Riwayat pengobatan dengan Myastenia Gravis saat ini:

- Mestinon 60 mg / 5 jam / oral
- Imuran 150 mg / 24 jam/ oral
- Metil Prednisolon 2 x 1 ( 4 mg pagi dan 6 mg sore )/ oral

Pemeriksaan Fisik (9 Maret 2019)

Keadaan Umum : Baik, compos mentis

Tanda Vital : TD 120/80 N : 80 kali/menit S : afebris VAS : 1/10

Kepala : normo cephal, anemis, konjungtiva tidak ikterik,

Leher : tidak ada deviasi trakea, tiroid tidak teraba, pergerakan leher tidak terbatas.

Thoraks : simetris, sonor, wheezing (-), ronkhi (-)

Abdomen : supel, BU (+) normal

Ekstremitas : Udem (-), Fraktur (-)

Laboratorium 3 Maret 2019

Hgb : 11.9 gr/dl

WBC : 11.500/mm<sup>3</sup>

PLT : 428.000/mm<sup>3</sup>

## PEMBAHASAN

### Myasthenia Gravis

Myasthenia gravis (MG) adalah gangguan autoimun dari neuromuskuler junction (NMJ). Kompleksitas penyakit dan perawatannya membuat pasien MG sangat rentan terhadap efek samping obat. Manajemen nyeri mencakup obat-obatan dari berbagai kelompok farmakologis memiliki potensi interaksi dengan obat-obat pada terapi MG sehingga pengelolaan nyeri pada pasien dengan MG merupakan tantangan tersendiri. Penyakit yang mendasari dan obat yang digunakan bersamaan dari masing-masing pasien harus dipertimbangkan dengan cermat serta pemberian obat-obat analgesik sangat tergantung dari tiap-tiap individu.(5)

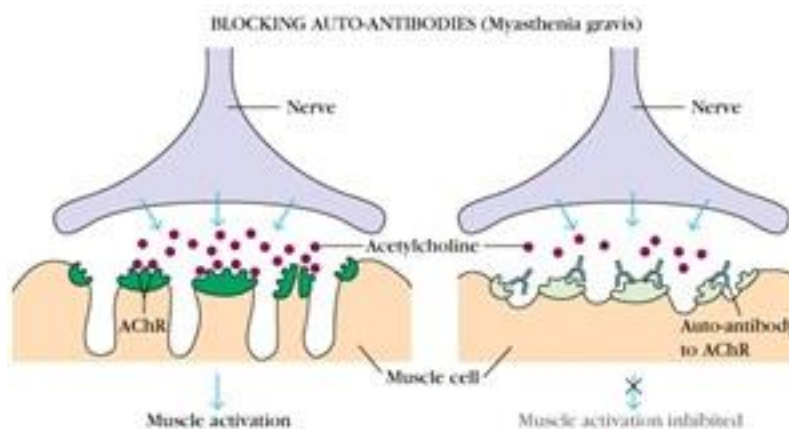
Hampir 86 juta orang Amerika menderita sakit kronis. Pada 2010, prevalensi nyeri neuropatik diperkirakan melebihi 75 juta di seluruh dunia (Brower, 2000). Picavet dan Hazes (2003) menemukan peningkatan prevalensi koeksistensi nyeri pada penyakit muskuloskeletal. Tiffreau, Viet dan Thevenon (2006) menemukan bahwa 73% pasien dengan penyakit neuromuskuler melaporkan nyeri, 62% melaporkan nyeri kronis dan 40% melaporkan nyeri parah. Orang dengan penyakit muskuloskeletal memiliki skor lebih rendah pada bentuk kuisioner SF-36 yang berhubungan dengan nyeri tubuh (Picavet & Hoeymans, 2004). Penyakit inflamasi dan degeneratif mempengaruhi hampir 50% populasi umum selama hidup mereka (Laufer, Gay & Brune, 2003).(7)

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 *sinaps transmission* atau pada NMJ. Bila penderita beristirahat, maka tidak lama kemudian kekuatan otot akan pulih kembali.(8)(3)

Thomas Willis pertama kali menggambarkan seorang pasien dengan MG pada tahun 1672. Dia pernah menulis tentang seorang wanita yang pagi harinya nampak begitu semangat dan kuat bekerja kemudian menjelang siang hari mulai lemah saat melanjutkan aktivitasnya bahkan berbicara pun tidak mampu. Di Eropa, neurologi menjadi spesialisasi terpisah pada sekitar 1860 dan myasthenia gravis pertama kali diakui pada 1880 oleh Neurologist Jerman Wilhelm Erb dan Friedrich Jolly. Orang-orang ini membuat perbedaan antara Motoric Neuron Disorders (MND) dan Myasthenia Gravis (MG). Tidak seperti MND, MG tidak progresif tanpa lelah, melainkan melelahkan - semakin sulit seseorang mencoba, semakin lemah jadinya. Itu pertama kali disebut 'Myasthenia Gravis' pada sekitar tahun 1895. Jolly (1895) adalah yang pertama kali menambahkan istilah pseudoparalitika.. Adalah

Jolly juga yang semula mendemonstrasikan bahwa kelemahan otot akibat MG dapat ditimbulkan kembali dengan stimulasi yang berulang kali dari syaraf motorik. Remen (1932) dan Walker (1934) menyatakan bahwa fisostigmin merupakan obat yang baik untuk Miastenia gravis.(3)(8)(9)(10)(11)

Miastenia gravis (MG) adalah salah satu penyakit gangguan autoimun yang mengganggu sistem sinaps Pada penderita MG, sel antibodi tubuh atau kekebalan tubuh akan menyerang sinaps yang mengandung asetilkolin (ACh), yaitu neurotransmitter yang mengantarkan rangsangan dari saraf satu ke saraf lainnya. Jika reseptor mengalami gangguan maka akan menyebabkan defisiensi, sehingga komunikasi antara sel saraf dan otot terganggu dan menyebabkan kelemahan otot.(8)



Gambar 1. Patogenesis Miastenia Gravis(8)

Dalam kasus MG terjadi penurunan jumlah asetilkolin reseptor (AChR). Kondisi ini mengakibatkan asetilkolin (ACh) yang tetap dilepaskan dalam jumlah normal tidak dapat mengantarkan potensial aksi menuju membran post-sinaps. Kekurangan reseptor dan kehadiran ACh yang tetap pada jumlah normal akan mengakibatkan penurunan jumlah serabut saraf yang diaktifkan oleh impuls tertentu. inilah yang kemudian menyebabkan rasa lemah pada pasien. Pengurangan jumlah AChR ini dipercaya disebabkan karena proses auto-immun di dalam tubuh yang memproduksi anti-AChR *bodies*, yang dapat memblok AChR dan merusak membran post-sinaps.(8)

Etiopatogenesis proses autoimun pada Miastenia gravis tidak sepenuhnya diketahui, walaupun demikian diduga kelenjar timus turut berperan pada patogenesis Miastenia gravis. Sekitar 75 % pasien Miastenia gravis menunjukkan timus yang abnormal, 65% pasien menunjukkan hiperplasi timus yang menandakan aktifnya respon imun dan 10 % berhubungan dengan timoma. Penemuan baru menunjukkan bahwa sel T yang diproduksi oleh *Thymus*, memiliki peranan penting pada patofisiologis penyakit Miastenia Gravis. Hal ini ditunjukkan dengan banyaknya penderita *Miastenia* mengalami hiperplasia *thymic* dan *thymoma*. Dalam perjalanan penyakit pasien kami telah menjalani pengangkatan kelenjar Thymus setelah mengalami krisis Miastenia sebelumnya.(8)(3)(1)(2)(4)

Pada kebanyakan kasus, gejala pertama yang dikenali adalah kelemahan pada otot mata. Selain itu, kesulitan dalam menelan dapat menjadi tanda pertama. Derajat kelemahan otot dalam miastenia gravis bervariasi tergantung pada individu masing-masing, bentuk lokal yang terbatas pada otot mata (*ocular miastenia*), untuk bentuk yang berat atau umum yang melibatkan banyak otot, terkadang melibatkan otot-otot yang mengatur pernafasan. Aspek yang paling berbahaya dari Miastenia Gravis disebut Krisis Miastenia, yang memungkinkan diperlukannya ventilator pada beberapa kasus. Krisis miastenia dapat mengenai otot saluran nafas bagian atas, otot pernafasan, atau kombinasi keduanya. Otot pernafasan inspirasi dan ekspirasi dapat dipengaruhi, bermanifestasi sebagai dispnea. Bantuan pernafasan sangat penting dalam pengelolaan krisis miastenik. Dua pertiga sampai 90% pasien dengan krisis miastenik membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik. Lebih dari 20% membutuhkan intubasi selama evaluasi di UGD, dan hampir 60% diintubasi setelah masuk ICU. Pasien kami mengalami krisis Miastenia sehingga menjalani perawatan di ICU dengan mesin kendali napas atau ventilator.(4)(2)

MG meskipun tidak selalu memberikan gambaran nyeri, namun jika mempengaruhi otot-otot belakang leher dapat menjadi sangat nyeri akibat usaha menopang kepala untuk selalu tegak. Pasien kami mengeluh sangat nyeri pada kedua tungkai sehingga pasien takut untuk menggerakkan kedua tungkai sehingga akibat terlalu lama imobilisasi kedua tungkai pasien mengalami atrofi.(7)(12)

Adapun penatalaksanaan dari penyakit MG dapat dibagi menjadi 3 pendekatan yaitu:(8)(3)(2)

a. Penatalaksanaan Simptomatik: *Anticholinesterase* atau *cholinesterase inhibitor* bekerja menghambat enzim hidrolisis dari ACh pada *cholinergic synapse* sehingga ACh akan bekerja lebih lama pada neuromuscular junction. <sup>2</sup> *Pyridostigmine bromide* dan *neostigmine bromide* merupakan obat *anticholinesterase* yang paling sering digunakan. Pasien kami telah mengonsumsi mestinon 60 mg dengan dosis interval pemberian antara 4 – 6 jam tergantung keluhan yang dirasakan oleh penderita.

b. Terapi Immunodulatory :

- Thymectomy direkomendasikan pada pasien dengan symptom Miastenia gravis yang muncul pada usia dibawah 60 tahun. Keuntungan dari thymectomy adalah pasien akan memiliki potensi untuk *drug free remission*. Respon dari thymectomy tidak dapat diprediksi dan gejala kemungkinan akan menetap hingga beberapa bulan sampai tahun setelah operasi. Respon terbaik dari thymectomy terjadi pada pasien perempuan usia muda. Pasien adalah seorang wanita berusia 32 tahun dan telah dilakukan tindakan thymectomy.

- Plasma Exchange (PLEX)<sup>[11]</sup> bekerja dalam memperbaiki *myastenic weakness* secara sementara. PLEX digunakan sebagai intervensi jangka pendek pada pasien dengan perburukan symptom miastenia secara mendadak, untuk memperkuat saat operasi, mencegah exacerbasia yang diinduksi kortikosteroid dan sebagai terapi chronic intermittent untuk pasien yang telah gagal menjalani semua terapi jenis lainnya. Pasien kami telah menjalani Plasma Exchange sekitar 2 bulan yang lalu sebelum menjalani pengangkatan kista ovarium.
  - Intravenous Immunoglobulin (IGiv) merupakan alternatif dari PLEX khususnya pada pasien anak-anak maupun pasien dengan vena akses yang sulit ditemukan dan jika PLEX tidak tersedia.
- c. Terapi Immunosupresant : Prednisone dilaporkan dapat menghilangkan gejala pada lebih dari 75% pasien dengan Miastenia Gravis. Perbaikan kondisi klinis biasanya akan muncul 6 hingga 8 minggu setelah pemberian prednisone pertama. Respon terbaik terjadi pada pasien dengan onset muda. Pasien dengan thymoma biasanya akan membaik dengan prednisone setelah dilakukan pengangkatan tumor. Pasien telah mengkonsumsi methyl prednisolon sejak pertama kali terdiagnosis MG.(8)

## Nyeri

Nyeri merupakan gejala utama yang paling sering sehingga membuat seseorang mencari pertolongan dokter. Nyeri adalah rasa tidak menyenangkan, umumnya karena adanya perlukaan dalam tubuh, walaupun tidak sebatas itu. Nyeri dapat juga dianggap sebagai racun dalam tubuh, karena nyeri yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan atau saraf akan mengeluarkan berbagai mediator seperti H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATP, prostaglandin, bradikinin, serotonin, substansia P, histamin dan sitokain. Mediator kimiawi inilah yang menyebabkan rasa tidak nyaman dan karenanya mediator-mediator ini disebut sebagai mediator nyeri.(13)

Pada abad ke-17, René Descartes, seorang filsuf asal Prancis mengemukakan bahwa rasa sakit adalah gangguan yang dirambatkan sepanjang serabut saraf sampai di otak dalam satu arah. Hal ini merupakan perkembangan yang mengubah persepsi nyeri yang sebelumnya dianggap suatu masalah spiritual.(13)





Gambar 2. Konsep nyeri pertama yang dikemukakan oleh Rene Descartes abad ke-17 (dimodifikasi dari Descartes.Science)(13)

Pada abad ke-20 tepatnya pada tahun 1965, Melzack dan Wall memperkenalkan hipotesanya yang dikenal sebagai teori gate control. Penulis mengusulkan bahwa kedua serabut saraf baik yang kecil (C) dan besar (A $\beta$ ) membawa informasi dari tempat cedera ke kornu dorsalis sumsum tulang belakang.(13)

Tahun 1979 defenisi nyeri yang dikemukakan oleh Harold Merskey seorang psikiater diterima oleh IASP (*International Association of the Study of Pain*), suatu perkumpulan nyeri sedunia yang mendefinisikan nyeri sebagai ***“an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in term of such damage”***. Nyeri adalah rasa indrawi dan pengalaman emosional yang tidak menyenangkan akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi rusak atau tergambaran seperti adanya kerusakan jaringan.(13)

Pada praktek klinis sehari-hari kita mengenal 4 jenis nyeri:(6)

#### 1. Nyeri Nosiseptif

Nyeri dengan stimulasi singkat dan tidak menimbulkan kerusakan jaringan. Pada umumnya, tipe nyeri ini tidak memerlukan terapi khusus karena berlangsung singkat. Nyeri ini dapat timbul jika ada stimulus yang cukup kuat sehingga akan menimbulkan kesadaran akan adanya stimulus berbahaya, dan merupakan sensasi siologis vital. Contoh: nyeri pada operasi, dan nyeri akibat tusukan jarum

#### 2. Nyeri Inflamatorik

Adalah nyeri dengan stimulasi kuat atau berkepanjangan yang menyebabkan kerusakan atau lesi jaringan. Nyeri tipe II ini dapat terjadi akut dan kronik dan pasien dengan tipe nyeri ini, paling banyak datang ke fasilitas kesehatan. Contoh: nyeri pada rheumatoid arthritis.



### 3. Nyeri Neuropatik

Merupakan nyeri yang terjadi akibat adanya lesi sistem saraf perifer (seperti pada neuropati diabetika, post-herpetik neuralgia, radikulopati lumbal, dll) atau sentral (seperti pada nyeri pasca cedera medula spinalis, nyeri pasca stroke, dan nyeri pada sklerosis multipel).

### 4. Nyeri Fungsional

Bentuk sensitivitas nyeri ini ditandai dengan tidak ditemukannya abnormalitas perifer dan defisit neurologis. Nyeri fungsional disebabkan oleh respon abnormal sistem saraf terutama hipersensitivitas aparatus sensorik. Beberapa kondisi umum yang memiliki gambaran nyeri tipe ini antara lain fibromialgia, irritable bowel syndrome, beberapa bentuk nyeri dada non-kardiak, dan nyeri kepala tipe tegang (*Tension Headache*). Tidak diketahui mengapa pada nyeri fungsional susunan saraf menunjukkan sensitivitas abnormal atau hiperresponsif (Woolf, 2004). Pada laporan kasus ini kami tertarik untuk mengangkat masalah nyeri yang pernah dialami oleh pasien pada kedua tungkainya sehingga kedua tungkai tersebut mengalami atrofi. Penanganan nyeri yang kita berikan pada saat itu adalah penanganan nyeri Neuropatik.

Penderita lesi saraf baik sentral maupun perifer dapat mengalami gejala negatif berupa paresis atau paralisis, hipestesi atau anestesi, juga mengalami gejala positif yaitu nyeri. Tipe nyeri dengan lesi saraf disebut dengan nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik adalah suatu nyeri kronik yang disebabkan oleh kerusakan saraf somatosensorik baik di sentral maupun perifer. Diperkirakan sekitar 1,5% sampai 8% populasi secara umum menderita nyeri neuropatik. Contoh nyeri neuropatik perifer yang sering dijumpai adalah nyeri punggung bawah (berupa penekanan atau jeratan radiks oleh hernia nukleus pulposus, penyempitan kanalis spinalis, pembengkakan artikulasio atau jaringan sekitarnya, fraktur mikro (misalnya pada penderita osteoporosis), dan penekanan oleh tumor, radikulopati lumbal atau servikal, neuropati diabetes, trigeminal neuralgia, dan neuralgia post herpetik. Nyeri neuropatik yang berasal dari sentral contohnya adalah nyeri post stroke, nyeri multiple sklerosis, dan nyeri post trauma spinal (Eisenberg & Peterson, 2010). (14)(15)(6)(13)(16)

Nyeri neuropatik mempunyai ciri nyeri seperti terbakar, tertusuk-tusuk, kesemutan, baal, seperti tertetrum. Hiperalgnesia dan alodinia merupakan ciri nyeri neuropatik yang disebabkan oleh amplifikasi atau sensitisasi baik perifer atau sentral. Nyeri neuropatik mempunyai efek negatif terhadap *quality of life* karena masih banyak kasus nyeri neuropatik yang tidak terdiagnosa dan tidak diterapi secara adekuat (Twaddle, 2006). (14)(15)(6)(13)(16)

Nyeri mempunyai berbagai kausa yang dapat memberikan efek secara psikologis, fisik dan sosial, serta memerlukan evaluasi, diagnosis, dan terapi yang kompleks. Ketika psikopatologi muncul,

keluhan pasien sering menggambarkan suatu keadaan depresi dan anxietas sehingga diperlukan perhatian lebih terhadap adanya somatisasi dan kemungkinan penyalahgunaan obat-obatan.(6)

Sekitar 60% pasien depresi mengeluhkan adanya nyeri saat diagnosis depresi ditegakkan. Data WHO dari 14 negara di 5 benua pada tahun 1999 didapatkan hasil bahwa 45-95% pasien depresi mempunyai keluhan berupa gejala somatik saja, dan nyeri merupakan keluhan yang tersering (Simon et al., 1999). Pada penderita depresi- mayor di Eropa terdapat peningkatan 4 kali lipat prevalensi nyeri kronik. Penderita depresi mempunyai risiko 2 kali lipat untuk mengalami nyeri muskuloskeletal kronik, nyeri kepala, dan nyeri dada non-kardial. Sepertiga sampai lebih dari 50% penderita nyeri kronik memenuhi kriteria depresi ketika diagnosa nyeri kronik ditegakkan. Pada kelompok pasien dengan diagnosa *dizziness* dan *non specific low back pain*, dua pertiga pasiennya memiliki riwayat depresi-mayor yang berulang (Clark, 2009).(6)

### **Nyeri Neuropatik pada Myastenia Gravis**

Nyeri pada penyakit neuromuskuler (NMD) masih jarang disebutkan atau dipelajari dalam literatur. Pengamatan ini kontras dengan laporan dari pasien dan praktik profesional waktu merawat pasien-pasien dengan NMD. Nyeri kronis mungkin sering terjadi meskipun hal tersebut bukan menjadi perhatian utama dari pasien ataupun dokter mereka. Dalam beberapa kasus, rasa sakit mungkin menjadi masalah utama, dengan konsekuensi yang merugikan pada fungsi dan kualitas hidup. Nyeri pada NMD dapat dianggap remeh dan dinilai rendah karena sifatnya dan juga karena konteks kelainan. Ekspresi keluhan juga dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor psikologis. Nyeri yang dirasakan terkait dengan penyakit neuromuskuler atau prosedur terapeutik dapat ditolak atau dilihat sebagai takdir oleh pasien dan perawat. Mungkin juga ada banyak penyebab rasa sakit, sehingga sulit untuk dikenali dan dinilai. Jenis rasa sakit ini juga merupakan masalah terapeutik yang dihasilkan dari ketakutan menggunakan zat tertentu pada pasien dengan potensi risiko jantung atau pernapasan.(14)(15)

Tidak ada data yang jelas menunjukkan bahwa kejadian nyeri kronis pada MG berbeda dari populasi umum, dengan pengecualian pasien yang telah menjalani thymectomy dan menderita nyeri poststernotomy kronis. Namun, sindrom nyeri tertentu mungkin lebih umum pada pasien MG . Usia dan kekebalan tubuh yang menurun adalah faktor risiko untuk berkembang infeksi herpes zoster dan neuralgia postherpetik berikutnya (PHN). Sebagian besar pasien MG diobati dengan kortikosteroid atau obat imunosupresif lainnya, dan penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan kortikosteroid kronis dan / atau pengobatan azatioprin berisiko lebih tinggi untuk terkena herpes zoster. Meskipun kejadian herpes zoster tidak dipelajari secara terpisah pada populasi MG, diduga lebih tinggi pada kelompok ini dibandingkan dengan populasi umum, karena pengobatan imunosupresif jangka panjang.(5)

Nyeri neuropatik dapat diinduksi oleh trauma, gangguan pembuluh darah dan metabolisme, infeksi bakteri dan virus, dalam peradangan, serangan autoimun, kelainan genetik, agen kemoterapi

dan neurotoksin lainnya, luka bakar, dan berbagai proses patologis lainnya yang mempengaruhi Kjadian pencetus yang spesifik tampaknya kurang penting dibanding efek patologis yang umum: (1) axonopathy, mulai dari defisit dalam transpor axoplasmic hingga transeksi dari axon (axotomy), dan (2) demyelination atau demyelination segmental.(14)

Jelaslah bahwa kegagalan konduksi sinyal yang disebabkan oleh kerusakan saraf dapat menyebabkan hipoestesi dan mati rasa (gejala negatif), tetapi mengapa hal itu menyebabkan gejala positif seperti disestesia dan nyeri? Belum lama berselang gejala positif itu dapat dijelaskan. Neuropati memicu sejumlah besar perubahan sel dan molekul yang berbeda dalam PNS dan CNS. Tantangan ini diilustrasikan oleh hasil dari teknologi yang relatif baru, microarray ekspresi ("chip gen"). *Microarrays* adalah perangkat yang memungkinkan seseorang untuk mengukur tingkat ekspresi sejumlah besar gen atau bahkan semua gen secara bersamaan. Sampai saat ini, perubahan molekuler pada sel axotom *root dorsal ganglion* (DRG) umumnya diidentifikasi satu per satu dengan menggunakan metode imunohistokimia atau pemisahan molekul. Pendekatan-pendekatan ini mengungkapkan bahwa lusinan molekul yang relevan dengan nyeri dipengaruhi oleh axotomy. Sebagai contoh kadar level substansi P yang berkurang pada neuron ukuran kecil (nosisepsi) pada DRG dan meningkat pada neuron ukuran besar atau peka terhadap sentuhan (Noguchi et al 1995, Weissner et al 2006), akibat adanya ekspresi tersebut lepasnya substansi P dari terminal sentral serabut A $\beta$  sehingga menjadi lebih peka terhadap sentuhan menjadi rasa nyeri setelah cedera saraf (Devor 2009, Nitzan-Luques et al 2011). Menggunakan chip gen kita sekarang tahu bahwa lebih dari 10% dari semua gen yang diekspresikan dalam DRG secara signifikan naik atau turun diatur dalam beberapa model nyeri neuropatik. Setidaknya 2000 gen yang diekspresikan oleh neuron sensorik dan mungkin sebanyak 4000 atau lebih akibat neuropati (Persson et al 2009, Hammer et al 2010, Michaelovski et al 2010)(14)

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Christian Guy-Coichard, MD dkk pada populasi pasien dengan NMD. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi frekuensi nyeri, intensitas nyeri dan level disabilitas pasien dengan NMD. Pasien-pasien yang dievaluasi adalah Duchenne atau Becker Muscular Dystrophy (DMD/BMD), type 1 Myotonic Muscular Dystrophy (MMD), Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSMD), Metabolic Myopathy (MET), serta myasthenia gravis (MYA). Jumlah sampel yang diperoleh 511 (300 laki-laki dan 211 perempuan). Cara evaluasi adalah dengan mengirimkan semacam kuisioner ke 10 pusat perawatan NMD di Prancis. Dari hasil penelitian diperoleh lebih dari dua pertiga dari 331 pasien (67.3%) mengeluh nyeri selama 3 bulan terakhir. Intensitas nyeri rerata  $4.8 \pm 2.5$  dengan Numeric Rating Scale (NRS). Intensitas nyeri bervariasi pada kasus NMD namun kasus dengan nyeri berat terutama pada kasus MET yaitu 13/27 kasus atau sekitar 49% diikuti MYA yaitu 16/42 kasus atau sekitar 38%. Kira-kira sekitar tiga perempat pasien mengalami penurunan aktivitas selama 10 hari saat mengalami nyeri pada tiga bulan terakhir. Rerata intensitas nyeri yang dirasakan masuk dalam kategori moderat.(12)

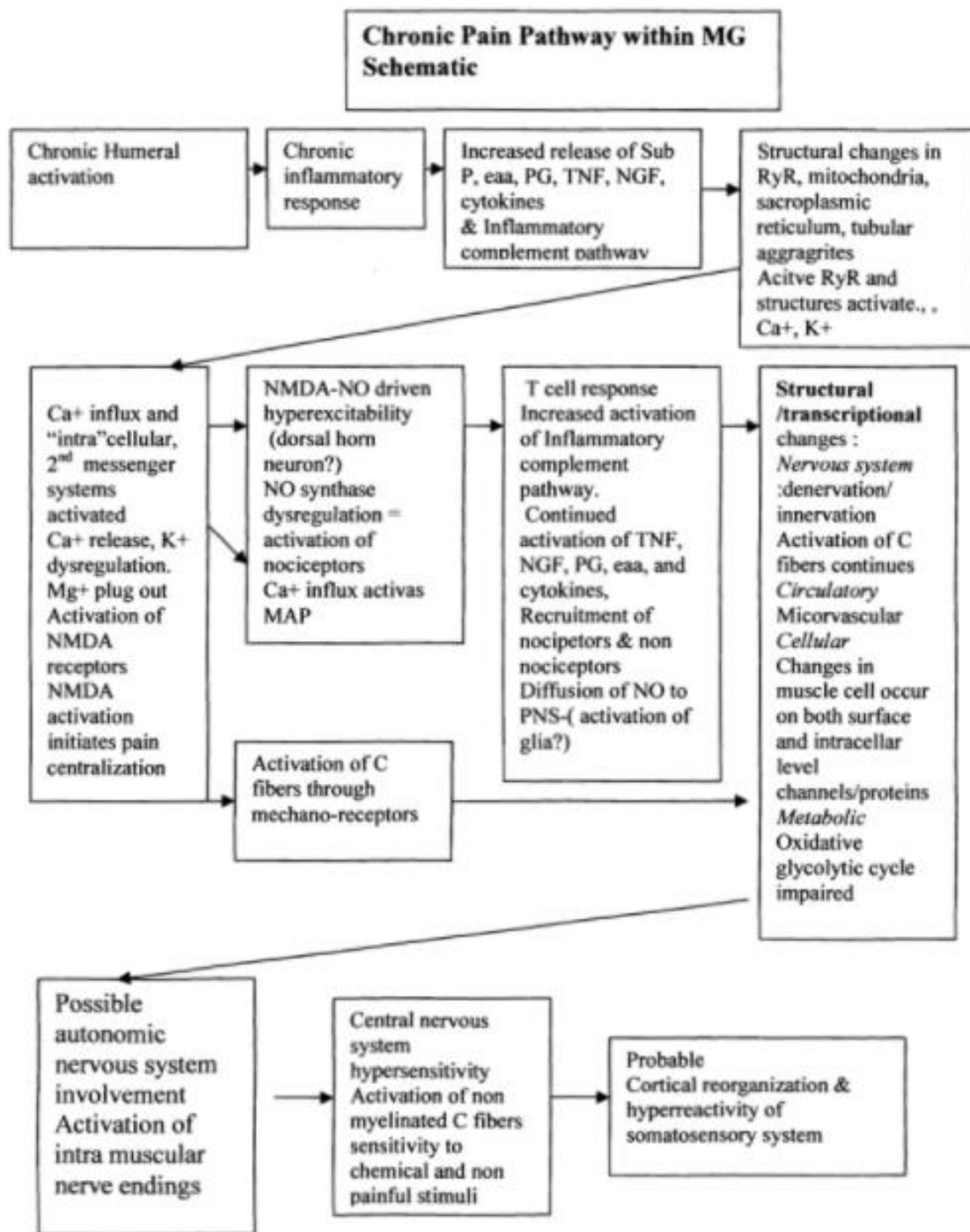
Hong, Khang, Kim, Bae, dan Park (2000) melaporkan dengan menggunakan mikroskop elektron pada biopsi otot penderita MG yang berhasil mengungkapkan adanya atrofi selektif pada hasil biopsi otot tersebut, kerusakan pada NMJ yang memperlihatkan pelebaran celah sinaptik primer dan celah sinaptik sekunder dangkal dengan fitur miopati. Respons ini seperti miopati inflamasi, dapat menginduksi nyeri otot melalui eksitasi nosiseptor intramuskuler (Bennett, 2002).(7)

Pada MG, serat otot memiliki efek regulasi TNF- $\alpha$  yang meningkat yang dikaitkan dengan kondisi nyeri patologis seperti polymyositis (Kuru et al., 2000; Poea-Guyon et al., 2005). Apalagi INF- $\gamma$  digabungkan dengan TNF- $\alpha$  bersifat sitotoksik pada sel otot manusia dan membentuk miopati nekrotikans (Kalovidouris & Plotkin, 1995).(7)

Gabungan INF- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  ditemukan dalam patogenesis nyeri myositis dan dapat meningkatkan agregat tubular, degenerasi sarkolemmal, deposit kalsium yang umum terjadi pada miopati inflamasi dan infiltrat inflamasi sel otot (Kuru et al., 2000).(7)

Pada penyakit neurologis lainnya, TNF- $\alpha$  yang dikombinasikan dengan INF- $\gamma$  menyebabkan demielinasi, kerusakan aksonal, dan konfigurasi sel Schwann yang abnormal sehingga hal tersebut menjelaskan peningkatan laporan penyakit demielinasi SSP yang terjadi pada pasien MG (Aaril, 2003). Beberapa bagian dari proses inflamasi MG mirip yang terjadi pada nyeri kronis. Proses inflamasi MG juga dikenal untuk melepaskan sitokin dan bahan kimia yang mendorong nosisepsi NMDA-NO seperti Substan P, *Nerve Growth Factor* (NGF), TNF- $\alpha$ , dan asam amino excitatori (eaa) (Richmann & Agius, 2003). Proses inflamasi berkontribusi pada induksi dan otomasi dari proses *wind-up* yang dikenal memperpanjang respons nyeri terhadap innokus normal. (Ii & Woolf, 2001; Stahl 2003).(7)

Kesimpulannya, proses inflamasi ini sudah dikenal pada jalur nyeri yang telah berkontribusi terhadap nyeri kronis. Keluhan-keluhan yang dirasakan seperti kekakuan otot mungkin merupakan manifestasi sekunder dari sensitisasi sentral (Harden, 2007).(7)



Gambar 3. Skema Interaktif Nyeri pada Miastenia Gravis(7)

Penatalaksanaan nyeri akut dan nyeri kronik memerlukan pendekatan terapi yang berbeda. Pada penderita nyeri akut, diperlukan obat yang dapat menghilangkan nyeri dengan cepat. Pasien lebih dapat mentolerir efek samping obat dibanding nyerinya. Pada penderita nyeri kronik, pasien kurang dapat mentoleransi efek samping obat (Levine, 2004) Pada nyeri kronik, dokter harus mulai dengan dosis efektif yang serendah mungkin untuk kemudian ditingkatkan sampai nyeri terkendali. Pemilihan obat awal pada nyeri kronik ditentukan oleh severitas nyeri.

a. Opioid

Efektifitas opioid untuk nyeri kronik non-kanker masih terbatas pada studi jangka pendek yaitu untuk nyeri neuropatik, tetapi evidence-based untuk efikasi dan efektivitas penggunaan jangka panjang pada kasus nyeri kronik non-kanker masih terbatas (Manchikanti et al., 2011). Penggunaan morfin pada kasus nyeri neuropati secara tunggal maupun secara kombinasi dengan gabapentin tampaknya dapat memberikan penurunan kualitas nyeri. Gilron pada tahun 2005 melalui penelitian RCT, double blind, kontrol plasebo terhadap pasien nyeri neuropatik dengan menggunakan morfin 15 mg, gabapentin, 300 mg dan gabungan keduanya. Morfin efektif untuk terapi nyeri neuropatik, terutama jika digabung dengan gabapentin.

Efek tramadol pada sistem monoaminergik merupakan dasar penggunaan tramadol untuk terapi nyeri neuropatik. Uji klinik pada 45 pasien nyeri neuropatik memperlihatkan bahwa pemberian tramadol secara bermakna memperbaiki nyeri, parestesia, dan alodinia dibanding plasebo

### **Analgetik Adjuvant Dalam Penatalaksanaan Nyeri**

a. Pregabalin

Pregabalin, (S-enantiomer of racemic 3-isobutyl GABA) merupakan obat antikonvulsan yang bekerja dengan berikatan secara selektif pada reseptor voltage-gated Ca channel subunit  $\alpha 2\delta$  ( $CaV\alpha 2-\delta$ ) presinaptik sehingga influks kalsium akan dihambat dan sebagai konsekuensinya pelepasan neurotransmitter norepinefrine, serotonin, glutamat, CGRP, asetilkolin, dan substansi P juga dihambat. Pregabalin dan gabapentin mempunyai efek analgesik, anxiolitik, dan antikonvulsan. Pregabalin sudah disetujui di Amerika dan Eropa sebagai terapi untuk nyeri neuropatik akibat neuropati perifer diabetes melitus dan neuralgia post-herpetik, serta epilepsi sebagai terapi opsional. Pregabalin juga sudah disetujui oleh FDA pada tahun 2007 sebagai lini pertama untuk terapi fibromyalgia. Pregabalin (450 mg / hari) secara signifikan mengurangi intensitas nyeri pada skala 0 hingga 10 dibandingkan dengan plasebo ( $p \leq 0.001$ ). Pregabalin (dosis 300 mg/hari dan 450 mg/hari) dilaporkan secara signifikan memperbaiki tidur dan fatigue.

b. Gabapentin

Gabapentin merupakan obat antikonvulsan untuk kejang parsial yang mekanismenya mirip dengan pregabalin. Efektivitas gabapentin untuk neuralgia post herpetik dan neuropati diabetes sudah terbukti secara klinis dan statistik. Dosis yang digunakan adalah antara 900-3600 mg/hari. Meskipun studi gabapentin lebih sedikit dibandingkan pregabalin, gabapentin efektif untuk neuropati HIV, nyeri pada sindroma Guillain Barre, nyeri phantom limb, nyeri trauma spinal, dan nyeri kanker. Gabapentin digunakan sebagai lini pertama untuk nyeri neuropatik sentral misalnya nyeri post-stroke atau nyeri neuropatik perifer misalnya radikulopati. [11]



c. Tricyclic Antidepressant (TCA) [SEP].

Asam valproat merupakan anti-konvulsan yang efektif digunakan sebagai terapi profilaksis migraine dan nyeri neuropatik

d. Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI) [SEP].

Duloxetine dan venlafaxine merupakan antidepresan baru yang efektif untuk terapi nyeri neuropatik. Venlafaxine efektif untuk terapi neuropati diabetes dengan dosis 150-225 mg/hari. Duloxetine dosis 20-120 mg/ hari juga terbukti efektif untuk terapi nyeri neuropati diabetes.

e. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) [SEP].

Penelitian pemakaian SSRI untuk nyeri neuropatik hasilnya tidak terlalu konsisten efektif mengurangi nyeri neuropatik. Penelitian yang dilakukan oleh Max et al, 1992 menyatakan bahwa fluoxetine 40 mg/hari tidak lebih efektif dibandingkan amitriptyline dan desipramine untuk mengurangi nyeri neuropatik diabetes. Citalopram (20-40 mg/hari), sertraline (50-200 mg/ hari), dan paroxetine (20-60 mg/hari) terbukti efektif untuk mengurangi nyeri neuropatik diabetes dengan efek samping yang lebih dapat ditoleransi dibandingkan dengan TCA (Max et al., 1992). [SEP]

Pengangkatan kelenjar timus telah direkomendasikan untuk membantu mengurangi proses autoimun dan mengurangi tingkat keparahan penyakit (Romi, Gilhus, Varhaug, Myking, & Aarli, 2003). Kolinesterase inhibitor (ChE-I) seperti pyridostigmine (Mestinon) dan neostigmine (prostigmin) adalah pengobatan awal untuk MG dan mungkin juga memiliki sifat antiinflamasi (Nizri, Hamra-Amitay, Sicsic, Lavon & Brenner, 2006).(7)

Dokter harus bertanya tentang nyeri otot sebelum memberikan ChE-I. Pasien MG sero negative dan pasien dengan co-morbid neuromiotoni mungkin berisiko lebih besar untuk spasme otot, kram dan fasikulasi (Evoli et al., 2003; Wakayama, Ohbu, & Machida, 1991).(7)

Semakin berat keadaan MG, semakin besar kemungkinan pasien berisiko nyeri atau tidak nyaman. Menggunakan Modified Quantitative Myasthenia Gravis Scale (MMGDS) atau skala MGFA akan membantu perawat memonitor risiko penyakit.(7)

## KESIMPULAN DAN SARAN

Masalah nyeri pada penderita Miastenia Gravis sebaiknya sudah difokuskan saat menangani pasien tersebut, semakin berat keadaan MG semakin besar kemungkinan pasien tersebut mengalami nyeri atau rasa tidak nyaman, selain itu aspek psikis juga harus menjadi perhatian karena bila tidak tertangani dengan baik maka akan berdampak terhadap system imun penderita.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chang CWJ. Myasthenia Gravis and Guillain-Barré Syndrome. In: Critical Care Medicine [Internet]. Fifth Edit. New York: Elsevier Inc.; 2019. p. 1020–1029.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44676-1.00061-3>
2. Phillips LH. Myasthenia Gravis and Related Disorders - Immunopath. Vol. 5, Journal of Clinical Neuromuscular Disease. 2003. 60 p.



3. Bagian Saraf FK Unhas. Miastenia Gravis. Makassar: FK Universitas Hasanuddin; p. 1–19.
4. James F. Howard, Jr. MD. Clinical Overview of MG. 2015.
5. Haroutiunian S, Davidson E. The Challenge of Pain Management in Patients With Myasthenia Gravis. 2009;23(3):242–60.
6. Meliala L. Pain Management. In: Meliala L, Suwondo BS, Sudadi, editors. Buku Ajar Nyeri. Jogjakarta: Perkumpulan Nyeri Indonesia; 2019.
7. Homer A. PAIN AND DISCOMFORT IN THE MYASTHENIA GRAVIS POPULATION. 2007.
8. Wijayanti IAS. Aspek Klinis dan Penatalaksanaan Miastenia Gravis. Denpasar; 2016.
9. Myasthenia Gravis Types - Myasthenia Gravis News [Internet]. Available from: <https://myastheniagravisnews.com/what-is-myasthenia-gravis/>
10. Myasthenia Gravis Fact Sheet | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. Available from: [file:///Users/Myasthenia Gravis Fact Sheet %7C National Institute of Neurological Disorders and Stroke.webarchive](file:///Users/Myasthenia%20Gravis%20Fact%20Sheet%20-%20National%20Institute%20of%20Neurological%20Disorders%20and%20Stroke.webarchive)
11. Willcox N. Myasthenia gravis. Curr Opin Immunol [Internet]. 1993;5(6):910–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0952791593901052>
12. Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, Boureau F. Pain in Hereditary Neuromuscular Disorders and Myasthenia Gravis: A National Survey of Frequency, Characteristics, and Impact. J Pain Symptom Manage. 2008;35(1):40–50.
13. Tanra H. Konsep Nyeri (Fisiologi Nyeri, Sejarah Nyeri). In: Meliala L, Suwondo BS, Sudadi, editors. Buku Ajar Nyeri. Jogjakarta: Perkumpulan Nyeri Indonesia; 2019.
14. Devor M. Neuropathic Pain: Pathophysiological Response of Nerves to Injury [Internet]. Sixth Edit. Wall & Melzack's Textbook of Pain. Elsevier Ltd; 2004. 861-869 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-4059-7.00061-9>
15. Gutierrez J, Raju S, Riley JP, Boulis NM. Introduction to neuropathic pain syndromes. Neurosurg Clin N Am. 2014;25(4):639–62.
16. Cohen MJ, Jangro WC, Neff D. Pathophysiology of Pain [Internet]. Challenging Neuropathic Pain Syndromes: Evaluation and Evidence-Based Treatment. Elsevier Inc.; 2017. 1-5 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48566-1.00001-2>