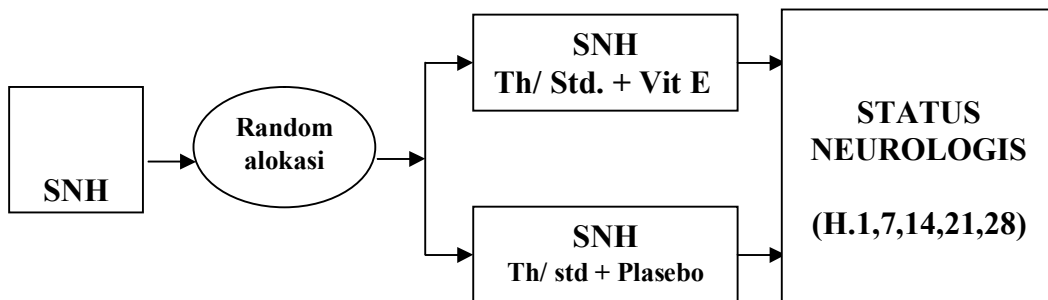


BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Metodologi penelitian

Penelitian ini merupakan uji eksperimental klinis dengan *pre* dan *post test randomized control trial* dengan menggunakan pembutaan ganda. Kelompok terdiri atas kelompok perlakuan yang mendapat terapi standar stroke iskemik yang diberi penambahan vitamin E 400 IU peroral, dan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi standar stroke iskemik akut ditambah plasebo.



Dosis vitamin E yang digunakan adalah 400 IU/hari, karena pada dosis tersebut vitamin E berperan antara lain sebagai *free radical scavenger*, menghambat proses oksidasi LDL, menghambat agregasi trombosit, meningkatkan prostasiklin. Vitamin E 400 IU/hari relatif aman dan jarang terjadi *overdose*. Pemakaian vitamin E dengan dosis tinggi (> 1000 IU/hari) akan meningkatkan resiko terjadinya perdarahan serebral karena akan menghambat *vitamin K dependent carboxylase*, enzim utama pada kaskade koagulasi. Selain terapi yang digunakan untuk penelitian, penderita juga mendapatkan terapi lain sesuai dengan faktor resiko yang ada dan fisioterapi.

Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara acak sederhana (simple random sampling) dengan menggunakan tabel angka random, berdasarkan

kedatangan subyek penelitian RS Dr. Kariadi Semarang. Subyek yang memenuhi syarat penerimaan sampel selanjutnya dialokasikan secara random menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Obat yang diberikan pada masing-masing kelompok dimasukkan kedalam amplop tertutup dan diberi nomor secara acak berdasarkan tabel angka random oleh petugas yang tidak ikut serta dalam penelitian. Sebelum ditutup kode isi amplop dicatat pada lembar khusus dan disimpan terpisah dalam amplop tertutup yang dibuka pada saat analisis data selesai. Peneliti maupun penderita tidak mengetahui isi obat dalam amplop yang diberikan kepada pasien.

3.2 Bahan / materi penelitian

Sampel diambil dari semua penderita stroke iskemik akut yang dirawat di instalasi rawat inap RS. Dr. Kariadi Semarang mulai Juli 2005 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi :

1. Awitan < 72 jam.
2. CT Scan kepala tidak didapatkan gambaran hiperdens, massa, infeksi.
3. Serangan yang pertama kali.

Kriteria eksklusi

1. Mengalami penurunan kesadaran.
2. Sedang mengalami infeksi sistemik.
3. Mengonsumsi vitamin antioksidan 6 bulan sebelumnya secara teratur.
4. Mendapat terapi antikoagulan.
5. Diketahui hipersensitif terhadap vitamin E
6. Disfagia

Peralatan

Data primer didapatkan dari semua penderita stroke iskemik dengan beberapa karakter (usia, jenis kelamin, tekanan darah, denyut nadi per menit, frekwensi pernafasan per menit, suhu tubuh, faktor resiko stroke, letak lesi) dengan menggunakan kuesioner. Tekanan darah diukur dengan menggunakan manometer air raksa merek Anova. Suhu tubuh diukur dengan menggunakan termometer. Letak lesi diketahui dengan menggunakan CT Scan merek Siemens yang terdapat di bagian Radiologi RS.Dr. Kariadi dan dibaca oleh Dokter Spesialis Radiologi. Defisit neurologis yang timbul dimasukkan dalam skala Orgogozo.

3.4 Alur kerja

Semua pasien yang termasuk kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan random alokasi. Pada kedua kelompok dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan neurologis, pemeriksaan CT Scan kepala, hasil CT Scan dibaca oleh Dokter Spesialis Radiologi. Dilakukan pemeriksaan laboratorium darah tepi, kimia darah, elektrolit, gula darah sewaktu, puasa dan 2 jam PP.

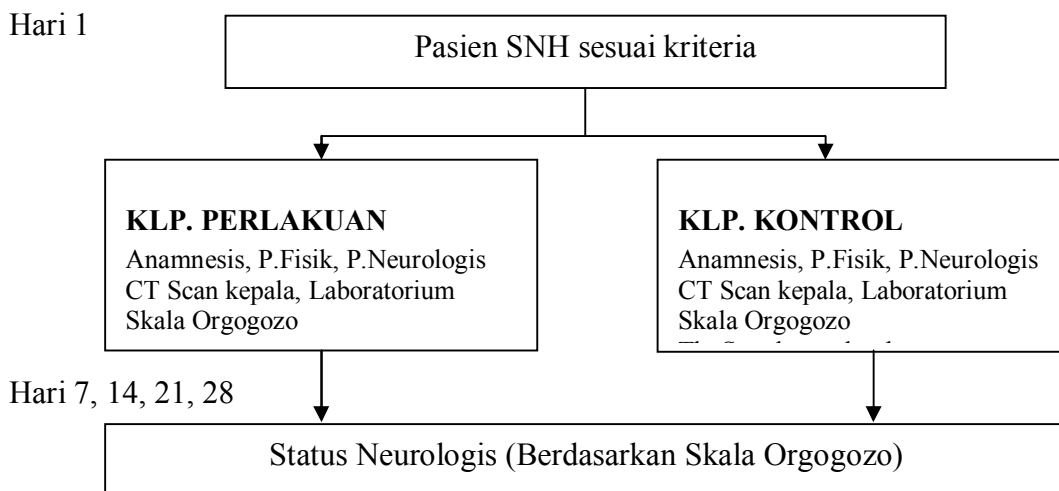
Dilakukan pencatatan data dan faktor resiko yang ada.

Kelompok kontrol mendapat terapi standar stroke iskemik, yaitu asam asetil salisilat 2x160 mg, pirasetam 50 mg/KgBB/hari, terapi sesuai faktor resiko yang ada, program fisioterapi dan pemberian plasebo. Kelompok perlakuan mendapatkan tambahan vitamin E 400 IU/hari pada terapi standar mulai hari 1 hingga hari ke 28 perawatan. Tiap sampel pada kedua kelompok memperoleh pengobatan sesuai faktor resiko yang ada, dimana obat-obatan yang diberikan mempunyai kandungan yang sama walaupun mungkin berbeda nama dagang dan telah ditentukan RS. Dr. Kariadi. Pencatatan skala Orgogozo dilakukan

pada hari 1, 14, 21 dan 28 perawatan pada kedua kelompok yang dilakukan oleh peneliti.

Vitamin dan plasebo diberikan tiap 2 minggu sekali sambil melakukan pemeriksaan jumlah vitamin atau plasebo yang tersisa, juga ditanyakan mengenai ada tidaknya keluhan yang timbul akibat pemberian vitamin E.

Kandungan vitamin C dan E makanan penderita ditanyakan pada hari ke-28 dengan menggunakan kuesioner standar untuk penentuan kandungan gizi makanan. Penentuan jumlah vitamin C dan E dalam makanan berdasarkan daftar acuan kandungan nilai gizi makanan.



3.5 Identifikasi variabel

Variabel bebas : Penambahan Vitamin E 400IU/hari

Variabel tergantung : Status neurologis (Skala Orgogozo)

Untuk uji 2 regimen pengobatan, besar sampel ditentukan berdasarkan rumus Hosmer-Lameshow :

$$N = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 [P1 (1-P1) + P2 (1-P2)]}{d^2}$$

N : Jumlah sampel

P1 : Proporsi kesembuhan dengan terapi standar

P2 : Proporsi kesembuhan dengan terapi standar + α -tokoferol 400 IU

$Z_{1-\alpha/2}$: 1,96 untuk CI = 95%

d : Jarak penduga perbedaan dari nilai sesungguhnya = 20%

$P1=P2 = 0,5$ oleh karena nilainya tidak diketahui dengan pasti.

Sehingga didapatkan :

$$N1 = N2 = 45 \text{ orang.}$$

Batasan operasional dan variabel

No	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Skala
1.	Stroke iskemik	Stroke dengan pemeriksaan CT Scan tidak tampak gambaran hiperdens	CT Scan kepala	Nominal
2	Derajat kesadaran	Tingkat kesadaran dengan penilaian respon mata , motorik , dan verbal terhadap rangsang suara dan rangsang nyeri	<i>Glasgow Coma Scale</i>	Numerikal
3	Hipertensi	Kenaikan tekanan darah yang ditandai dengan TD sistole > 140mmhg dan diastole >90mmhg	Tensimeter merek Anova Funduskopi	Nominal
4	Dislipidemi	Kadar kolesterol total > 200mg/dl dan atau trigliserida >200mg/dl dan atau LDL >130mg/dl	Lab. Kolesterol total, trigliserida dan LDL.	Nominal
5	DM	Kenaikan kadar gula darah (GD) yang ditandai dengan – GD puasa plasma vena > 126 mg/dl - Dan atau adanya riwayat menderita DM yang dinyatakan oleh penderita atau keluarga serta mendapat terapi DM. – Dan atau adanya retinopati diabetika	1. Kuesioner 2. Lab GD puasa 3. Funduskopi	Nominal
6	Perokok	Bila dalam 1 tahun terakhir merokok > 20 batang per hari.	kuesioner	Nominal
7	Vitamin E	Kapsul Vitamin E 400 IU yang	Kuesioner	Nominal

No	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Skala
		bersifat larut dalam lemak yang memiliki sifat sebagai antioksidan.		
8	Infeksi sistemik	Peningkatan suhu tubuh diatas 37.6°C, disertai leukositosis > 10.000 mm ³ yang bukan akibat dehidrasi	Laboratorium	Nominal
9	Skala Orgogozo	Skala yang digunakan untuk menilai derajat defisit neurologis (motorik) yang terdiri atas 10 item (lampiran), dengan nilai antara 0 - 100	Kuesioner (Hari ke: 1,7,14,21,28)	Numerikal
10	Derajat kesadaran	<u>Normal</u> = 15, pasien mampu bereaksi terhadap stimulus oral dan verbal dengan baik, memiliki komunikasi dengan yang lain, tetap terjaga sewaktu ada stimuli. <u>Drowsines</u> = 10, pasien mampu bereaksi terhadap stimulus oral dan verbal dengan baik, memiliki komunikasi dengan yang lain, tetap terjaga sewaktu ada stimuli <u>Stupor</u> = 5, pasien tidak dapat terjaga, tidak dapat mencapai tingkat kewaspadaan yang memungkinkan untuk berkomunikasi, tdk dpt bereaksi segera pd stimulus nyeri. <u>Koma</u> = 0, tidak berespon dgn stimulus apapun.	Kuesioner	Numerikal
11	Komunikasi verbal	<u>Normal</u> = 10, Psn mampu mengerti dan mengekspresikan dirinya dengan sempurna & mampu memiliki percakapan informatif, baik secara normal atau lambat. <u>Sulit</u> = 5, Hambatan umum dalam berbicara, termasuk karena disartria dan atau penurunan tingkat pengertian tetapi dapat bertukar informasi bahkan dalam kasus parafasia atau penurunan kemampuan berbahasa. <u>Mustahil</u> = 0, Sulit mengekspresikan diri atau orang lain, termasuk yang disebabkan gangguan kesadaran, mutisme atau afasia.	Kuesioner	Numerikal
12	Pergerakan wajah	<u>Normal</u> = 5, <u>Paralisis atau paresis</u> = 0	Kuesioner	Numerikal
13	Deviasi kepala dan	<u>Normal</u> = 10 <u>Gaze failure</u> = 5, batasan dari deviasi	Kuesioner	Numerikal

No	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Skala
	mata	mata diluar median line tanpa deviasi permanen , visual negliance pada hemisfer <u>Deviasi permanen</u> = 0, deviasi permanen ke satu arah atau kontak mata di luar median line.		
14	Mengangkat lengan	<u>Normal</u> = 10, dapat mengangkat tangan keatas kepala dengan minimal sedikit bertahan <u>Tidak sempurna</u> = 5, Sulit mengangkat tangan melewati kepala tetapi dapat mengangkat bahu Tidak dapat sama sekali = 0, tidak dapat mengangkat tangan melewati kepala sama sekali atau tidak dapat mengangkat bahu sama sekali.	Kuesioner	Numerikal
15	Tonus lengan	<u>Normal</u> = 5, tidak ada spastik atau flaksid dibandingkan sisi sehat. <u>Spastik atau flaksid</u> = 0, terdapat spastik atau flaksid pada bila dibandingkan sisi sehat.	Kuesioner	Numerikal
16	Pergerakan tangan	<u>Normal</u> = 15, Pasien dapat bebas menggerakkan jari dan tangan tanpa batasan <u>Pergerakan halus terbatas</u> = 10, dapat melakukan gerakan sehari-hari dengan perlahan. <u>Mampu menggenggam</u> = 5, mampu memanipulasi benda seukuran kotak korek api, dapat memegang benda seukuran garpu atau pensil. <u>Tidak mampu menggenggam</u> = 0, tidak mampu menggenggam benda walaupun mampu menggerakkan jarinya.	Kuesioner	Numerikal
17	Mengangkat tungkai	<u>Normal</u> = 15, elevasi dari tungkai dengan kekuatan simetris sebagai perbandingan sisi yang lain. <u>Mungkin bertahan</u> = 10, elevasi memungkinkan bertahan tetapi kekuatan menurun dibanding sisi yang lain <u>Melawan gravitasi</u> = 5, elevasi memiungkinkan melawan gravitasi walaupun hanya sepintas	Kuesioner	Numerikal

No	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Skala
		<u>Sama sekali tidak dapat</u> = 0, pasien tidak dapat mengangkat tungkai sama sekali.		
18	Tonus tungkai	<u>Normal</u> = 5, tidak ada spastik atau flaksid dibandingkan sisi sehat. <u>Spastik atau flaksid</u> = 0, terdapat spastik atau flaksid pada bila dibandingkan sisi sehat	Kuesioner	Numerikal
19	Dorsofleksi kaki	<u>Memungkinkan bertahan</u> = 10, walaupun kekuatan berkurang dibanding sisi lain <u>Dapat melawan gravitasi</u> = 5, pada posisi duduk atau berdiri ujung kaki dapat diangkat keatas pada posisi horizontal. <u>Drop foot</u> = 0	Kuesioner	Numerikal

3.6 Analisis data

Sebelum dilakukan analisis data diperiksa kelengkapan data, dan selanjutnya dilakukan koding, dan tabulasi. Dilakukan uji normalitas data dengan uji Kolmogorov Smirnov. Uji yang digunakan adalah uji Mann-Whitney dan uji Wilcoxon.

Data yang berskala kategorikal seperti jenis kelamin, kategori hipertensi, adanya riwayat faktor risiko, lokasi kelainan dan sebagainya dideskripsikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Sedangkan data yang berskala numerik seperti tekanan darah, hasil pemeriksaan laboratorium, skor Orgogozo dan sebagainya dideskripsikan sebagai rerata dan simpang baku.

Perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan pada variable yang berskala kategorial akan diuji dengan uji χ^2 . Sedangkan data yang berskala numerik diuji dengan uji t-tidak berpasangan.

Perbedaan antara skor Orgogozo hari ke 7, 14, 21 dan 28 dengan *baseline* diuji dengan uji t-berpasangan. Perubahan skor Orgogozo dari hari ke-0 (*baseline*) sampai dengan hari ke-28 diuji dengan uji Friedman.

Uji multivariat terhadap faktor-faktor yang berpengaruh terhadap perubahan skor Orgogozo diuji dengan uji *Generalized Estimating Equation* (GEE) dengan pertimbangan uji tersebut bersifat fleksibel sehingga dapat digunakan pada data yang berdistribusi tidak normal serta dapat mengakomodasi *variable waktu*. Analisis data program SPSS *for Window* Ver.11.05 dan Stata *for Windows* versi 7. Nilai p dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$ ^{40,41}.

3.7 Etika penelitian

3.7.1 Sebelum melakukan penelitian dimintakan *Ethical Clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi Semarang.

3.7.2 Dimintakan persetujuan penderita atau keluarga (*Informed Consent*) setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini.

3.7.3 Responden tidak dibebani biaya tambahan untuk pengambilan data yang dibutuhkan peneliti.

3.8 Keterbatasan penelitian

Pada penelitian ini dijumpai beberapa keterbatasan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Diantaranya adalah :

1. Tidak dilakukannya pengukuran kadar radikal bebas ataupun kadar vitamin E dalam plasma darah sebelum dan setelah dilakukan pemberian vitamin E pada subyek penelitian.

2. Adanya kemungkinan berinteraksinya vitamin E dengan obat-obatan lain seperti simvastatin, yang digunakan pada subyek penelitian yang memiliki faktor resiko DM, yang juga memiliki sifat sebagai antioksidan, walaupun bekerja dengan cara yang berbeda tetapi dapat memiliki hasil akhir yang sama.
3. Bervariasinya faktor resiko penderita dapat mempengaruhi status oksidan setiap subyek pemeriksaan sebelum dilakukan perlakuan, sehingga dapat mempengaruhi hasil akhir penelitian.
4. Tidak dilakukan evaluasi selama penderita di rumah (seperti fisioterapi, adanya depresi post stroke, dukungan keluarga) yang dapat mempengaruhi perkembangan status neurologis penderita.
5. Vitamin E yang berupa *soft capsul* tidak dapat diberikan pada penderita yang mengalami disfagi dan menggunakan *naso-gastric tube*. Sehingga dipilih sampel dengan defisit neurologis yang relatif ringan.