

## **Analisis Terhadap Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Mortalitas Pasien Sindrom *Guillain-Barré* yang Dilakukan Plasmaferesis**

### *Analysis of Risk Factors Associated with Mortalities in Guillain-Barré Syndrome Patients Undergoing Plasmapheresis*

Primta Bangun✉\*, Reza Widiyanto Sudjud\*\*, Ardi Zulfariansyah\*\*

\*Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

\*\*Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

✉Korespondensi: [primtafelisita@gmail.com](mailto:primtafelisita@gmail.com)

#### **ABSTRACT**

**Background:** *Guillain-Barré syndrome (GBS) is one of the common autoimmune diseases affecting peripheral nerve system in the world. The disease manifested as progressive muscle weakness, areflexia, and inspiratory muscle weakness which leads to mechanical ventilation support. Therapeutic plasma exchange or plasmapheresis is the first line of treatment according to American Society for Apheresis (ASFA), which is relatively safe and often performed procedure in the General Intensive Care Unit (GICU), including in Hasan Sadikin Bandung Hospital.*

**Objective:** *The goal of this study to analyze the risk factors associated with mortality of GBS patient who had undergone Plasmapheresis therapy.*

**Methods:** *This study is a multivariate analytical study with case control design conducted on 55 samples of GBS patients underwent plasmapheresis therapy at GICU Hasan Sadikin Bandung Hospital and Bhayangkara Tingkat II Hospital Medan. Data for the study was obtained retrospectively from the patient medical record and presented the basic characteristic of the subject.*

**Result:** *The result showed that the risk factors including age, comorbidities, and prolonged of mechanical ventilation support associated with mortality and the most common associated mortality of GBS patient who had undergone Plasmapheresis therapy was the prolonged of mechanical ventilation support more than 14 days factor.*

**Conclusion:** *Risk factors for prolonged use of mechanical ventilation support (>14 days) are associated with the high incidence of mortality in GBS patients undergoing plasmapheresis at RSHS Bandung as well as at Bhayangkara Tingkat II Hospital Medan.*

**Keywords:** *Guillain-Barré syndrome (GBS); mortality; plasmapheresis; prolonged mechanical ventilation; risk factors*

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Sindrom *Guillain-Barré* (SGB) merupakan penyakit autoimun yang mengenai sistem saraf tepi yang banyak ditemukan di dunia. Penyakit ini memiliki manifestasi berupa kelemahan, arefleksia otot secara progresif dan dapat menyebabkan kelemahan pada otot-otot pernapasan. Hal ini menyebabkan penderita membutuhkan bantuan ventilasi mekanik. *American Society for Apheresis* (ASFA) menyatakan pengobatan lini pertama krisis sindrom *Guillain-Barré* (SGB) fase akut adalah dengan pemberian *therapeutic plasma exchange*/plasmaferesis. *Therapeutic plasma exchange* merupakan prosedur yang relatif aman dan sudah sering dilakukan di unit rawat intensif Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung.

**Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas pasien SGB yang telah menjalani terapi plasmaferesis.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik multivariat dengan desain kasus kontrol yang dilakukan pada 55 sampel pasien SGB yang mendapatkan terapi plasmaferesis di unit rawat intensif RSHS Bandung dan rumah sakit (RS) Bhayangkara Tingkat II Medan. Penelitian ini bersifat retrospektif dengan mengambil data dari rekam medis serta menyajikan karakteristik dasar subjek.

**Hasil:** Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa diantara faktor-faktor risiko yaitu usia, komorbid, dan lama penggunaan ventilasi mekanik, yang paling berhubungan dengan mortalitas pasien SGB yang telah menjalani terapi plasmaferesis adalah faktor lamanya penggunaan ventilasi mekanik >14 hari.

**Kesimpulan:** Faktor risiko penggunaan mesin ventilasi mekanik berkepanjangan (>14 hari) berhubungan dengan tingginya kejadian mortalitas/kematian pada pasien SGB yang menjalani terapi di RSHS Bandung, maupun di RS Bhayangkara Tingkat II Medan.

**Kata Kunci:** faktor risiko; mortalitas; plasmaferesis; sindrom *Guillain-Barré* (SGB); ventilasi mekanik berkepanjangan

**PENDAHULUAN**

Sindrom *Guillain-Barré* (SGB) merupakan penyakit autoimun poliradikuloneuropati inflamasi yang sering ditemukan dan memiliki tingkat kematian yang tinggi, serta ditandai dengan onset akut, perkembangan penyakit cepat, kelemahan otot simetris, ambulasi tidak stabil, dan hiporefleks atau arefleksia.<sup>1,2,3</sup>

Sindrom *Guillain-Barré* (SGB) dianggap sebagai neuropati yang dimediasi imun pasca-infeksi yang menyumbang sekitar 100.000 kasus baru setiap tahun di seluruh dunia.<sup>4,5</sup>

Insidensi SGB tidak diketahui secara pasti karena data epidemiologi yang terbatas, terutama di negara-negara berkembang. Sebuah tinjauan sistematik epidemiologi di seluruh dunia pada tahun 2009 (terutama mengandalkan penelitian Amerika Utara dan Eropa) menunjukkan bahwa kejadian SGB pada orang dewasa adalah sekitar 1,1-1,8 per 100.000 orang dewasa per tahun, dan pada anak-anak (usia <16 tahun) adalah sekitar 0,6 per 100.000 anak-anak (usia <16 tahun) per tahun.

Penyebab pasti SGB tidak diketahui, 5-70% kasus muncul 1-2 minggu setelah infeksi saluran pernapasan, infeksi gastrointestinal, atau stimulus imun lain yang menginduksi respons autoimun menyimpang yang menargetkan saraf perifer dan radiks medulla spinalis.<sup>1</sup>

Sindrom *Guillain-Barré* (SGB) dan *campylobacter jejuni* adalah yang paling umum dilaporkan secara luas, ditemukan pada 25-50% pasien dewasa, dan lebih sering terjadi di negara-negara Asia.<sup>1,4,5</sup> Pada kebanyakan pasien, onset akut gejala dari sindrom ini biasanya ditandai dengan kesemutan, kelemahan progresif, dan nyeri.<sup>2</sup> Penyebab kematian yang paling sering dijelaskan pada SGB adalah gagal napas, pneumonia, henti jantung, dan disfungsi otonom.<sup>3</sup> Tingkat kematian yang dilaporkan berkisar 3% sampai 13%.<sup>6</sup>

Faktor-faktor yang diperkirakan memiliki dampak kematian pada pasien SGB ini adalah usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), tipe SGB, lama penggunaan ventilasi mekanik, komorbid, nilai APACHE yang tinggi, komplikasi penyakit sistemik (paru, jantung, ginjal), sepsis, lama rawat, komplikasi plasmaferesis yang dapat terjadi, disautonomia, disfungsi bulbar.<sup>3,7-10</sup>

*Therapeutic plasma exchange* (TPE) atau plasmaferesis merupakan prosedur pemurnian darah ekstrakorporeal yang dirancang untuk menghilangkan partikel dengan berat molekul besar dari plasma, dan efektif mempercepat pemulihan SGB. Mekanisme kerja utama TPE terdiri dari menghilangkan autoantibodi yang bersirkulasi, kompleks imun, sitokin, protein monoklonal, toksin, dan mediator inflamasi lainnya. Secara umum, TPE merupakan prosedur yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik,

walaupun masih memungkinkan terjadinya komplikasi sebesar 4-25%, bahkan kematian pada pasien kritis.<sup>3,6,11,12</sup> Beberapa komplikasi yang dapat terjadi pada pasien kritis yang menjalani prosedur TPE adalah ketidakstabilan hemodinamik, gangguan koagulasi atau gangguan elektrolit yang pada akhirnya dapat berdampak kematian pada pasien.<sup>12,13</sup> Selain itu, komplikasi lain yang dapat terjadi adalah reaksi alergi (pruritus, urtikaria, dan reaksi anafilaksis), hematoma di tempat pemasangan kateter, dan *acute myocard infarct*.<sup>13,14</sup>

Kejadian komplikasi umumnya disebabkan dari penggunaan antikoagulan, cairan pengganti, perubahan volume intravaskular, dan akses vaskular.<sup>15</sup> Kejadian komplikasi berat biasanya disebabkan oleh reaksi anafilaksis oleh cairan pengganti terutama jenis *fresh frozen plasma* (FFP) sehingga prosedur TPE harus segera dihentikan. Kejadian kematian setelah dilakukan tindakan TPE digambarkan pada lamanya penggunaan ventilasi mekanik, IMT pasien, usia tua, tipe dari SGB itu sendiri, penyakit komorbid, atau faktor pencetus yang dimiliki pasien sebelumnya, serta nilai APACHE yang tinggi pada pasien.<sup>12,16</sup>

Sampai saat ini pertukaran plasma dan immunoglobulin intravena (IVIg) adalah imunoterapi yang diakui dapat mempercepat pemulihan SGB. Immunoglobulin intravena (IVIg) dosis tinggi merupakan pengobatan alternatif untuk gangguan neuroimun yang parah. Menurut pedoman *American Society for Apheresis* (ASFA), kedua perawatan menunjukkan efektivitas yang sama.<sup>11</sup>

Penelitian di India pada tahun 2013 menyebutkan bahwa mortalitas pasien SGB sebesar 30%.<sup>17</sup> Sementara itu, suatu penelitian di Bandung menyebutkan bahwa kematian SGB yang dilakukan tindakan TPE sebesar 54,5% (6 subjek), dimana keenam subjek tersebut mengalami *hospital-acquired pneumonia* (HAP) selama perawatannya di rumah sakit. Dua subjek SGB dengan HAP memiliki tambahan morbiditas lain yaitu sepsis dan mengalami prolonged ventilator (19 dan 28 hari).<sup>16</sup> Dari penelitian tersebut juga ditemukan SGB lebih sering terjadi pada pasien laki-laki sebesar 54,5% daripada perempuan sebesar 45,5%.<sup>16</sup>

Penyebab kematian yang paling sering dijelaskan pada SGB adalah gagal napas, pneumonia, henti jantung, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan disfungsi otonom serta emboli dalam kasus yang jarang.<sup>3,18</sup> Dalam satu studi dikatakan angka kejadian mortalitas pada pasien dengan tindakan plasmaferesis berventilasi mekanik lebih tinggi sebesar 20%.<sup>18</sup>

Identifikasi faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas pasien SGB perlu dilakukan agar pengelolaan pasien SGB lebih baik dan dapat mengurangi angka kejadian kematian.<sup>7</sup> Hal inilah yang mendasari peneliti melakukan penelitian retrospektif pada pasien SGB untuk mengidentifikasi beberapa faktor risiko klinis maupun non-klinis yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit tersebut, dan kemungkinan berkembangnya potensi prognosis yang buruk pada pasien SGB yang dilakukan plasmaferesis selama menjalani perawatan di unit rawat intensif RSHS Bandung dan RS Bhayangkara TK II Medan.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik multivariat dengan desain penelitian berupa kasus kontrol yang didapatkan dari data sekunder berupa rekam medis. Subjek penelitian adalah pasien SGB yang dilakukan plasmaferesis di unit rawat intensif RSHS dan RS Bhayangkara TK II Medan berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi selama periode Februari-Mei 2023. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien SGB berusia  $\geq 18$  tahun yang menjalani plasmaferesis di unit rawat intensif, dan pasien SGB yang menjalani plasmaferesis di unit rawat intensif yang dilakukan intubasi dan menggunakan ventilator.

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien SGB yang meninggal sebelum menjalani plasmaferesis, dan pasien SGB yang mendapat terapi plasmaferesis dan terapi IVIG. Kriteria pengeluaran penelitian ini adalah catatan rekam medis yang tidak lengkap. Seluruh data yang terkumpul kemudian ditabulasi dan dianalisis.

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan variabel bebas dan variabel tergantung, mengetahui karakteristik subjek penelitian yang menjadi sampel penelitian, analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dan variabel tergantung, analisis multivariat dengan regresi logistik biner untuk menentukan hubungan faktor risiko dengan variabel tergantung, dan analisis *odds ratio* (OR) untuk menilai hubungan faktor risiko variabel bebas terhadap kejadian variabel tergantung, serta analisis statistik dengan uji *chi-square* dengan nilai signifikansi  $p \leq 0,05$  dianggap bermakna secara statistik. Analisis data dilakukan dengan program SPSS versi 25.0 for Windows.

**HASIL**

Pasien SGB yang mengalami mortalitas/kematian dan yang bertahan hidup (*survive*) yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi masing-masing berjumlah 55 orang dimana untuk subjek yang mengalami mortalitas diambil sebanyak 21 subjek dari RSHS dan 34 subjek dari RS Bhayangkara TK II Medan dan untuk pasien yang *survive*, sebanyak 37 subjek

dari RSHS dan 18 subjek yang *survive* dari RS Bhayangkara TK II Medan serta tidak ada subjek yang dikeluarkan.

Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, nilai APACHE II, dan IMT antara kelompok mortalitas dan *survive* tidak berbeda bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ) yang dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Perbandingan karakteristik subjek penelitian pada kelompok mortalitas dan *survive*

Variabel	Kelompok		Total (n=110)	Nilai P
	Mortalitas (n=55)	Survive (n=55)		
Jenis Kelamin				
Laki-laki	31 (47,7%)	34 (52,3%)	65 (100%)	0,561
Perempuan	24 (53,3%)	21 (46,7%)	45 (100%)	
APACHE II				
>25	16 (66,7%)	8 (33,3%)	24 (100%)	0,065
<25	39 (45,3%)	47 (54,7%)	86 (100%)	
IMT				
Mean±Std	22,87±5,030	22,91±4,063		0,839
Median	22,22	22,05		
Range (min-max)	13,54-35,16	17,00-35,15		

Keterangan: Untuk data kategorik disajikan dengan jumlah/frekuensi dan persentase sedangkan data numerik disajikan dengan rerata, median, standar deviasi dan *range*.

Terdapat masing-masing 31 (47,7%) dan 34 (52,3%) pasien laki-laki, 24 (53,3%) dan 21 (46,7%) pasien perempuan secara berurutan pada kelompok mortalitas dan *survive*. Terdapat pasien dengan skor APACHE II >25 sebanyak 16 (66,7%) dan 8 (33,3%), pasien dengan skor APACHE <25 sebanyak 39 (45,3%) dan 47 (54,7%) secara berurutan pada kelompok mortalitas dan *survive*. Terdapat IMT pasien dengan *mean*±*Std* sebesar 22,87±5,030 dan 22,91±4,063 secara berurutan pada kelompok mortalitas dan *survive*.

Analisis multivariat dilakukan untuk membandingkan faktor risiko usia, komorbid dan lama penggunaan ventilator terhadap mortalitas pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis. Pada kelompok pasien yang mengalami mortalitas dengan faktor risiko usia >60 tahun lebih banyak dengan jumlah 8 orang (14,5%) daripada yang hidup sebanyak 4 orang (7,3%), sedangkan pasien yang memiliki usia <60 tahun lebih banyak yang hidup yaitu 51 orang (92,7%) daripada yang meninggal, dengan nilai  $p = 0,221$  ( $p < 0,25$ ) yang berarti variabel usia

memenuhi syarat sebagai faktor risiko yang akan dilakukan regresi logistik. Pasien yang memiliki komorbid seperti hipertensi, infeksi paru, diabetes melitus, obesitas, dan stroke mengalami mortalitas lebih banyak sebesar 37 orang (67,3%) dibandingkan yang hidup yaitu 27 orang (49,1%), sedangkan yang tidak mempunyai komorbid memiliki angka hidup yang lebih tinggi sebanyak 28 orang (50,9%), dengan nilai  $p = 0,053$  ( $p < 0,25$ ) yang berarti variabel komorbid memenuhi syarat sebagai faktor risiko yang akan dilakukan regresi logistik. Faktor risiko dengan lama penggunaan ventilator  $>14$  hari lebih banyak mengalami mortalitas sebesar 32 orang (58,2%) dibandingkan dengan yang menggunakan ventilasi mekanik  $<14$

hari, dan kelompok pasien yang hidup lebih banyak menggunakan ventilasi mekanik  $<14$  hari, 36 orang (65,5%) dibandingkan pada kelompok mortalitas. Hasil uji statistik pada faktor risiko lama penggunaan ventilasi mekanik didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai  $p = 0,013$  ( $p < 0,25$ ) yang berarti variabel lama penggunaan ventilasi mekanik memenuhi syarat sebagai faktor risiko yang akan dilakukan regresi logistik.

Dengan demikian faktor-faktor risiko yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis regresi logistik adalah faktor risiko usia, komorbid, dan lama penggunaan mesin ventilasi mekanik yang dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Analisis bivariat perbandingan faktor-faktor risiko terhadap mortalitas

Variabel	Kelompok		Total (n=110)	Nilai P
	Mortalitas (n=55)	Survive (n=55)		
Usia				
>60 tahun	8 (14,5%)	4 (7,3%)	12 (10,9%)	0,221
<60 tahun	47 (85,5%)	51 (92,7%)	98 (89,1%)	
Komorbid				
Ya	37 (67,3%)	27 (49,1%)	64 (58,2%)	0,053
Tidak	18 (32,7%)	28 (50,9%)	46 (41,8%)	
Lama penggunaan Ventilasi mekanik				
>14 hari	32 (58,2%)	19 (34,5%)	51 (46,4%)	0,013**
<14 hari	23 (41,8%)	36 (65,5%)	59 (53,6%)	

Keterangan: Untuk data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternatif uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. \*\*Variabel yang akan dilakukan regresi logistik ditentukan berdasarkan nilai  $p < 0,25$ .

Berdasarkan analisis multivariat regresi logistik yang dilakukan melalui tahapan model awal didapatkan bahwa variabel usia dan komorbid dieliminasi sebagai faktor risiko mortalitas ( $p > 0,25$ ). Sampai dengan model akhir, didapatkan bahwa variabel yang berhubungan dengan mortalitas adalah faktor risiko lamanya penggunaan mesin ventilasi mekanik dengan nilai  $p = 0,015$  ( $p < 0,05$ ); Tabel

3) dengan nilai OR 2,643 yang berarti kemungkinan bahwa pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis dengan penggunaan mesin ventilasi mekanik  $>14$  hari akan mengalami mortalitas sebanyak 2,643 kali dibandingkan pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis dengan lama penggunaan mesin ventilasi mekanik  $<14$  hari.

**Tabel 3.** Analisis multivariat faktor risiko usia, komorbiditas, dan lama penggunaan ventilasi mekanik terhadap mortalitas

Variabel	Kelompok		OR	CI		Nilai P	
	Mortalitas (n=55)	Survive (n=55)		Lower	Upper		
Usia							
>60	14,5%	7,3%	1,527	0,389	5,993	0,544	
<60	85,5%	92,7%					
Komorbid							
Model Awal	Ada	67,3%	49,1%	1,586	0,700	3,594	0,269
	Tidak	32,7%	50,9%				
Lama Penggunaan Ventilator							
	>14	58,2%	34,5%	2,378	1,064	5,316	0,035**
	<14	41,8%	65,5%				
Lama penggunaan ventilator							
Model akhir	>14	58,2%	34,5%	2,643	1,206	5,790	0,015**
	<14	41,8%	65,5%				

Keterangan: Analisis multivariat dengan regresi logistik biner. Variabel bebas yang dimasukkan dalam model regresi logistik adalah variabel bebas yang pada analisis bivariat memiliki nilai  $p < 0,25$ .

Penelitian ini membandingkan komorbid pada pasien SGB yang mendapat terapi plasmaferesis dengan kelompok yang mengalami mortalitas terbanyak mempunyai komorbid infeksi paru (asma, TB paru, pneumonia, PPOK, edema paru, dan tumor paru) sebesar 38,2% sedangkan kelompok yang tidak memiliki komorbid dapat *survive* yaitu sebesar 50,1%; Tabel 4.

Perbandingan komplikasi yang terjadi pada kelompok mortalitas pasien SGB yang menjalani tindakan plasmaferesis dengan faktor risiko lama penggunaan ventilasi mekanik >14 hari didapati bahwa komplikasi sepsis dan pneumonia adalah terbanyak yang mengalami mortalitas yaitu sebanyak 15 orang (41,6%) sedangkan pada kelompok yang *survive*, tidak mengalami komplikasi yaitu sebesar 39 orang (70,1%); Tabel 5.

**Tabel 4.** Perbandingan komorbid pada kelompok mortalitas dan *survive*

Variabel Komorbid	Kelompok	
	Mortalitas N=55	Survive N=55
Hipertensi	8 (14,5%)	10 (18,2%)
DM	4 (7,3%)	4 (7,3%)
Obese	5 (9,1%)	2 (3,6%)
Infeksi Paru	21 (38,2%)	10 (18,2%)
Komorbid Lain	6 (10,1%)	5 (9,1%)
Tidak ada Komorbid	16 (29,1%)	28 (50,1%)

Keterangan: Untuk data kategorik dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternatif uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher*.

**Tabel 5.** Perbandingan komplikasi pada kelompok mortalitas dan *survive* dengan lama penggunaan ventilasi mekanik >14 hari

Variabel Komplikasi	Kelompok	
	Mortalitas N=55	<i>Survive</i> N=55
Sepsis	15 (41,6%)	7 (12,7%)
Pneumonia	15 (41,6%)	11 (20%)
Lainnya	3 (8,3%)	1 (1,8%)
Tidak ada komplikasi	3 (8,3%)	39 (70,1%)

Keterangan: Untuk data kategorik disajikan dengan jumlah/frekuensi dan persentase sedangkan data numerik disajikan dengan rerata, median, standar deviasi dan *range*.

### PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian mortalitas pasien SGB yang menjalani plasmaferesis didominasi oleh perempuan dibandingkan laki-laki dikarenakan latar belakang penyakit SGB adalah penyakit autoimun. Hal ini sejalan dengan penelitian epidemiologi di Finlandia dari tahun 2004 sampai dengan tahun 2014 pada lima rumah sakit universitas Finlandia dan 16 rumah sakit pusat dengan diagnosis utama SGB, tingkat kejadian mortalitas SGB lebih tinggi pada anak perempuan dan remaja perempuan dibandingkan anak laki-laki dan remaja laki-laki dengan usia yang sama pada kedua kelompok.<sup>19</sup> Penyakit autoimun lebih banyak diderita oleh perempuan. Efek hormon estrogen dinilai juga sebagai salah satu mediator penyebab perbedaan autoimun antara laki-laki dan perempuan. Kehamilan memiliki pengaruh dalam terjadinya 41% kasus eksaserbasi dan 29% kasus remisi pada pasien SGB. Gejala SGB akan memberat saat wanita berada pada periode menjelang menstruasi dikarenakan turunnya kadar progesteron dalam tubuh.<sup>20</sup>

Penelitian yang dilakukan di Australia menyatakan mortalitas pasien SGB lebih besar terjadi pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik dan memiliki nilai skoring APACHE yang

tinggi.<sup>21</sup> Suatu penelitian di Bandung ditemukan 2 subjek dengan obesitas dimana IMT 33 kg/m<sup>2</sup> dan 23,4 kg/m<sup>2</sup>, masuk ICU dengan skoring APACHE 27 dan 29 serta memiliki morbiditas HAP dan sepsis, mengalami kematian karena hipotensi berkepanjangan dan *cardiac arrest* saat dilakukan tindakan prosedur plasmaferesis.<sup>16</sup>

Berat badan yang meningkat berhubungan dengan peningkatan kejadian mortalitas. Sebuah penelitian *Kohort* yang menilai hubungan antara IMT dan lingkaran panggul terhadap kejadian SGB menyatakan bahwa terdapat hubungan positif diantara peningkatan keduanya. Peningkatan kadar adiposa dikorelasikan dengan peningkatan risiko terjadinya SGB. Hal ini disebabkan beberapa hal, yaitu IMT yang lebih tinggi dikaitkan dengan konsentrasi plasma yang lebih tinggi terhadap *c-reactive protein* (CRP), interleukin (IL)-6, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , dan leptin sedangkan adiponektin rendah. Simpanan lipid yang berlebihan menyebabkan adiposit visceral mengeluarkan sitokin inflamasi CRP, IL-6, dan TNF- $\alpha$  dalam jumlah yang besar. Faktor inflamasi ini menarik makrofag untuk bermigrasi ke jaringan adiposa, memicu pelepasan sitokin dan inflamasi terkait obesitas termasuk leptin dan adinopektin. Pada tahap awal SGB, sitokin dan adiposit yang

dilepaskan oleh makrofag berkontribusi pada peningkatan permeabilitas sawar darah dan migrasi sel T ke sistem saraf perifer, mengakibatkan demielinasi saraf perifer dan autoantibodi terhadap gangliosida.<sup>21</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa variabel usia tereliminasi sebagai faktor risiko mortalitas pada pasien SGB yang menjalani tindakan plasmaferesis. Suatu penelitian di Amerika pada tahun 2020 membagi pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis dalam kelompok yang muda (< 60 tahun), tua (60-80 tahun), dan geriatri (> 80 tahun), dikatakan tingkat keparahan penyakit dan tingkat kematian pada kelompok usia tersebut juga tidak berbeda secara signifikan antara pasien usia muda, tua dan pasien geriatri, namun pada pasien usia tua dan geriatri yang hidup/*survive* mengalami lebih banyak kecacatan saat dipulangkan. Pada penelitian tersebut juga didapatkan hasil terdapat penurunan kejadian mortalitas pada pasien SGB di atas usia 75 tahun yang disebabkan oleh perbaikan dalam metode diagnostik.<sup>22</sup>

Dari hasil analisis multivariat regresi logistik faktor risiko usia, pada penelitian kami didapati, *odds ratio* (OR) 1,527 dimana jika OR > 1 mempunyai arti bahwa faktor risiko tersebut merupakan faktor risiko terjadinya mortalitas pada pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis, namun secara statistik tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini kemungkinan karena kurang besarnya jumlah subjek sehingga memberikan hasil yang tidak bermakna secara statistik.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa variabel komorbid tereliminasi sebagai faktor risiko mortalitas pada pasien SGB yang menjalani tindakan plasmaferesis

( $p > 0,05$ ). Menurut penelitian di China, lima komorbid utama yang dimiliki pasien SGB yang menjalani plasmaferesis dan mengalami mortalitas, kami temukan pada penelitian ini, dimana pasien SGB yang mengalami mortalitas memiliki komorbid hipertensi sebanyak 8 orang (14,5%), diabetes melitus 4 orang (7,3%), obesitas dengan nilai IMT >30 kg/m<sup>2</sup> 5 orang (9,1%), tidak ada pasien yang memiliki komorbid stroke, komorbid lainnya sebesar 10,1% (6 orang), dan komorbid yang terbanyak adalah infeksi paru (asma, TB paru, pneumonia, PPOK, edema paru, dan tumor paru) sebesar 38,2% (21 orang).

Pasien SGB yang mendapat terapi plasmaferesis dan mengalami kematian, namun tidak memiliki komorbid sebanyak 16 orang (29,1%), ditunjukkan pada Tabel 4.<sup>20</sup> Hal ini kemungkinan karena pasien SGB yang tidak memiliki komorbid tersebut, namun mengalami mortalitas disebabkan karena komplikasi yang terjadi atau karena ventilasi mekanik berkepanjangan selama rawatan di unit rawat intensif RSHS Bandung atau RS Bhayangkara Tingkat II Medan. Sesuai dengan penelitian di Pakistan, bahwa ventilasi mekanik berkepanjangan dan komplikasi yang terjadi akan memperberat kasus SGB yang telah menjalani plasmaferesis dan menyebabkan mortalitas yang tinggi.<sup>23</sup>

Pada penelitian kami ini, dari hasil analisis multivariat regresi logistik untuk faktor risiko komorbid, didapatkan OR 1,586 dimana jika OR > 1 mempunyai arti bahwa faktor risiko terjadinya mortalitas pada pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis, namun secara statistik tetap tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini juga

kemungkinan karena kurang besarnya jumlah subjek sehingga memberikan hasil yang tidak bermakna secara statistik. Penelitian di Taipei, Taiwan menyatakan bahwa insiden TB paru (salah satu komorbid infeksi paru) menyatakan bahwa komorbid TB paru secara signifikan lebih tinggi pada pasien SGB. Hal ini dikarenakan pasien SGB mendapat terapi immunosupresan yang menyebabkan imunitas mereka lebih rentan untuk terpapar infeksi TB paru aktif, dan sebagian besar infeksi TB paru memicu timbulnya serangan eksaserbasi pada kasus SGB yang pada akhirnya meningkatkan kejadian mortalitas pada pasien SGB yang memiliki komorbid TB paru dan mendapat terapi plasmaferesis.<sup>24</sup>

Pada penelitian kami, karena terbatasnya jumlah sampel, hanya 2 pasien SGB yang mendapat terapi plasmaferesis yang memiliki komorbid TB paru, sehingga tidak dapat menggambarkan bahwa komorbid TB paru merupakan faktor risiko yang berperan terhadap kejadian mortalitas. Pada penelitian kami ini, juga didapati bahwa pasien SGB yang memiliki komorbid hipertensi dan diabetes melitus, sudah terkontrol penyakit komorbidnya dengan rutin minum obat hipertensi dan diabetes melitus. Penelitian di Bandung, RSHS periode Januari 2017 sampai dengan Desember 2020 menemukan subjek SGB yang dilakukan plasmaferesis yang mengalami mortalitas memiliki komorbid sebesar 63,2% dan faktor pencetus yang tidak diketahui 78,9% dari seluruh subjek. Tingginya faktor pencetus daripada komorbid yang menyebabkan kematian pada pasien SGB yang dilakukan plasmaferesis, ada kemungkinan bahwa komorbid bukan suatu faktor risiko yang dominan dalam memengaruhi kejadian mortalitas pada

pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis, sama halnya temuan secara statistik pada penelitian kami ini.

Pada penelitian sebelumnya juga dikatakan bahwa ada hubungan positif antara tingginya IMT (komorbid obesitas) dan lingkaran panggung terhadap kejadian mortalitas pasien SGB yang mendapat terapi plasmaferesis, dimana dikorelasikan dengan adanya peningkatan kadar adiposa akan mengeluarkan sitokin inflamasi dalam jumlah yang besar sehingga mengakibatkan demielinasi saraf perifer dan autoantibodi terhadap gangliosida sehingga meningkatkan kejadian mortalitas.<sup>25</sup>

Pada penelitian ini ditemukan bahwa variabel lama penggunaan ventilasi mekanik merupakan faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien SGB yang menjalani tindakan plasmaferesis ( $p < 0,05$ ). Menurut penelitian di Pakistan, frekuensi kebutuhan ventilator berada pada 19% sampai dengan 43% disertai *prolonged* ventilator pada kasus berat SGB. Kebutuhan ventilator dilaporkan sangat tinggi mencapai 81% pada pasien dan memiliki prognosis yang buruk. Kebutuhan ventilator akibat kegagalan respirasi serta penurunan kapasitas paru harus ditangani dengan cepat.<sup>23</sup> Penelitian yang dilakukan di Australia menyatakan bahwa mortalitas pasien SGB lebih besar terjadi pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik dan memiliki nilai skoring APACHE yang lebih tinggi.<sup>26</sup> Pada penelitian Van Den Berg, komplikasi respiratori seperti pneumonia atau dengan komorbid kegagalan napas akibat infeksi paru akan membutuhkan penggunaan ventilasi mekanik yang berkepanjangan dan menjadi penyebab kematian terbesar pada pasien SGB yang

menjalani terapi plasmaferesis, dimana dari 50 orang, 12 orang penderita SGB yang menjalani plasmaferesis meninggal dunia akibat pneumonia dan sepsis.<sup>25,27</sup> Pada penelitian tersebut juga ditemukan sebanyak 8 pasien mengalami pneumonia dan 30 pasien menggunakan mesin ventilator >14 hari dengan rata-rata bergantung ventilasi mekanik >20 hari dan mengalami mortalitas.<sup>27</sup> Sama halnya dengan penelitian kami, bahwa komplikasi sepsis dan pneumonia, sebesar 41,6% merupakan komplikasi terbanyak karena penggunaan ventilasi yang berkepanjangan (> 14 hari) dan komorbid infeksi paru, sebesar 38,2% merupakan komorbid terbanyak sehingga membutuhkan ventilasi yang berkepanjangan dan menjadi penyebab kematian terbesar pada SGB yang menjalani terapi plasmaferesis.

Setelah dianalisis bivariat, maka penelitian ini kami lanjutkan dengan melakukan analisis multivariat untuk mendapatkan hubungan variabel bebas faktor risiko (usia, komorbid, dan lama penggunaan ventilasi mekanik) yang paling dominan memengaruhi kejadian mortalitas, dan didapatkan lamanya penggunaan mesin ventilasi mekanik >14 hari adalah yang paling dominan memengaruhi kejadian kematian pada pasien SGB yang menjalani tindakan plasmaferesis dengan nilai  $p < 0,05$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa secara statistik hanya variabel bebas faktor risiko lamanya menggunakan mesin ventilasi mekanik yang berhubungan kuat dalam memprediksi mortalitas pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis di unit rawat intensif ( $p < 0,05$ ) dengan OR 2,643, walaupun nilai OR usia adalah 1,527 dan OR komorbid 1,586, dimana jika nilai OR > 1 maka berarti faktor risiko usia dan komorbid merupakan faktor

risiko yang berhubungan dengan tingkat mortalitas, namun secara statistik terdapat perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

## KESIMPULAN

Usia dan komorbid tidak berhubungan dengan tingkat mortalitas pasien sindrom *Guillain-Barré* (SGB) yang menjalani terapi plasmaferesis. Faktor risiko lamanya penggunaan mesin ventilasi mekanik >14 hari berhubungan dengan tingginya kejadian mortalitas/kematian pada pasien SGB yang menjalani terapi plasmaferesis baik di RSHS Bandung maupun di RS Bhayangkara Tingkat II Medan. Mortalitas pada jenis kelamin laki-laki sebesar 47,7% dan pada perempuan 53,3%. Mortalitas pasien yang memiliki nilai APACHE >25 sebesar 66,7% dan nilai APACHE <25 sebesar 45,3%. Pasien yang mengalami mortalitas memiliki IMT dengan rata-rata sebesar  $22,87 \pm 5,030$  (indeks massa tubuh normal).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Esposito S, Longo MR. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16: 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.022>
2. Wijdicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017;92: 467–479 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.002>
3. Berg B Van Den, Bunschoten C, Doorn PA Van. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Am Acad Neurol* 2013; 1650–1654 <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182904fcc>

4. Nguyen TP, Taylor. RS. Guillain Barre Syndrome. StatPearls- NCBI Bookshelf, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532254/> (2022, accessed 4 September 2022)
5. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S., Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021; 397: 1214–1228 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00517-1)
6. Shang P, Feng J, Wu W, Zhang HL. Intensive Care and Treatment of Severe Guillain–Barré Syndrome. *Front Pharmacol* 2021; 12: 1–17 <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.608130>
7. Wen P, Wang L, Liu H, Gong L, Ji H, Wu H, et al. Risk factors for the severity of Guillain-Barré syndrome and predictors of short-term prognosis of severe Guillain-Barré syndrome. *Sci Rep* 2021; 11: 1–9 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91132-3>
8. Liou LS, Chung CH, Wu YT, Tsao CH, Wu YF, Chien WC, et al. Epidemiology and prognostic factors of inpatient mortality of Guillain-Barré syndrome: A nationwide population study over 14 years in Asian country. *J Neurol Sci* 2016; 369: 159–164 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.014>
9. Ishaque T, Islam MB, Ara G, Endtz HP, Mohamad QD, Jacobs BC, et al. High mortality from Guillain-Barré syndrome in Bangladesh. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 121–126 <https://doi.org/10.1111/jns.12215>
10. Hosseininezhad M, Khatami SS, Saadat S, Asghari M, Choshal HG, Marvasti AH, et al. Ten years evaluation of epidemiology- and mortality-related factors in adults and children with Guillain-Barré syndrome in the north of Iran. *Neurol Sci* 2022; 43: 1929–1938 <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05562-y>
11. Roman-Filip C, Catană MG, Bereanu A, Lăzăroae A, Gligor F, Sava M. Therapeutic Plasma Exchange and Double Filtration Plasmapheresis in Severe Neuroimmune Disorders. *Acta Clin Croat* 2019; 58: 621–626 <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.04.08>
12. Calca R, Gaspar A, Santos A, Aufico A, Freitas P, Coelho S. Therapeutic plasma exchange in patients in a Portuguese ICU. *Port J Nephrol Hypertens.* 2020;34(1):21-5 <https://doi.org/10.32932/pjnh.2020.04.058>
13. Brunetta Gavranic B, Bašić-Jukić N, Premužić V, Kes P. Membrane therapeutic plasma exchange with and without heparin anticoagulation. *J Clin Apher* 2017; 32: 479–485 <https://doi.org/10.1002/jca.21544>
14. Ruiz DD, San Miguel FF, González de Molina FJ, Úbeda- Iglesias A, Pérez AN, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva.*2017;41(3):174–87 <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.10.005>
15. Lemaire A, Parquet N, Galicier L, Boutboul D, Bertinchamp R, Malphettes M, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications. *J Clin Apher.* 2017;32(6):405–12 <https://doi.org/10.1002/jca.21529>
16. Maskoen, T. T., Inggriani, A. A., & Erlangga, M. E. Characteristics of Therapeutic Plasma Exchange Procedures in Patients with

- Myasthenia Gravis and Guillain Barre Syndrome and their Outcomes during Hospitalization in General Intensive Care Unit Hasan Sadikin General Hospital Bandung in January 2017 to December 2020. *Journal of Health and Medical Sciences*, 2022;4, 45-54. doi: 10.31014/aior.1994.05.04.245
17. Sharma, G., Sood, S. and Sharma, S. Seasonal, Age & Gender Variation of Guillain Barre Syndrome in a Tertiary Referral Center in India. *Neuroscience and Medicine*, 2013;4, 23-28. doi: 10.4236/nm.2013.41004
  18. Netto AB, Taly AB, Kulkarni GB, Rao UG, Rao S. Mortality in mechanically ventilated patients of Guillain Barré Syndrome. 2011; 14: 2–6 <https://doi.org/10.4103/0972-2327.91942>
  19. Sipilä, J. O. T., Soilu-Hänninen, M., Ruuskanen, J. O., Rautava, P., & Kytö, V. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Finland 2004-2014. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, 2017;22(4), 440–445. <https://doi.org/10.1111/jns.12239>
  20. Pei Zheng, De-Cai Tian, Yuwen Xiu, Yongjun Wang, Fu-Dong Shi. Incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS) in China: A national population-based study, *The Lancet Regional Health-Western Pacific*. Volume18. 2022. ISSN 2666/6065. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100302>
  21. Winer JB. An update in Gullian-Barre syndrome. *Autoimmune Dis*. 2014;1-6 <https://doi.org/10.1155/2014/793024>
  22. Hagen, K. M., & Ousman, S. S. The Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome and the Potential Role of an Aging Immune System. *Frontiers in aging neuroscience*, 2021;12, 613628. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.613628>
  23. Siddiqui S, Khan F. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an Intensive Care Unit. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2011; 21(1), 4-8 [https://doi.org/10.1378/chest.130.4\\_meetingabstracts.222s-c](https://doi.org/10.1378/chest.130.4_meetingabstracts.222s-c)
  24. Ou SM, Liu CJ, Chang YS, Hu YW, Chao PW, Chen TJ, et al Tuberculosis in Guillain-Barré Syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):79–84 <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0260>
  25. Stojanov A, Berisavac I, Bozovic I, Arsenijevic M, Rajic SL, Petrovic M. et al. Incidence and mortality rates of Guillain-Barré syndrome in Serbia. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;1–6 <https://doi.org/10.1111/jns.12412>
  26. Portugal Rodríguez E, Berrazueta Sánchez de Vega A, Vara Arlanzón R, Martínez Barrio E, Del Valle Ortiz M, Fernández Ratero J, et al. Predisposing factors, neurological complications and sequels of guillain barre syndrome at discharge: experience in an ICU of a third level hospital. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(1):1–2 <https://doi.org/10.1186/2197-425x-3-s1-a993>
  27. Van den berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2013;80(18):1650-1654. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182904fcc