

BAB IV

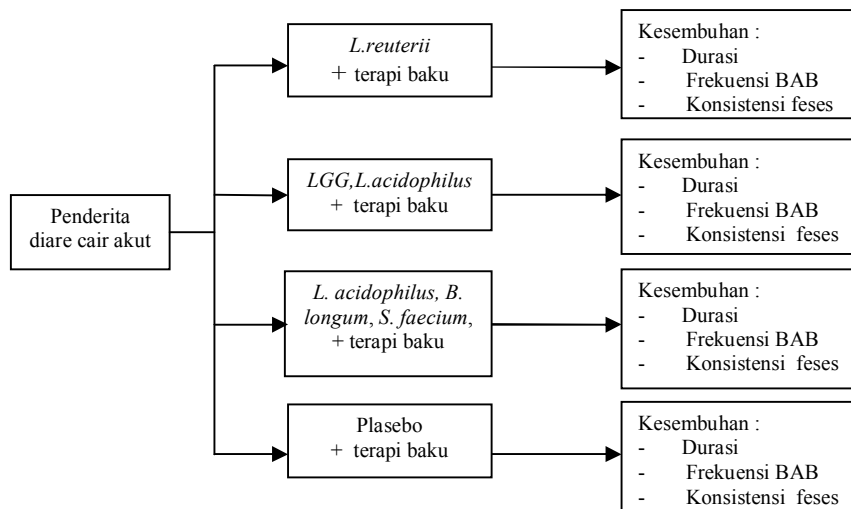
METODE PENELITIAN

4.1. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di ruang perawatan sub bagian gastroenterologi bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / RS. Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian dilakukan bulan Juli 2010 – Februari 2011.

4.2. Rancangan penelitian

Rancangan penelitian ini yaitu uji klinis tersamar buta ganda menggunakan kontrol. Subyek penelitian dikelompokkan menjadi empat, kelompok pertama mendapat perlakuan berupa pemberian suplementasi *L.reuteri*, kelompok kedua mendapat perlakuan berupa pemberian suplementasi *LGG* dan *L.acidophilus*, kelompok ketiga mendapat perlakuan berupa pemberian suplementasi *L.acidophilus*, *B.longum* dan *S.faecium*, kelompok keempat sebagai kontrol mendapat plasebo. Setiap kelompok mendapat terapi baku rehidrasi dan dietetik sesuai prosedur ruangan. Selama perawatan dinilai frekuensi dan durasi diare.



4.3. Populasi dan subyek penelitian

4.3.1. Populasi target

Populasi target penelitian adalah penderita diare cair akut usia 6-24 bulan.

4.3.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah semua anak yang menderita diare cair akut usia 6-24 bulan yang menjalani perawatan di bangsal gastroenterologi anak RS. Dr. Kariadi Semarang dan memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi

1. Berusia 6 bulan – 24 bulan
2. Didiagnosa menderita diare cair akut saat masuk dirumah sakit dan dirawat di bangsal Gastroenterologi RS Dr. Kariadi Semarang
3. Lama diare sebelum dirawat kurang dari 7 hari.
4. Orangtua/wali penderita setuju (secara tertulis) untuk berpartisipasi dalam penelitian ini

Kriteria eksklusi

1. Mempunyai kelainan kongenital pada saluran cerna
2. Menderita gizi buruk (klinis dan antropometri)
3. Menderita penyakit penyerta yang berat (seperti penurunan kesadaran, gangguan hemodinamik, gangguan kardiovaskular, gangguan respirasi berat sepsis, gagal ginjal)
4. Anak dalam keadaan *immunocompromised*, seperti menderita keganasan, sedang menjalani terapi sitostatika atau menggunakan kortosteroid jangka panjang.

Kriteria drop out

1. Pada perjalanan penyakitnya mengalami penyakit penyerta yang berat dan komplikasi yang berat selama pengamatan (dehidrasi berat, penurunan kesadaran, gangguan hemodinamik, gangguan kardiovaskular, gangguan respirasi berat)
2. Orangtua / wali penderita memutuskan untuk keluar / berhenti berpartisipasi dalam penelitian.

4.3.3. Subyek penelitian

4.3.3.1. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah populasi terjangkau yang terpilih untuk diteliti yang berjumlah minimal sesuai perkiraan besar sampel.

4.3.3.2. Besar subyek

Perkiraan besarnya subyek ditentukan dengan rumus uji hipotesis terhadap beda rerata dengan rumus : ⁴¹

$$n_1 = n_2 = 2 \left((z_{\alpha} + z_{\beta}) s / (x_1 - x_2) \right)^2$$

n : jumlah sampel

α : tingkat kemaknaan ditetapkan sebesar 5%, sehingga $z_{\alpha} = 1,96$

β : power ditetapkan sebesar 90%, sehingga $z_{\beta} = 1,282$

s : simpang baku kedua kelompok

($x_1 - x_2$): perbedaan klinis yang diinginkan

Dari penelitian suplementasi probiotik didapatkan durasi diare 3,4 hari pada kelompok yang mendapat suplementasi probiotik dan 4,5 hari pada kelompok plasebo dengan simpang baku 0,8.⁹ Bila ketepatan selisih durasi diare pada kedua kelompok adalah 1 hari, dengan interval kepercayaan sebesar 95% dan power penelitian 90%, maka jumlah sampel minimal tiap kelompok dapat dihitung sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = 2 \left((1,96 + 1,282) 0,8 / (4,5 - 3,4) \right)^2 = 18,3$$

Dengan mempertimbangkan kemungkinan *drop out* sebesar 10% maka:

$$n = 18,6 / (1 - 0,10) = 20,6$$

sehingga jumlah subyek minimal setelah dikoreksi kemungkinan *drop out* adalah 21 anak untuk masing-masing kelompok.

4.3.3.3. Cara pengambilan subyek

Pengambilan subyek secara konsekutif. Penderita diare yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian. Kemudian secara acak dialokasikan menjadi 4 kelompok. Kelompok pertama adalah kelompok yang mendapat terapi baku dan perlakuan suplementasi *L.reuteri*, kelompok kedua kelompok yang mendapat terapi baku dan perlakuan pemberian *LGG* dan *L.acidophilus*, kelompok ketiga adalah kelompok yang mendapat terapi baku dan perlakuan berupa pemberian suplementasi *L.acidophilus*, *B.longum* dan *S.faecium*, serta kelompok keempat adalah kelompok yang mendapat terapi baku dan plasebo.

4.3.3.4. Randomisasi

Randomisasi dilakukan dengan randomisasi sederhana.

4.4. Variabel

4.4.1. Variabel bebas

- 1 Pemberian suplementasi *L.reuteri*
- 2 Pemberian suplementasi *LGG* dan *L.acidophilus*
- 3 Pemberian suplementasi *L.acidophilus*, *B longum* dan *S. faecium*

4.4.2. Variabel tergantung

- 1 Frekuensi diare
- 2 Durasi diare

4.4.1. Variabel pengganggu

- 1 Usia
- 2 Status gizi
- 3 Pemberian terapi sebelum dirawat di rumah sakit

4.5. Definisi operasional

Tabel 4.1. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Satuan/Kategori	Skala
1	Jenis Probiotik	Pemberian Rillus, Lacidofil dan Lacto-B 2 kali sehari selama 5 hari. Jika penderita telah sembuh/ pulang dari rumah sakit sebelum 5 hari pemberian probiotik akan dilakukan pemantauan.	Diberi Tidak diberi	Nominal
2	Durasi diare	Lama waktu mulai diare setelah perlakuan sampai konsistensi feses menjadi normal dan atau frekuensi <3x dalam sehari yang menetap	Jam	Interval
3	Frekuensi diare	Banyaknya jumlah defekasi dalam satu hari setelah perlakuan, berdasarkan anamnesis dengan orang tua.	Kali / hari	Rasio
4	Lama sakit	Lama waktu mulai saat pertama kali BAB cair/lembek sampai saat pertama konsistensi feses menjadi lembek dan atau frekuensi < 3x dalam sehari yang diikuti keadaan yang menetap	Jam	Interval
5	Usia	Selisih bulan kelahiran dengan bulan saat pemeriksaan	Bulan	Interval
6	Status gizi	Pengukuran antropometri BB/TB sesuai <i>Z-score</i> (gizi kurang WHZ <-2SD; gizi baik WHZ >-2 SD; gizi lebih WHZ >2 SD)	Gizi kurang Gizi baik Gizi lebih	Ordinal
7	Pemberian Terapi baku	Pemberian rehidrasi oral dan atau parenteral sesuai derajat dehidrasi dan pemberian dietetik sesuai protap ruangan	Ya Tidak	Nominal
8	Kesembuhan diare	Keadaan konsistensi feses menjadi lembek dan atau frekuensi < 3x dalam sehari	Sembuh Tidak sembuh	Nominal

4.6. Bahan dan alat

4.6.1. Bahan

Tiga jenis sediaan probiotik seperti yang tercantum pada tabel.

Tabel 4.2. Sediaan probiotik yang digunakan dalam penelitian ini

Nama Sediaan	Nama mikroorganisme	Kandungan per dosis	Kali pemberian	Keterangan
Rillus [®]	<i>Lactobacillus reuteri</i>	10 ¹⁰ CFU	2 kali sehari	Probiotik 1
Lacidofil [®]	<i>Lactobacillus rhamnosus R10011</i>	1,9 x 10 ⁹ CFU	2 kali sehari	Probiotik 2
	<i>Lactobacillus acidophilus R0052</i>	0,1 x 10 ⁹ CFU		
Lacto-B [®]	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ CFU	2 kali sehari	Probiotik 3
	<i>Bifidobacterium longum</i>			
	<i>Streptococcus faecium</i>			
Plasebo			2 kali sehari	Kontrol

4.6.2. Alat

1 Lembar pemantauan penelitian

Lembar pemantauan berisi kolom hari, tanggal, jam, frekuensi diare, konsistensi feses, keluhan. Lembar pemantauan diisi oleh petugas, sejak penderita dirawat sampai konsistensi feses normal.

2 Lembar *drug recall*

Lembar *drug recall* berisi daftar obat-obatan yang dikonsumsi oleh penderita sebelum dirawat inap. Lembar *drug recall* akan diisi oleh petugas melalui anamnesis dengan orangtua penderita saat penderita dirawat di RS Dr. Kariadi Semarang.

3 Timbangan berat badan

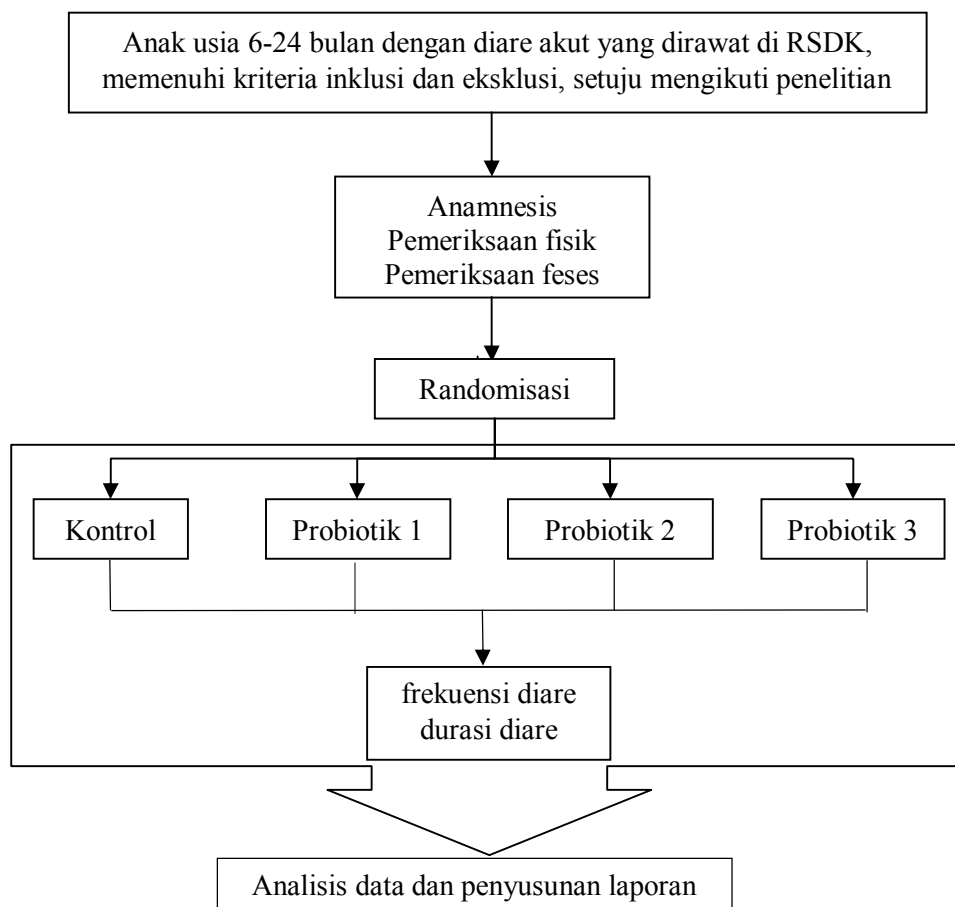
Pengukur berat badan memakai timbangan merk Seca[®]. Penimbangan dilakukan dengan posisi berbaring atau duduk tanpa pakaian. Penimbangan dilakukan oleh seorang petugas.

4.7. Cara kerja

1. Setelah mendapatkan persetujuan dari orang tua atau wali, penderita yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ikut dalam penelitian.
2. Anamnesis keluhan utama dan keluhan penyerta, perjalanan penyakit dan pengobatan yang telah diberikan. Hasil analisis dicatat dalam formulir penelitian.
3. Dilakukan pengukuran antropometri, pemeriksaan tanda-tanda vital, derajat dehidrasi dan penyakit penyerta lain saat penderita mulai dirawat.
4. Dilakukan pengambilan sampel feses untuk pemeriksaan feses rutin.
5. Semua penderita mendapatkan terapi baku berupa pemberian rehidrasi dan diet sesuai prosedur ruangan
6. Penderita dibagi secara acak dengan randomisasi menjadi empat kelompok.
7. Suplementasi probiotik diberikan oleh seorang petugas pemberi obat selama 5 hari. Probiotik Rillus, Lacidofil dan Lacto-B diberikan 2 kali sehari.
8. Suplementasi tidak diberikan bersamaan dengan makanan untuk menghindari pengaruh makanan pada absorpsi suplemen. Bila penderita muntah dalam jarak 1 jam setelah minum suplementasi, pemberian diulang lagi dengan dosis yang sama.

9. Semua obat diberikan dalam bungkus obat, disediakan petugas penyedia obat.
10. Dicatat frekuensi dan durasi diare dalam jam sejak penderita dirawat inap sampai konsistensi feses menjadi lembek dan atau frekuensi $< 3x$ /hari
11. Selama perawatan penderita tidak memakai diapers agar frekuensi feses dapat dihitung.
12. Jika penderita dinilai telah sembuh dari diare dan diijinkan pulang sebelum 5 hari, dilakukan pemantauan pemberian probiotik dirumah.

4.8. Alur penelitian



4.9. Cara pengolahan data

Data dianalisis dengan menggunakan komputer dengan program SPSS 15.0

1. Perbedaan antara dua kelompok bermakna bila $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95% dengan *power* 90%.
2. Uji beda rerata untuk membandingkan rerata durasi diare, frekuensi diare dan lama rawat dari tiap kelompok, menggunakan uji *one way Anova*. Jika didapatkan hasil yang bermakna akan dilanjutkan analisis dengan *Post Hoc*.

4.10. Etika penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan ijin *Ethical Clearance* dari Komisi Etika Penelitian Kedokteran FK UNDIP / RS. Dr. Kariadi Semarang.

Persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian dimintakan dari orang tua penderita secara tertulis dengan menggunakan *Informed Consent*. Orang tua penderita sebelumnya telah dijelaskan secara rinci tentang tujuan dan prosedur penelitian. Orang tua penderita berhak untuk menolak diikutsertakan atau keluar dari penelitian kapanpun juga tanpa ada konsekuensi pada pengobatan yang diterima anak. Seluruh biaya yang berkaitan dengan penelitian ini ditanggung oleh peneliti.

4.11. Conflict of interest

Tidak ada *conflict of interest* pada penelitian ini. Biaya yang berkaitan dengan penelitian ini ditanggung oleh peneliti.