

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis penelitian

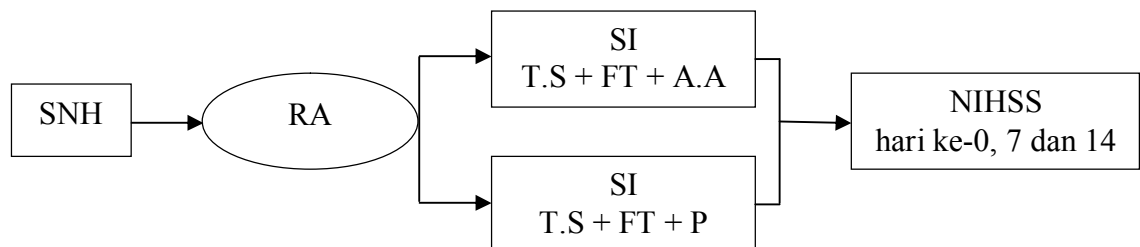
Penelitian ini merupakan uji eksperimental klinis dengan *randomized control trial* (RCT), menggunakan pembutaan ganda. Dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu:

1. Kelompok perlakuan.

Terapi standar *stroke iskemik* fase akut + terapi faktor risiko + fisioterapi + asam askorbat 200 mg intravena/hari selama 7 hari.

2. Kelompok kontrol.

Terapi standar *stroke iskemik* fase akut + terapi faktor risiko + fisioterapi + plasebo selama 7 hari.



P : Plasebo.

RA : Random alokasi.

FT : Fisioterapi.

AA : Asam askorbat.

TS : Terapi standar.

SI : *Stroke iskemik* fase akut.

NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*.

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

3.2 Ruang lingkup, sampel dan populasi

3.2.1 Ruang lingkup dan Sampel

Ruang lingkup penelitian ini merupakan penelitian bidang ilmu Neurologi, dimana sampel diambil dari seluruh penderita *stroke iskemik* fase akut yang dirawat di instalasi rawat inap B1 RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai bulan Januari - November 2006 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria *inklusi*:

1. Penderita *stroke iskemik* fase akut dengan awitan ≤ 24 jam.
2. CT Scan kepala normal (tidak didapatkan gambaran *hiperdens*, massa, infeksi).
3. Serangan yang pertama kali.
4. Setuju untuk ikut sebagai responden penelitian.

Kriteria *eksklusi*:

1. Sedang mengalami infeksi sistemik.
2. Mengonsumsi vitamin antioksidan 6 bulan sebelumnya secara teratur.
3. *Hipersensitif* terhadap asam askorbat intravena (diketahui dari anamnesis: didapatkan riwayat mual, muntah, diare, atau nyeri lambung setelah injeksi asam askorbat intravena).

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 + asam askorbat 200 mg iv.

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

d : Tingkat ketepatan absolut = 20%.

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

Sehingga didapatkan: $N1 = N2 = 49$ orang.

3.2.2 Populasi

1. Populasi target : Penderita *stroke iskemik* fase akut.
2. Populasi terjangkau : Seluruh penderita *stroke iskemik* fase akut yang dirawat di instalasi rawat inap B1 RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3.3 Bahan dan alat

Data primer diperoleh dari seluruh penderita *stroke iskemik* fase akut dengan beberapa karakter menggunakan kuesioner yang terdiri dari data: usia, jenis kelamin, tekanan darah, denyut nadi per menit, frekwensi pernafasan per menit, suhu tubuh, letak lesi dan faktor risiko *stroke iskemik*. Alat-alat yang digunakan adalah:

1. Tekanan darah diukur menggunakan manometer air raksa merek anova.
2. Denyut nadi dan frekuensi pernafasan dihitung menggunakan jam.
3. Suhu tubuh diukur menggunakan termometer air raksa.
3. Letak lesi diketahui dengan menggunakan CT Scan merek Siemens yang terdapat di bagian Radiologi RSUP Dr. Kariadi dan dibaca oleh dokter Spesialis Radiologi.
4. Defisit neurologis yang timbul dinilai berdasar NIHSS.

3.4 Identifikasi variabel

Variabel bebas : Asam askorbat 200 mg intravena/hari.

Variabel tergantung: Status neurologis (NIHSS).

3.5 Definis operasional

No	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Skala
1.	<i>Stroke iskemik</i> fase akut	Stroke dengan awitan \leq 24 jam (perlakuan hari ke-0), CT Scan tidak tampak gambaran <i>hiperdens</i> .	CT Scan kepala	Ordinal
2.	Status neurologis (NIHSS)	Derajat kesadaran, menjawab pertanyaan, mengikuti perintah, gerakan mata konjugat horisontal, lapangan pandang pada tes konfrontasi, paresis wajah, motorik lengan kanan, motorik lengan kiri, motorik tungkai kanan, motorik tungkai kiri, ataksia anggota badan, sensorik, bahasa terbaik, disartria, neglek / tidak ada atensi.	Pemeriksaan fisik	Numerik
3.	Survei diet	Sumber karbohidrat, sumber protein hewani, sumber protein nabati, sayuran, buah-buahan, susu, minyak dan lemak.	<i>Nutri survey</i>	Numerik
4.	Asam askorbat	Sediaan cair berwarna jernih, dalam kemasan ampul berisi 2cc mengandung 200 mg asam askorbat.	Larutan cair (2cc)	Nominal
5.	<i>Ringer solution</i>	Sediaan cair berwarna jernih, dalam kemasan plabot berisi 500 cc.	Larutan cair (2 cc)	Nominal

3.6 Alur penelitian

Terhadap seluruh penderita yang masuk dalam kriteria *inklusi* dilakukan penilaian status neurologis berdasar NIHSS, dilanjutkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan neurologis, pemeriksaan laboratorium darah tepi, kimia darah, elektrolit, gula darah sewaktu, gula darah puasa dan gula darah 2 jam *post prandial*. Selanjutnya dilakukan pencatatan data dan faktor risiko.

Kelompok kontrol mendapat terapi standar *stroke iskemik* sesuai protap *stroke iskemik* di RSUP Dr. Kariadi Semarang, yaitu: asam asetil salisilat 2 x 160 mg, pirasetam 50 mg/KgBB/hari, terapi sesuai faktor risiko yang ditemukan, program fisioterapi dan terapi tambahan berupa plasebo. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi tambahan berupa asam askorbat 200 mg intravena/hari pada terapi standar mulai perlakuan hari ke-1 hingga hari ke-7. Selanjutnya dilakukan penilaian NIHSS ulang pada perlakuan hari ke-7 dan 14. Dari 3 kali penilaian NIHSS yang telah dilakukan (perlakuan hari ke- 0, 7 dan 14) kita simpulkan ada atau tidak adanya perubahan skor NIHSS.

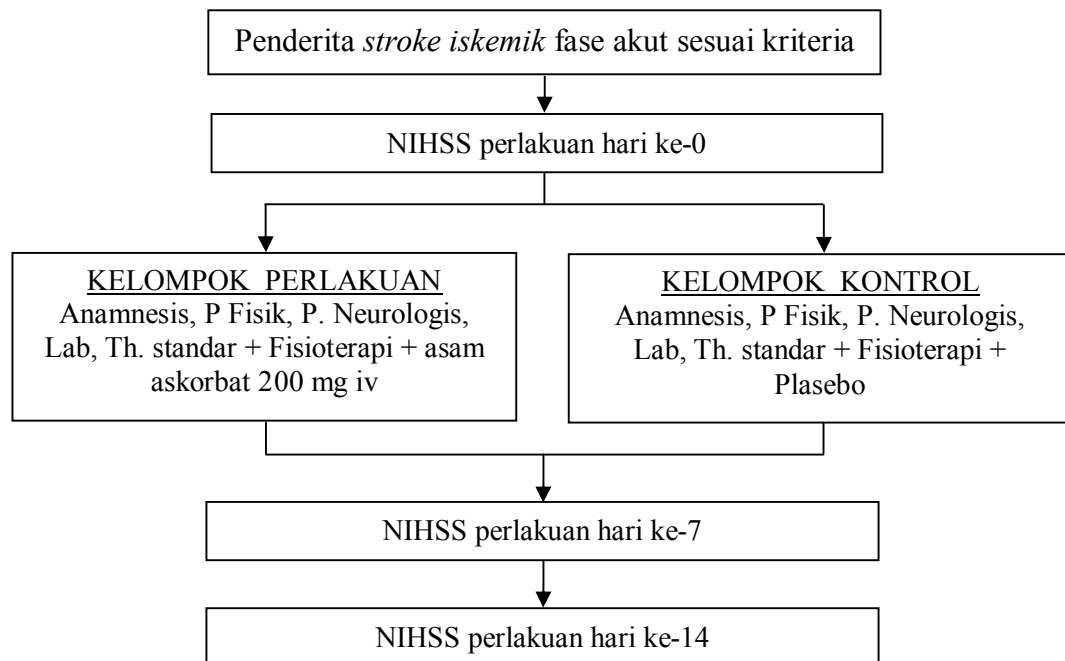
Penambahan asam askorbat 200 mg intravena/hari pada terapi standar *stroke iskemik* fase akut dilakukan sejak awitan (perlakuan hari ke-0) sampai dengan perlakuan hari ke-7 karena saat otak mengalami iskemik akan terjadi kerusakan sawar darah otak sehingga dapat ditembus oleh asam askorbat. Selama otak mengalami iskemik juga terjadi stress oksidatif dimana kadar antioksidan endogen akan berkurang, keadaan ini berlangsung mulai awitan sampai akhir minggu pertama (perlakuan hari ke-7). Penilaian NIHSS pada perlakuan hari ke-0 dilakukan untuk mengetahui status neurologis awal,

penilaian pada perlakuan hari ke-7 dilakukan untuk mengetahui pengaruh asam askorbat pada akhir dari keadaan stress oksidatif dimana kadar antioksidan endogen belum meningkat. Penilaian terakhir dilakukan pada perawatan hari ke-14 karena fase akut stroke iskemik berlangsung selama 14 hari.

Asam askorbat yang diberikan terhadap kelompok perlakuan berupa cairan jernih sebanyak 2 cc dimasukkan kedalam spuit 3 cc. Sedangkan plasebo yang diberikan terhadap kelompok kontrol adalah larutan ringer (*Ringer Solution*), merupakan larutan jernih dengan volume yang sama dengan asam askorbat yaitu 2 cc dan dimasukkan kedalam spuit 3 cc. Spuit dimasukkan dalam amplop yang telah diberi kode sebelumnya (A atau B). Kode obat diberikan oleh perawat. Kode disimpan terpisah dan baru akan dibuka setelah penelitian selesai. Randomisasi obat dilakukan dengan metode *block randomization* dengan 4 blok. Urutan blok dipersiapkan sebelumnya dan diserahkan kepada perawat yang tidak ikut serta dalam penyusunan protokol penelitian. Asam askorbat dan plasebo diberikan setiap hari sambil melakukan pemeriksaan jumlah vitamin atau plasebo yang tersisa, juga ditanyakan mengenai ada tidaknya keluhan yang timbul akibat pemberian asam askorbat.

Kandungan asam askorbat dan tokoferol dalam makanan penderita diketahui dengan menggunakan metode "*Recall*" melalui pencatatan terhadap jenis, jumlah, dan frekuensi makanan yang dikonsumsi penderita dalam 2 minggu terakhir sebelum masuk rumah sakit menggunakan kuesioner survey diet, sehingga dapat kita ketahui kandungan gizi dalam makanan yang dikonsumsi. Selanjutnya data-data tersebut diolah menggunakan program

“*Nutrisurvey*” sehingga dapat kita ketahui jumlah asam askorbat dan tokoferol dalam makanan.



3.7 Analisis data

Terhadap data yang telah terkumpul dilakukan data *cleaning*, *coding* dan tabulasi, setelah itu dimasukkan kedalam komputer. Data yang berskala kategorial (jenis kelamin, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, status perkawinan, riwayat penyakit, CT scan, kategori gula darah, kategori lemak darah dan kategori skor NIHSS) dideskripsikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Data yang berskala kontinyu (umur, hasil pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan laboratorium darah serta skor NIHSS) dideskripsikan sebagai rerata dan simpang baku atau median (bila distribusinya tidak normal). Pada data yang berskala kontinyu sebelum dilakukan uji hipotesis dilakukan uji normalitas data dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Perbedaan distribusi variabel yang berskala kategorial antara kelompok kontrol dengan kelompok

perlakuan diuji dengan uji χ^2 . Perbedaan antara variabel yang berskala kontinyu pada kedua kelompok penelitian diuji dengan uji t-tidak berpasangan. Distribusi yang tidak normal diuji dengan uji *Mann-Whitney* .

Perubahan skor NIHSS dari perlakuan hari ke-0 sampai dengan hari ke-14 diuji dengan uji *Friedman*, dilanjutkan uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan skor NIHSS pada perlakuan hari ke-0, 7 atau 14. Perbedaan dianggap bermakna bila $p \leq 0,05$. Analisa data menggunakan program *Statistics Program for Social Science (SPSS) for Windows* versi 11,5 (USA, Inc).

3.8 Etika penelitian

3.8.1 Sebelum melakukan penelitian dimintakan *ethical clearance* dari Komisi

Etik Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3.8.2 Setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini, selanjutnya

dimintakan persetujuan penderita atau keluarga (*informed consent*).

3.8.3 Untuk pengambilan data yang dibutuhkan peneliti, responden tidak dibebani biaya tambahan.

3.9 Keterbatasan penelitian

Pada penelitian ini dijumpai keterbatasan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian dimana tidak dilakukan pengukuran kadar radikal bebas maupun kadar asam askorbat dalam plasma darah sebelum dan setelah dilakukan pemberian asam askorbat intravena pada subyek penelitian, karena waktu paruh yang singkat dan tidak tersedianya kit laboratorium untuk pemeriksaan radikal bebas.