

## BAB 3 METODA PENELITIAN

### 3.1. Ruang lingkup penelitian

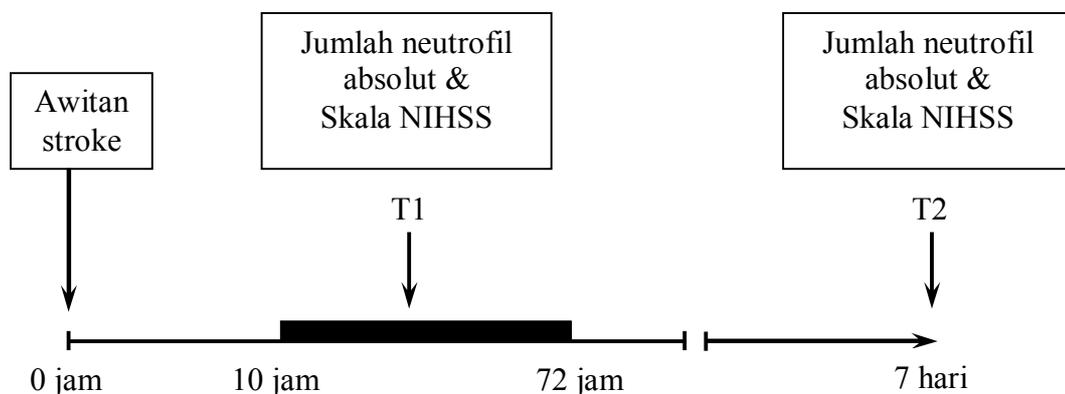
Ruang lingkup penelitian adalah Ilmu Penyakit Syaraf

### 3.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian akan dilakukan di Bangsal Rawat Inap UPF Penyakit Syaraf RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Desember 2006 – Juli 2007

### 3.3. Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional longitudinal prospektif berkala tentang manfaat kadar neutrofil absolut darah tepi sebagai faktor prognostik *outcome* stroke iskemik akut.



### 3.4. Populasi dan sampel

#### 3.4.1. Populasi target

Populasi target adalah penderita stroke iskemik akut

#### 3.4.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita stroke iskemik akut yang dirawat di Bangsal Rawat Inap UPF Penyakit Syaraf RSUP Dr. Kariadi Semarang

### 3.4.3. Sampel

Sampel adalah penderita stroke iskemik akut yang dirawat di Bangsal Rawat Inap UPF Penyakit Syaraf RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

#### 3.4.3.1. Kriteria inklusi

- a. Pasien stroke iskemik akut dengan awitan < 72 jam yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RS Dr.Kariadi Semarang
- b. Pasien / keluarga setuju sebagai peserta penelitian

#### 3.4.3.2. Kriteria eksklusi

- a. Tidak dilakukan CT scan kepala
- b. Ditemukan adanya fokus infeksi
- c. Riwayat demam sebelum awitan
- d. Abnormalitas hasil gambaran sediaan apus darah tepi
- e. Riwayat pemakaian obat kortikosteroid
- f. Riwayat kejang
- g. Riwayat alergi
- h. Penderita stroke campuran : infark dan hemoragik
- i. Stroke ulang
- j. Dehidrasi

### 3.5. Besar sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus besar sampel berdasarkan besarnya luas area dibawah kurva (*Area Under the Curve* = AUC) ROC. AUC yang diharapkan untuk jumlah neutrofil absolut sebagai indikator keluaran stroke iskemik akut adalah 0,8 ( $AUC_1$ ), dan nilai minimal agar

digunakan sebagai indikator adalah 0,65 ( $AUC_0$ ). Nilai  $\alpha=0,05$  dan  $\beta=0,2$ , sehingga  $Z\alpha=1,96$  dan  $Z\beta=0,842$ . Varians  $D=0,048$  dan varians  $\bar{D}=0,045$ . ( $D$  adalah kasus keluaran stroke iskemik akut adalah buruk,  $\bar{D}$  adalah keluaran stroke iskemik akut adalah baik). Perhitungan varians didasarkan perhitungan yang diperoleh dari pustaka.  $\Phi^{-1}(1-\alpha)=Z\alpha=1,96$ ,  $\Phi^{-1}(1-\beta)=Z\beta=0,842$ , maka besar sampel adalah:

$$n = (\kappa \text{ var}_D + \text{var}_D) \left\{ \frac{(\Phi^{-1}(1-\alpha) + \Phi^{-1}(1-\beta))}{(AUC_1 - AUC_0)} \right\}^2$$

$$n = (0,0480,046) \frac{(1,96 + 0,842)^2}{(0,80 - 0,65)^2} = 32,8 \approx 33$$

Mempertimbangkan kemungkinan adanya *drop out* yang ditetapkan sebesar 10% maka besar sampel adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{(1-do)^2} = \frac{33}{0,81} = 40,7 \approx 41$$

Berdasarkan perhitungan diatas besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 41 penderita stroke iskemik akut.

### 3.6. Cara sampling

Pemilihan subyek penelitian dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, pasien yang memenuhi syarat dipergunakan sebagai subyek penelitian berdasarkan kedatangannya di Bangsal Penyakit Saraf RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Pengambilan sampel dilakukan sampai jumlah sampel minimal terpenuhi.

### 3.7. Variabel penelitian

#### 3.7.1. Variabel bebas

Jumlah neutrofil absolut darah tepi. Skala kontinyu

#### 3.7.2. Variabel terikat

Derajat defisit neurologis pasca stroke iskemik akut.

- Tidak ada defisit neurologis atau defisit neurologis ringan ( Skala NIHSS < 5 )
- Ada defisit neurologis ( Skala NIHSS  $\geq$  5 )

### 3.8. Definisi operasional

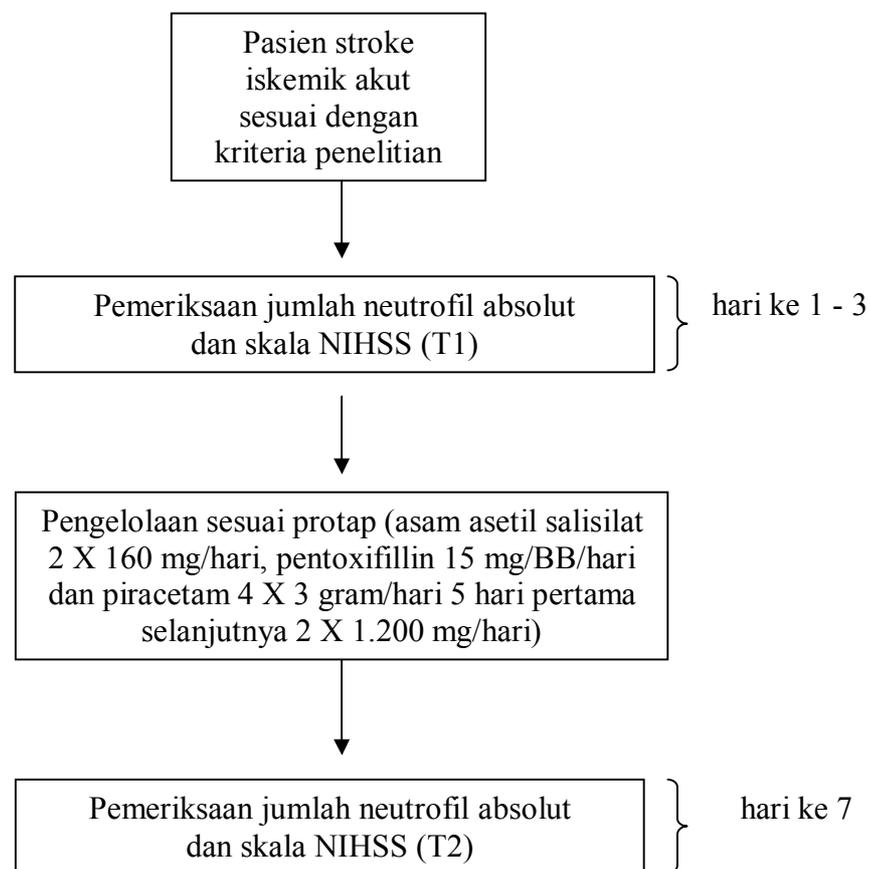
1.	Jumlah neutrofil absolut	Jumlah neutrofil absolut tiap per $\mu$ L . Penghitungan menggunakan darah vena 5 cc dengan antikoagulan	<i>Coulter HmX hematology analyze</i>	Data interval
2.	NIHSS	Skala yang dipergunakan untuk mengukur derajat defisit neurologis terdiri dari 13 item (lihat lampiran) hasil penilaian lihat skoring	Kuesener	Data interval

### 3.9. Cara pengumpulan data

- a. Pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria penelitian diperiksa jumlah neutrofil absolut darah tepi pada jam ke 10 – 72 jam dari awitan stroke dengan menggunakan *Coulter HmX hematology analyze*. Sampel darah diambil dari darah vena sebanyak 5 cc dengan menggunakan antikoagulan.
- b. Defisit neurologis dengan penilaian *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), pemeriksaan CT Scan kepala dilakukan untuk membuktikan diagnosis stroke iskemik

- c. Pasien dikelola sesuai dengan protap yaitu asam asetil salisilat 2 X 160 mg/hari, pentoxifillin 15 mg/BB/hari dan piracetam 4 X 3 gram/hari 5 hari pertama selanjutnya 2 X 1.200 mg/hari
- d. Pada hari ke 7 onset dilakukan pemeriksaan ulang jumlah neutrofil absolut dan skala NIHSS.
- e. Pasien yang pulang dari onset sebelum hari ke 7 dan mengalami komplikasi infeksi selama penelitian dikeluarkan dari penelitian.

### 3.10. Alur penelitian



### 3.11. Analisis statistik

Data yang diperoleh dilakukan *cleaning*, koding dan ditabulasi dan selanjutnya dientry ke dalam komputer

Data yang berskala kontinyu seperti jumlah neutrofil absolut, skala NIHSS, dan sebagainya dideskripsikan sebagai rerata dan simpang baku atau median bila distribusinya tidak normal. Data yang berskala kategorial seperti jenis kelamin, kategori skala NIHSS dan sebagainya dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persentase.

Sebelum uji hipotesis dilakukan uji normalitas distribusi data dengan uji Saphiro-Wilk

Jumlah neutrofil absolut pemeriksaan pertama (hari ke 1-3 awitan = T1) dengan jumlah neutrofil absolut pemeriksaan kedua (hari ke-7 = T2) diuji dengan uji t-berpasangan (parametrik) atau uji Wilcoxon (non parametrik) bila distribusinya tidak normal.

Uji regresi linier (parametrik) atau Spearman's rho (non parametrik) untuk perbedaan rerata antara jumlah neutrofil absolut awal dengan NIHSS T1, NIHSS T2 dan selisih NIHSS T2 – T1

Perbedaan rerata skor NIHSS pemeriksaan pertama (hari ke 1-3 awitan = T1) dengan skor NIHSS pemeriksaan kedua (hari ke-7 = T2) diuji dengan uji t-berpasangan atau uji Wilcoxon bila distribusinya tidak normal.

Perbedaan distribusi kategori defisit neurologis saat masuk untuk rumah sakit (T1) dengan saat hari ke-7 (T2) diuji dengan uji Mc Nemar.

Analisis selanjutnya adalah *Receiver Operating Curve* (ROC) untuk menentukan *cut off point* kadar neutrofil absolut terhadap keluaran stroke iskemik akut yang dinilai berdasarkan kategori skor NIHSS hari ke-7 yaitu tidak ada defisit neurologis/defisit ringan dengan ada defisit

neurologis (defisit sedang - sangat berat). Pada analisis ROC akan didapatkan luas area di bawah kurva (*Area Under The Curve =AUC*) dan *cut off point* jumlah neutrofil untuk prognosis keluaran stroke iskemik akut. Nilai AUC yang dianggap baik apabila  $\geq 70\%$ .

Berdasarkan *cut off point* di atas dilakukan uji akurasi jumlah untuk menentukan prognosis dengan tabel 2X2. Pada analisis 2 x 2 akan didapatkan nilai sensitivitas, spesifitas, dan nilai duga positif dan negatif. Nilai sensitifitas, spesifitas, dan nilai duga positif dan negatif dianggap baik apabila  $\geq 80\%$ .

Analisis data dilakukan dengan program SPSS for Window 11.5. Nilai p dianggap bermakna apabila  $p < 0,05$ .<sup>54,55,56,57</sup>

### **3.12 Etika penelitian**

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

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

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

### 3.13 Keterbatasan penelitian

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

1. Alat pemeriksaan yang digunakan sederhana dan sterilitas perawatan yang masih memungkinkan infeksi (adanya infeksi nosokomial) serta infeksi ringan sehingga jumlah neutrofil absolut darah tepi yang muncul bisa saja lebih besar dari nilai sebenarnya
2. Kriteria inklusi pasien dengan waktu masuk lebih dari 10 jam menghilangkan pasien yang mempunyai derajat klinis berat dan meninggal dalam kurun waktu tersebut sehingga kesimpulan yang didapatkan tidak bisa dipergunakan pada pasien dengan pengambilan pemeriksaan jumlah neutrofil absolut darah tepi kurang dari 10 jam