

## UJI DIAGNOSTIK ICE PACK TEST DAN REPETITIVE NERVE STIMULATION SERTA KOMBINASINYA PADA MYASTHENIA GRAVIS

### MYASTHENIA GRAVIS DIAGNOSTIC TEST: ICE PACK TEST, REPETITIVE NERVE STIMULATION, AND COMBINATION

Winnugroho Wiratman\*, Bazzar Ari Mighra\*, Fitri Octaviana\*, Astri Budikayanti\*, Luh Ari Indrawati\*, Triana Ayuningtyas\*, Ahmad Yanuar Safri\*, Manfaluthy Hakim\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Diagnosis of myasthenia gravis (MG) is based on clinical symptoms, physical examination and supporting examination; so far, no examination has become the primary standard in the enforcement of MG. Supporting examinations that are fast, non-invasive and easy to do are ice pack test (IPT) and repetitive nerve stimulation (RNS).

**Aims:** To find the sensitivity and specificity of the IPT, RNS examination, and the combination of both in enforcing the diagnosis of MG.

**Methods:** This study was conducted with a cross-sectional design using primary data and medical records of suspicious MG patients with ptosis in Cipto Mangunkusumo General Hospital between July-November 2019.

**Results:** Of the 38 subjects with ptosis, 35 subjects were confirmed MG with positive SF-EMG/AChR antibodies/response therapy. The ice pack test was positive in 29 subjects (76.3 %). The diagnostic test results of the ice pack test have sensitivity 80%, Specificity 66.67%, area under the curve (AUC) value of 73.3%; the RNS has a sensitivity of 60%, specificity 100%, AUC value 80%; while the combination test has sensitivity 94.28%, specificity 66.67% and AUC value 80.5%.

**Discussion:** The combination of IPT and RNS has good diagnostic value so it can be used as a supporting examination to the diagnosis of MG.

**Keywords:** diagnostic test; ice pack test; myasthenia gravis; ptosis; RNS

#### ABSTRAK

**Pendahuluan :** Penegakan miastenia gravis (MG) didasarkan pada gejala klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, sampai saat ini belum ada pemeriksaan yang menjadi standar utama dalam penegakan MG. Pemeriksaan dalam penegakan MG yang hasilnya cepat, tidak invasif dan mudah dilakukan serta biayanya murah yaitu *ice pack test* (IPT) dan *repetitive nerve stimulation* (RNS).

**Tujuan:** Mengetahui sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan IPT, RNS serta kombinasi keduanya dalam menegakkan diagnosis MG.

**Metode:** Disain penelitian potong lintang menggunakan data primer dan rekam medis pasien yang dicurigai MG dengan ptosis di Poliklinik Saraf, Instalasi Gawat Darurat (IGD), dan Ruang Rawat Inap di RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) sejak Juli 2019 – November 2019.

**Hasil:** Dari 38 subjek penelitian dengan ptosis, didapatkan 35 subjek terkonfirmasi MG (SF-EMG/Achr antibodi/respon terapi). Hasil ice pack test positif pada 29 subjek (76,3%). Hasil uji diagnostik pemeriksaan ice pack test diperoleh sensitivitas 80%, spesifisitas 66,67%, nilai *area under the curve* (AUC) 73,3%; Hasil uji diagnostik pemeriksaan RNS diperoleh sensitivitas 60%, spesifisitas 100%, nilai AUC 80%. Sedangkan uji diagnostik kombinasi pemeriksaan diperoleh sensitivitas 94,28%, spesifisitas 66,67%, nilai AUC 80,5%.

**Diskusi:** Kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS memiliki nilai diagnostik yang baik, sehingga dapat digunakan sebagai pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis MG di RSUPN Cipto Mangunkusumo

**Kata Kunci:** *ice pack test*; miastenia gravis; ptosis; RNS; uji diagnostik

\*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia / RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta. **Korespondensi:** winnugroho@ui.ac.id

#### PENDAHULUAN

Miastenia gravis merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh adanya autoantibodi pada membran pascasinaps *neuromuscular junction* sel saraf, sebagian besar merupakan autoantibodi

terhadap reseptor asetilkolin.<sup>1-3</sup> Gejala yang timbul berupa kelemahan otot yang dapat bersifat general maupun lokal, fluktuatif pada otot-otot ekstraokular, bulbar, otot-otot pernapasan, aksial dan ekstremitas. Kelemahan yang terjadi pada pasien MG akan

memburuk saat beraktivitas dan akan membaik setelah beristirahat.<sup>4</sup>

Saat ini pemeriksaan MG didasarkan pada kombinasi gejala klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, karena sampai saat ini belum ada pemeriksaan yang menjadi standar utama dalam penegakan MG. Beberapa pemeriksaan yang sering dilakukan untuk menunjang diagnosis di antaranya adalah pemeriksaan antibodi reseptor asetilkolin (antiAChR), pemeriksaan *ice pack test*, serta pemeriksaan elektrodagnostik yaitu *repetitive nerve stimulation* (RNS) dan *single-fiber electromyography* (SF-EMG). Pemeriksaan ini cukup beragam dalam hal kemudahan, akurasi, invasif, biaya, dan waktu dalam memperoleh hasil uji pemeriksaan. Pemeriksaan neurofisiologi seperti *repetitive nerve stimulation* (RNS) dan *single-fiber electromyography* (SF-EMG) paling sering dilakukan. Walaupun, pemeriksaan elektrofisiologi SF-EMG merupakan pemeriksaan yang cukup sensitif dalam menilai adanya gangguan transmisi pada *neuromuscular junction*. Pemeriksaan RNS memiliki spesifisitas yang tinggi yaitu 91% untuk MG tipe okular dan 97% untuk MG tipe general,<sup>5</sup> dan hasil pemeriksaan cepat diketahui, namun memiliki tingkat sensitivitas yang bervariasi bergantung dari teknik pemeriksaan. Untuk MG tipe general memiliki sensitivitas antara 50-100%, sedangkan tipe okuler sekitar 10-20%.<sup>6</sup>

Salah satu pemeriksaan dalam penegakan diagnosis MG yang hasilnya cepat, tidak invasif dan mudah dilakukan serta biayanya murah ialah *ice pack test* (IPT).<sup>7</sup> Suhu yang lebih dingin dikatakan menghambat kerja aktivitas enzim asetilcholinesterase sehingga mengakibatkan penurunan penghancuran asetilkolin yang dilepaskan di *neuromuscular junction*, karena hal tersebut maka asetilkolin yang tidak dihancurkan meningkatkan transmisi NMJ.<sup>8</sup>

Pemeriksaan IPT ini hanya dapat dilakukan pada pasien MG yang mengalami gejala ptosis. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi, yaitu sensitivitas 94% dan spesifisitas 97% untuk MG tipe okular. Sedangkan pada tipe general memiliki sensitivitas 82% dan

spesifisitas 96%.<sup>7</sup> Berdasarkan pedoman diagnostik tahun 2014 di Jepang, pemeriksaan IPT merupakan pemeriksaan yang digunakan sebagai salah satu kriteria diagnostik MG.<sup>9</sup> Namun penelitian mengenai IPT di Indonesia jarang dilakukan.

## TUJUAN

Tujuan dari penelitian ini ingin mengetahui sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan IPT RNS serta kombinasi pemeriksaan keduanya dalam menegakkan diagnosis MG.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang (*cross sectional*). Setiap pasien yang datang ke Poliklinik Neurologi, Saraf, Instalasi Gawat Darurat (IGD), dan Ruang Rawat Inap di RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) selama bulan Juli 2019 hingga November 2019 dimasukkan dalam penelitian ini. Kriteria inklusi adalah pasien yang dicurigai MG dengan gejala ptosis berusia  $\geq 18$  tahun. Pasien dieklusi apabila tidak menyelesaikan prosedur penelitian yang ditentukan dan terdapat jaringan sikatrik pada kelopak mata atas.

Pasien dilakukan pemeriksaan IPT, RNS, dan salah satu atau kedua pemeriksaan berikut; SF-EMG dan antibodi AChR. Diagnosis MG – baku emas pada penelitian ini – ditegakkan apabila pemeriksaan SF-EMG atau antibodi AChR atau respon terapi positif (perbaikan MG Composite Score  $\geq 2$  dari *baseline*). Jarak pemeriksaan antara tes uji dan baku emas adalah maksimal 1 minggu. Tes uji dan tes baku emas dilakukan secara independen. Tes uji dilakukan oleh BM, uji baku emas berupa SF-EMG dilakukan oleh ahli neurofisiologi klinik (MH, FO, dan AY), sedangkan respon terapi positif oleh WW dan LI secara *blind* (tidak mengetahui hasil pemeriksaan IPT dan RNS) pada m. levator palpebra sesuai kepastakaan.<sup>10</sup>

Pemeriksaan IPT dilakukan dengan cara mengukur jarak celah interpalpebra secara vertikal di kedua mata, pada area ditengah dari pupil mata menggunakan penggaris millimeter. Setelah dicatat dilakukan kompres es yang terbungkus kain untuk mencegah cedera pada kedua mata selama 2–5 menit. Lalu dilakukan pengukuran dalam 10 detik setelah es

dilepaskan. Perubahan celah interpalpebra  $\geq 2$  mm dikatakan hasil tes positif.

Pemeriksaan RNS dilakukan pada *M. Orbicularis oculi*, *M. Trapezius* dan *M. Abductor digiti minimi* sisi yang lebih lemah. RNS dinyatakan positif (terdapat kelainan) jika terdapat *decrement compound muscle action potential* (CMAP) keempat dibanding pertama  $>10\%$ .<sup>11</sup> Pengumpulan data dilakukan secara manual melalui wawancara, data rekam medis dan hasil pemeriksaan. Data penelitian dicatat dalam formulir penelitian. Data numerik disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku. Data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Analisis data menggunakan program SPSS versi 20.0.

Analisis uji diagnostik menggunakan tabel 2x2 untuk mendapatkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan *likelihood ratio* (rasio kemungkinan). Kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia nomor KET-365/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019. Semua data dan hasil pemeriksaan dijaga kerahasiaannya.

## HASIL

Telah dilakukan penelitian terhadap 55 pasien yang dicurigai MG dengan ptosis di Poliklinik Saraf dan Ruang Rawat Inap RSCM pada bulan Juli sampai dengan November 2019. Terdapat 17 pasien yang tidak menyelesaikan penelitian karena tidak datang untuk kontrol kembali ke RSCM dan tidak dapat dihubungi. Dari 38 subjek yang dapat mengikuti penelitian sampai dengan selesai, sebanyak 31 pasien bersedia untuk dilakukan keseluruhan tindakan diagnostik yaitu pemeriksaan IPT, RNS, SF-EMG, pemeriksaan AntiAChR, dan evaluasi respon terapi setelah konsumsi *pyridostigmine bromide*.

Pada Tabel 1 tampak karakteristik demografis subjek penelitian dengan rerata usia 49,03 tahun dan sebagian besar subjek penelitian memiliki jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 71,05%. Dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan baku emas yang dilakukan, terdapat 35 pasien dengan diagnosis MG. Dari 35 pasien MG tersebut didapatkan sebesar 54,29% MG tipe okular dan 45,71% MG tipe general.

**Tabel 1. Karakteristik Demografis Subjek Penelitian (n=55)**

Variabel	n (%)
<b>Usia (tahun), Rerata <math>\pm</math> SD</b>	49,03 $\pm$ 15,291
<b>Jenis Kelamin</b>	
• Laki-laki	11 (28,95)
• Perempuan	27 (71,05)
<b>Diagnosis MG</b>	
• MG positif	35 (92,11)
• MG negatif	3 (7,89)
<b>Usia Mulai Munculnya Gejala</b>	
• $<50$ tahun	18 (51,43)
• $\geq 50$ tahun	17 (48,57)
<b>Tipe MG</b>	
• Okular	19 (54,29)
• General	16 (45,71)

MG: miastenia gravis; SD: standar deviasi

Pemeriksaan IPT pada 38 subjek penelitian menghasilkan 29 hasil positif ( $\geq 2$  mm) dengan perubahan celah interpalpebra maksimal didapatkan 4 mm, dengan rerata untuk hasil positif yaitu  $2,93 \pm 0,70$  mm.

Tabel 2 menunjukkan hasil uji diagnostik pemeriksaan IPT atau RNS. Nilai sensitivitas pemeriksaan IPT adalah sebesar 80% dan nilai spesifisitasnya adalah sebesar 66,67%, sedangkan untuk nilai duga positif (NDP) adalah sebesar 96,55% dan nilai duga negatif (NDN) adalah sebesar 22,22%. Selain itu dilakukan penghitungan nilai *likelihood ratio* atau rasio kemungkinan (RK), didapatkan nilai RK positif sebesar 2,42 dan nilai RK negatif sebesar 0,29. Pada kurva *receiver operator curve* (kurva ROC) didapatkan nilai *area under the curve* (AUC) sebesar 0,733.

Pada tabel ini juga menunjukkan hasil uji diagnostik pemeriksaan RNS. Nilai sensitivitas pemeriksaan RNS adalah sebesar 60% dan nilai spesifisitasnya adalah sebesar 100%, sedangkan untuk nilai duga positif (NDP) adalah sebesar 100% dan nilai duga negatif (NDN) adalah sebesar 17,65%. Sedangkan untuk nilai RK positif didapatkan hasil tak terhingga dan nilai RK negatif sebesar 0,4. Pada kurva ROC didapatkan nilai AUC sebesar 0,800.

Tabel 3 menunjukkan hasil uji diagnostik kombinasi kedua pemeriksaan IPT dan RNS. Nilai

**Tabel 2. Tabel Uji Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan IPT atau RNS**

	Diagnosis MG			p
	Positif	Negatif	Total	
<b>IPT</b>				
• Positif	28	1	29	0,134*
• Negatif	7	2	9	
<b>Total</b>	35	3	38	
<b>RNS</b>				
• Positif	21	0	21	0,081*
• Negatif	14	3	17	
<b>Total</b>	35	3	38	

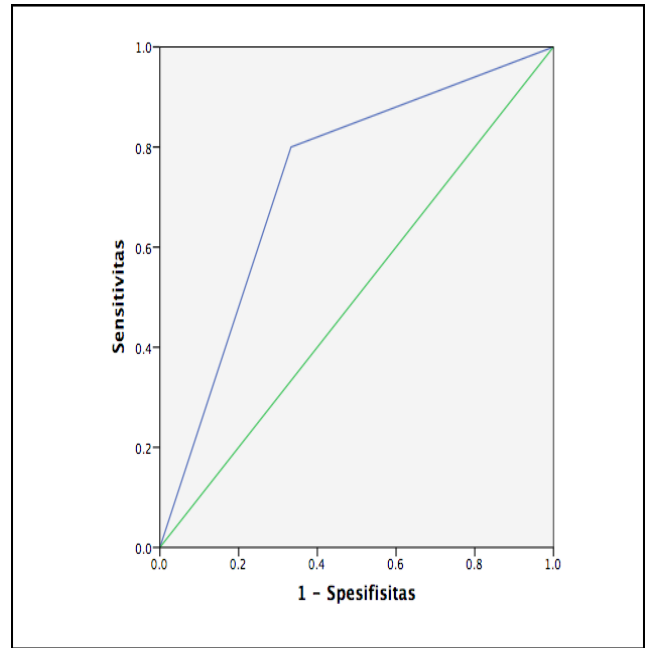
\*Uji Fisher's exact; MG: miastenia gravis; RNS: repetitive nerve stimulation; IPT: ice pack test

sensitivitas kombinasi kedua pemeriksaan tersebut sebesar 94,28% dan nilai spesifisitas sebesar 66,67%. Tampak nilai sensitivitas kombinasi kedua pemeriksaan meningkat dibandingkan pada pemeriksaan tunggal. Untuk NDP didapatkan sebesar 97,06% dan NDN sebesar 50%. Sedangkan untuk nilai RK positif didapatkan sebesar 2,76 dan nilai RK negatif sebesar 0,09. Pada kurva ROC kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS didapatkan nilai AUC sebesar 0,805.

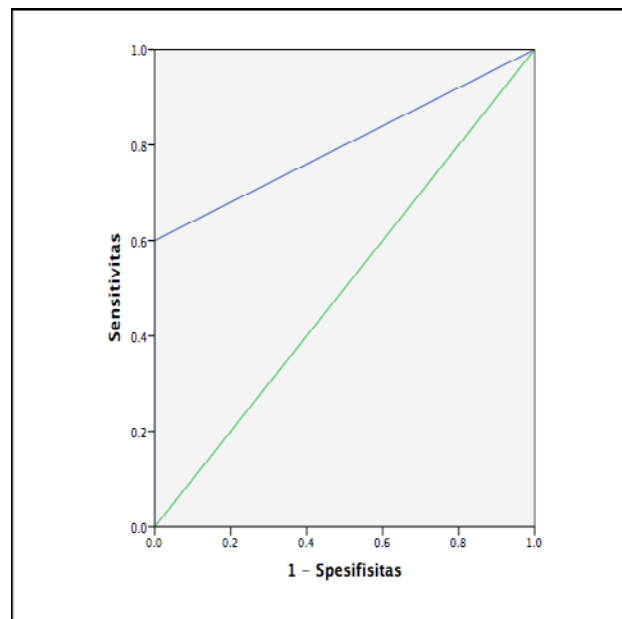
**PEMBAHASAN**

Penelitian dilakukan pada 38 subjek yang dicurigai MG dengan ptosis dan bersedia mengikuti prosedur penelitian. Dari gambaran demografis didapatkan hasil sebagian besar perempuan yaitu 27 subjek (71,05%) sedangkan laki-laki 11 subjek (28,95%). Dari pemeriksaan, 35 subjek terbukti MG (25 perempuan dan 10 laki-laki). Hasil ini sesuai dengan data epidemiologi maupun data retrospektif bahwa MG lebih banyak terjadi pada perempuan termasuk di Asia, dan dari hasil studi dikatakan HLA-DR3 dan HLA-B8 berhubungan dengan MG onset awal, di mana pada MG tipe ini tiga kali lebih banyak terjadi pada perempuan.<sup>4,16</sup> Penelitian Akan dkk, menunjukkan 40 pasien dengan MG tipe okular dalam durasi penyakit minimal 2 tahun, 15 (31.3%) pasien tetap menjadi MG tipe okular, sedangkan 25 (52.1%) pasien berlanjut menjadi MG generalisata.<sup>12</sup>

Berdasarkan usia mulai munculnya gejala MG, didapatkan hasil untuk onset awal (<50 tahun)



Gambar 1. Kurva Receiver Operator Curve pemeriksaan Ice Pack Test



Gambar 2. Kurva Receiver Operator Curve Pemeriksaan Repetitive Nerve Stimulation

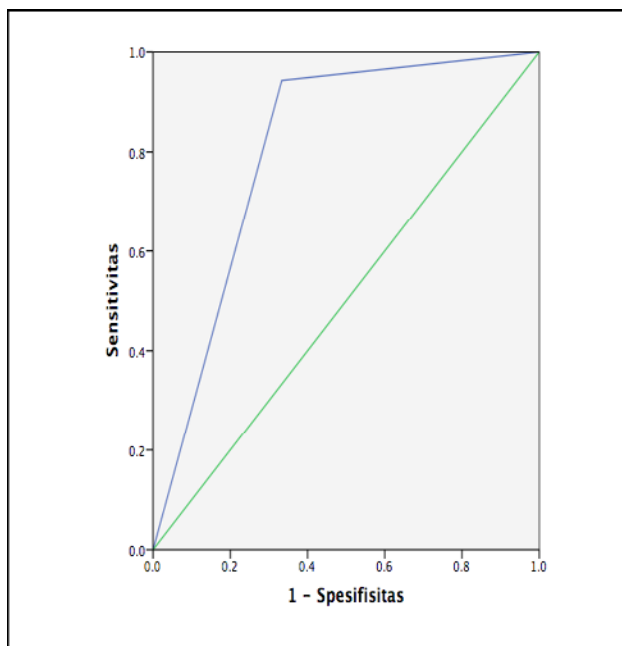
sebesar 18 subjek (51,43%) dan untuk onset lanjut (≥50 tahun) sebesar 17 subjek (48,57%). Studi oleh Barber,dkk. menyatakan hampir setengah pasien MG terdiagnosis setelah usia di atas 50 tahun dan lebih banyak terjadi pada late onset, namun alasan ini belum jelas diketahui.<sup>13</sup>

Dari 38 subjek penelitian yang dilakukan pemeriksaan IPT, didapatkan 29 subjek yang

Tabel 3. Tabel Uji Sensitivitas dan Spesifisitas Kombinasi *Ice Pack Test* dan *Repetitive Nerve Stimulation*

Positif	Diagnosis MG		Total	p	
	Negatif				
<b>Kombinasi IPT &amp; RNS</b>	Positif	33	1	34	0,025*
	Negatif	2	2	4	
<b>Total</b>		35	3	38	

\*Uji Fisher's exact; MG: miastenia gravis; RNS: *repetitive nerve stimulation*; IPT: *ice pack test*



Gambar 3. Kurva *Receiver Operator Curv* kombinasi pemeriksaan *Ice Pack Test* dan *Repetitive Nerve Stimulation*

MG memiliki hasil tes positif (12%), sedangkan studi oleh Giannoccaro, dkk. dari 155 pasien yang dibagi menjadi 102 pasien dengan miastenia gravis tipe okular dan 53 pasien dengan diagnosis lain.<sup>15</sup> Didapatkan hasil sensitivitas IPT 86%, spesifisitas 79%. Sedangkan untuk sensitivitas SF-EMG 94%, spesifisitas 79%. Kombinasi dari ice pack test dan SF-EMG yang hanya menggunakan satu nilai positif dari alat uji, meningkatkan sensitivitas menjadi 98% dan spesifisitas 66%. Dimana menggunakan nilai positif dari kedua alat uji, membuat nilai sensitivitas 82% dan spesifisitas 92%.<sup>17</sup>

Pasien dengan hasil positif palsu pada pemeriksaan IPT ini antara lain disebabkan karena ptosis yang terjadi akibat trauma, Sindrom Miller-Fisher, pemfigus, atau sikatrik pada kelopak mata, dan beberapa tidak diketahui.<sup>8</sup> Hasil positif palsu memiliki persentase yang besar karena jumlah pasien

bukan MG yang memiliki ptosis dan masuk dalam penelitian ini hanya tiga subjek, sehingga jumlah sampel jauh lebih sedikit dibandingkan penelitian lainnya.

Pada 35 subjek MG, didapatkan hasil IPT negatif pada tujuh subjek (20%). Berbeda dari studi Natarajan, dkk. yang mendapatkan dua subjek (4%) hasil IPT negatif dari 50 pasien MG. Studi Fakiri, dkk. dengan sampel yang lebih sedikit, didapatkan satu pasien dengan hasil negatif IPT dari 12 pasien MG (8,3%). Beberapa literatur menyebutkan bahwa aktivitas enzim *acetylcholine esterase* akan menurun dalam hidrolisis asetilkolin dibawah suhu 28°C sehingga ptosis pada pasien mengalami perbaikan, namun apabila suhu di bawah 22°C akan menyebabkan pengurangan kekuatan kontraksi otot dan menciptakan potensi negatif palsu.<sup>20</sup> Pada penelitian ini, tidak dilakukan pengukuran suhu *ice gel pack* yang dipakai untuk melakukan kompres kelopak mata serta lapisan pelindung berupa kassa, hal tersebut bisa saja mempengaruhi hasil apabila suhu yang dihasilkan terlalu rendah atau tidak optimal.

Pemeriksaan RNS pada penelitian ini dilakukan pada tiga otot, yaitu *M.Orbicularis oculi*, *M.Trapezius* dan *M.Abductor digiti minimi*. Hasil pemeriksaan dari tiga pasien bukan MG, tidak didapatkan hasil positif dengan pemeriksaan RNS. Studi oleh Bou Ali dkk,<sup>10</sup> pada 23 pasien bukan MG dan dilakukan RNS pada 12 otot, tidak didapatkan hasil RNS positif pada semua pasien. Studi oleh Sirin, dkk. yang melakukan penelitian pada 30 subjek, terdapat 77% RNS yang abnormal pada pasien yang baru terdiagnosis MG, lebih rendah dari SF-EMG (93%), tapi lebih besar dari antibodi yang positif (73,3%).<sup>18</sup> Pemeriksaan RNS memberikan hasil positif apabila terjadi *decrement* 10% pada amplitudo dari gelombang

*intravolley* keempat atau kelima selama distimulasi pada 2-5 Hz, dan menurut *American Association of Electrodiagnostic Medicine* hasil tersebut dikatakan valid untuk diagnosis MG.<sup>19</sup>

Setelah dilakukan pemeriksaan RNS pada 35 subjek dengan MG, didapatkan hasil negatif pada 14 subjek (40%). Studi oleh Bou Ali, dkk. didapatkan 4 subjek (18%) dengan hasil negatif dari 22 pasien MG.<sup>10</sup> Studi oleh Maarika, dkk. didapatkan 14 subjek (34,1%) dengan hasil negatif pemeriksaan RNS dari 41 pasien MG.<sup>21</sup> Dari penelitian-penelitian di atas memang banyak hal yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan RNS pada pasien MG sehingga hasilnya bisa menjadi negatif, beberapa di antaranya adalah pemilihan saraf pada otot yang dipilih, immobilisasi, suhu dan jumlah otot yang diperiksa.<sup>10,22</sup>

Setelah dilakukan uji sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan IPT dalam mendeteksi MG, didapatkan sensitivitas sebesar 80%. Sensitivitas memperlihatkan kemampuan alat diagnostik untuk mendeteksi suatu penyakit, hal ini berarti bahwa pemeriksaan IPT dapat mendeteksi 80% pasien MG (positif benar). Nilai spesifisitas pemeriksaan IPT pada MG didapatkan sebesar 66,67%. Nilai spesifisitas menunjukkan kemampuan alat diagnostik untuk menentukan bahwa subyek tidak sakit, yang berarti bahwa pemeriksaan *ice pack test* negatif dapat menyingkirkan 66,67% pasien dengan bukan MG apabila memang benar bukan MG (negatif benar).

Nilai duga positif yang didapatkan adalah 96,55% yang berarti apabila hasil *ice pack test* positif, kemungkinan 96,55% pasien benar menderita MG. Hasil NDN yang didapatkan adalah 22,22% yang berarti apabila hasil pemeriksaan negatif kemungkinan pasien benar-benar tidak menderita MG adalah 22,22%. Hasil nilai duga ini sangat dipengaruhi prevalensi penyakit di tempat penelitian, dalam penelitian ini prevalensi MG adalah 92,11%. Sehingga dari hasil tersebut, dengan asumsi sensitivitas 80% dan spesifisitas 66,67%, nilai duga dapat diterapkan pada RS dengan angka prevalensi MG yang tinggi (RS rujukan), dan hasil akan berbeda apabila diterapkan di RS dengan prevalensi MG rendah (RS tipe C dan D). Hasil yang tidak bermakna

pada uji diagnostik ini (nilai  $p=0,134$ ) didapatkan karena subjek penelitian cenderung homogen dengan prevalensi MG sangat tinggi (92,11%), sehingga hasil penelitian pada pemeriksaan IPT ini dapat diterapkan di RS rujukan yang mempunyai prevalensi MG yang tinggi, dan dapat berbeda apabila diterapkan di RS primer.

Nilai *likelihood ratio* atau Rasio Kemungkinan (RK) bervariasi antara 0 sampai tak terhingga. Hasil uji diagnostik bernilai positif kuat apabila RK jauh lebih besar dari 1, hasil uji diagnostik bernilai negatif kuat apabila nilai RK mendekati 0, dan hasil uji diagnostik bernilai sedang apabila nilai RK mendekati 1. Pada umumnya nilai RK positif di atas 10 dan nilai RK negatif di bawah 0,1 dianggap memiliki nilai diagnostik yang baik. Nilai RK pada pemeriksaan IPT didapatkan untuk RK positif sebesar 2,42 serta untuk RK negatif sebesar 0,29. Pada penelitian ini, nilai RK positif menjauhi angka satu (2,42) dan hasil RK negatif mendekati angka 0, sehingga pemeriksaan IPT memiliki nilai diagnostik yang cukup baik.

Nilai AUC yang diperoleh dengan menggunakan kurva ROC untuk IPT adalah sebesar 0,733. Artinya apabila pemeriksaan IPT dilakukan pada 100 pasien, maka pemeriksaan tersebut akan memberikan kesimpulan yang benar pada sekitar 73 pasien. Nilai AUC 0,733 pada kurva dapat dilihat berada di atas garis diagonal 0,5 dan mendekati nilai 1. Secara statistik nilai AUC tersebut berdasarkan kekuatan nilai diagnostik memiliki interpretasi sedang (yaitu nilai  $AUC > 70\%$  s.d.  $80\%$ ).

Setelah dilakukan uji sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan RNS dalam mendeteksi MG, didapatkan sensitivitas sebesar 60%. Hal ini berarti bahwa pemeriksaan RNS dapat mendeteksi 60% pasien MG (positif benar). Nilai spesifisitas pemeriksaan RNS pada MG didapatkan 100%, yang berarti bahwa pemeriksaan RNS dapat menyingkirkan pasien dengan hasil MG negatif sebesar 100% bila memang benar bukan pasien MG (negatif benar). Hasil NDP yang didapatkan adalah 100%, yang berarti bahwa apabila hasil pemeriksaan RNS positif, kemungkinan 100% pasien benar menderita MG. Hasil NDN yang didapatkan adalah 17,65%, yang berarti apabila hasil

pemeriksaan negatif kemungkinan pasien benar tidak menderita MG adalah 17,65%. Berdasarkan hasil uji diagnostik pemeriksaan RNS di atas, didapatkan hasil yang sangat ideal apabila digunakan untuk menyingkirkan pasien bukan MG, namun secara statistik tidak bermakna (nilai  $p=0,081$ ). Hasil ini kemungkinan karena pasien dengan hasil MG negatif hanya 3 subjek (7,89 %), sehingga diperlukan subjek penelitian yang lebih besar.

Nilai RK pemeriksaan RNS didapatkan untuk RK positif adalah tak terhitung, dan untuk RK negatif sebesar 0,4. Nilai RK positif ini menjauhi angka satu sehingga kemungkinan positif menderita MG adalah ideal dengan pemeriksaan RNS. Nilai AUC yang diperoleh dengan menggunakan kurva ROC pemeriksaan RNS adalah 0,8, yang berarti apabila pemeriksaan RNS ini digunakan untuk mendeteksi 100 pasien MG, maka didapatkan kesimpulan yang tepat pada sekitar 80 pasien. Secara statistik nilai AUC tersebut berdasarkan kekuatan nilai diagnostik memiliki interpretasi sedang (yaitu nilai AUC > 70% s.d. 80%).

Dari hasil kombinasi pemeriksaan IPT RNS, didapatkan hasil sensitivitas sebesar 94,28%. Hal ini berarti bahwa kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS dapat mendeteksi 94,28% pasien MG (positif benar). Nilai spesifisitas kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS pada MG didapatkan 66,67%, yang berarti bahwa pemeriksaan kombinasi dapat menyingkirkan pasien bukan MG sebesar 66,67% bila memang benar bukan MG (negatif benar). NDP yang didapatkan adalah sebesar 97,06%, yang berarti bahwa apabila hasil kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS positif, kemungkinan sebesar 97,06% pasien benar menderita MG. Hasil NDN yang didapatkan adalah sebesar 50%, yang berarti apabila hasil pemeriksaan negatif kemungkinan pasien benar tidak menderita MG adalah 50%. Berdasarkan hasil tersebut, terlihat bahwa pada kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS, memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan tunggal, dan hasil ini secara statistik bermakna (nilai  $p=0,025$ ).

Nilai RK pada kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS didapatkan untuk RK positif sebesar 2,76,

dan untuk RK negatif sebesar 0,09. Pada umumnya nilai RK positif di atas 1 dan nilai RK negatif di bawah 0,1 dianggap mempunyai nilai diagnostik yang baik. Sehingga kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS memiliki nilai diagnostik yang baik.

Nilai AUC yang diperoleh dengan menggunakan kurva ROC pada kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS adalah 0,805. Makna dari nilai ini adalah apabila kombinasi pemeriksaan IPT dan RNS ini digunakan untuk mendeteksi 100 pasien MG, maka didapatkan kesimpulan yang tepat pada sekitar 81 pasien. Secara statistik nilai AUC tersebut berdasarkan kekuatan nilai diagnostik memiliki interpretasi baik (yaitu nilai AUC > 80% s.d. 90%).

Perbandingan nilai AUC pada kurva ROC gabungan pemeriksaan IPT, RNS dan kombinasi keduanya didapatkan nilai AUC paling baik adalah pada pemeriksaan kombinasi IPT dan RNS.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah salah satu pengujian yaitu serologi hanya bisa dilakukan anti-AChR, sehingga negatif palsu masih mungkin terjadi pada subjek dengan anti-MuSK positif. Keterbatasan lainnya adalah jumlah sampel yang positif dengan uji baku emas sangat tinggi (92,11%) yang menyebabkan sampel cenderung homogen, sehingga hasil penelitian ini hanya dapat diterapkan di RS rujukan yang memiliki prevalensi MG yang tinggi.

## KESIMPULAN

Pemeriksaan IPT memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas sebesar 80% dan 66,67%, sedangkan RNS memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas 60% dan 100% dalam penegakan MG. Kombinasi kedua pemeriksaan tersebut dapat menghasilkan nilai sensitivitas dan spesifisitas 94,28% dan 66,67% dalam menegakkan diagnosis MG.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hakim M, Safri AY, Wiratman W. Miastenia Gravis. In: Aninditha T, Wiratman W, editors. Buku Ajar Neurologi. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2017. p. 741-54.
2. Kaminski HJ, Kusner LL. Myasthenia gravis and related disorders: Springer; 2018.
3. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia

- Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurologic clinics*. 2018;36(2):253-60.
4. Longo DL, Nils E, Gilhus, MD. *N Engl J Med*. 2016;375:2570-81.
  5. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2006;16(7):459-67.
  6. Hakim M, Susanti L, Arimbawa IK, Kurniani N. Miastenia Gravis. In: Hakim M, Gunadharma S, Basuki M, editors. *Pedoman Tatalaksana GBS, CIDP, MG, Imunoterapi*. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2018. p. 41-65.
  7. Park JY, Yang HK, Hwang J-M. Diagnostic value of repeated ice tests in the evaluation of ptosis in myasthenia gravis. *PLoS one*. 2017;12(5):e0177078.
  8. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of myasthenia gravis. *Neurologic clinics*. 2018;36(2):261-74.
  9. Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, Imai T, Motomura M. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1413(1):35-40.
  10. Al-Haidar, M., Benatar, M., & Kaminski, H. J. (2018). Ocular Myasthenia. In *Neurologic Clinics* (Vol. 36, Issue 2, pp. 241–251). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.003>
  11. Bou Ali H, Salort-Campana E, Grapperon AM, Gallard J, Franques J, Sevy A, et al. New strategy for improving the diagnostic sensitivity of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2017;55(4):532-8.
  12. Akan, O., & Baysal-Kirac, L. (2021). Ophthalmologic manifestations in myasthenia gravis: presentation and prognosis. *Acta Neurologica Belgica*, 1, 3. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01556-3>
  13. Barber C. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Nursing Standard* (2014+). 2017;31(43):42.
  14. Yamamoto D, Imai T, Tsuda E, Hozuki T, Yamauchi R, Hisahara S, et al. Effect of local cooling on excitation-contraction coupling in myasthenic muscle: Another mechanism of ice-pack test in myasthenia gravis. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(11):2309-17.
  15. Natarajan B, Saifudheen K, Gafoor VA, Jose J. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. *Neurology India*. 2016;64(6):1169.
  16. Abukhalil F, Mehta B, Saito E, Mehta S, McMurtray A. Gender and ethnicity based differences in clinical and laboratory features of myasthenia gravis. *Autoimmune diseases*. 2015;2015.
  17. Giannoccaro, M. P., Paolucci, M., Zenesini, C., Di Stasi, V., Donadio, V., Avoni, P., & Liguori, R. (2020). Comparison of ice pack test and single-fiber EMG diagnostic accuracy in patients referred for myasthenic ptosis. *Neurology*, 95(13), e1800–e1806. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010619>
  18. Sirin, N. G., Kocasoy Orhan, E., Durmus, H., Deymeer, F., & Baslo, M. B. Repetitive nerve stimulation and jitter measurement with disposable concentric needle electrode in newly diagnosed myasthenia gravis patients. *Neurophysiologie Clinique*, 48(5), 261–267. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.01.003>
  19. Chiou-Tan FY, Tim RW, Gilchrist JM, Weber CF, Wilson JR, Benstead TJ, et al. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle and Nerve*. 2001;24(9):1239-47.
  20. Gupta M. Ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. *Neurology India*. 2016;64(6):1173.
  21. Liik M, Punga AR. Repetitive nerve stimulation often fails to detect abnormal decrement in acute severe generalized Myasthenia Gravis. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(11):3480-4.
  22. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and Neuromuscular Disorders E-Book: Clinical-Electrophysiologic Correlations* (Expert Consult-Online): Elsevier Health Sciences; 2012.23.
- Gupta M. Ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. *Neurology India*. 2016;64(6):1173.