

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Ruang lingkup penelitian

Ruang lingkup penelitian adalah ilmu penyakit saraf dan ilmu penyakit dalam RS. Dr.Kariadi Semarang.

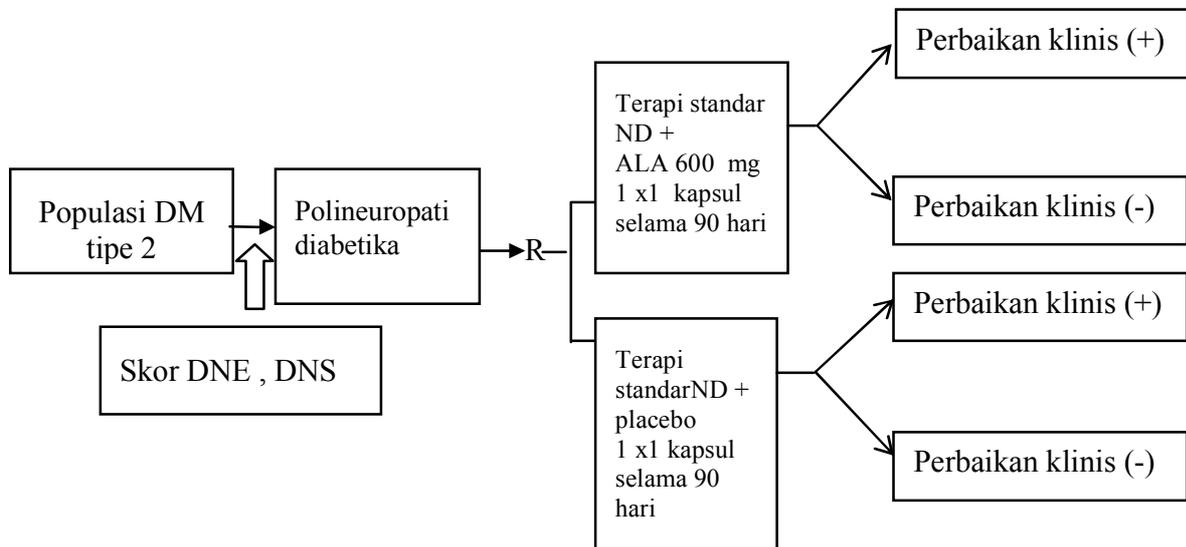
3.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian sudah dilakukan di poliklinik penyakit saraf dan penyakit dalam RS.Dr Kariadi Semarang pada Mei 2010 sampai Nopember 2010.

3.3. Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini adalah uji eksperimental dengan *pre* dan *post test randomized control trial* dengan menggunakan pembutaan ganda . Seluruh subyek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing diberi terapi standar neuropati diabetika (ND) ditambah preparat ALA 600 mg/hari dan placebo. Kelompok perlakuan adalah kelompok yang diberi terapi standar neuropati diabetika dan ALA 600 mg/hari, sedangkan sebagai bukan perlakuan mendapatkan terapi standart neuropati diabetika dan placebo. Terapi standar neuropati diabetika yang dimaksudkan adalah terapi DM tipe 2, terapi simptomatis dan terapi faktor risiko yang ada. Ketersamaran dilakukan pada peneliti dan subyek sebagai penerima terapi. Penempatan subyek secara acak berdasarkan tabel random.

Rancang Bangun Penelitian



R : Randomisasi

Dosis *alpha lipoic acid* yang digunakan adalah 600 mg/hari. *Alpha lipoic acid* 600 mg/hari relatif aman dan jarang menimbulkan efek samping.

Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara acak sederhana (*simple random sampling*) dengan menggunakan tabel random, berdasarkan kedatangan subyek penelitian RS. Dr. Kariadi Semarang. Subyek yang memenuhi syarat penerimaan sampel selanjutnya dialokasikan secara random menjadi 2 kelompok perlakuan dan bukan perlakuan.

Obat dimasukkan dalam plastik obat yang telah diberi kode sebelumnya (A dan B). Kode Obat diberikan oleh petugas farmasi. Kode disimpan terpisah dan baru

akan dibuka setelah penelitian selesai. Peneliti maupun penderita tidak mengetahui isi plastik obat yang diberikan pasien, yang mengetahui isi obat/ placebo adalah hanya petugas dari farmasi .

Alpha lipoic acid dan placebo diberikan tiap 1 bulan sekali sambil melakukan pemeriksaan jumlah *alpha lipoic acid* dan placebo yang tersisa, juga ditanyakan ada tidaknya keluhan yang timbul akibat pemberian *alpha lipoic acid*.

Ketaatan minum obat dipantau dengan dengan lembar ketaatan minum obat yang harus diisi setiap hari yang dibawa penderita atau keluarga. Banyaknya tempat kosong yang tidak ditandai menunjukkan ketidaktaatan minum obat. Jika prosentase kurang dari 75% maka subyek dihitung sebagai *drop-out* .^{24,42}

3.4. Populasi dan sampel

3.4.1. Populasi target

Populasi target adalah penderita polineuropati diabetika
DM tipe 2

3.4.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita polineuropati
diabética berobat di poliklinik saraf dan penyakit dalam
RS. Dr. Kariadi Semarang

3.4.3. Sampel

Subyek penelitian adalah penderita polineuropati diabetika DM
tipe 2 (Diagnosis klinis dengan menggunakan skor DNE / DNS)
yang berobat dipoliklinik Saraf dan penyakit dalam RS. Dr.

Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia ikut dalam penelitian.

3.4.3.1. Kriteria Inklusi

- a. Semua penderita DM tipe 2 yang diagnosis DM menurut Konsensus pengelolaan DM tahun 2006
- b. Diagnosis klinis sebagai polineuropati diabetika dengan skor DNE/DNS
- c. Usia 40-65 thn
- d. Bersedia dijadikan sampel penelitian.

3.4.3.2. Kriteria Eksklusi

1. Mengonsumsi suplemen antioksidan lainnya
2. Kelainan hepar berat (sirrrosis hepatis)
3. Gagal ginjal
4. Terdapat hal-hal yang menyulitkan pemeriksaan (misalnya demensia).

3.5. Besar sampel

Perkiraan besar sampel untuk masing-masing kelompok ditetapkan berdasarkan besar sampel dari rerata 2 kelompok independen.

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)S}{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} \right]^2$$

Keterangan :

n_1 = Jumlah sampel dari kelompok perlakuan

n_2 = Jumlah sampel dari kelompok bukan perlakuan

S = Simpang baku kedua kelompok

\bar{X}_1, \bar{X}_2 = perbedaan klinis yang diinginkan

α = tingkat kemaknaan

β = power

Keterangan :

Penelitian ini menggunakan α sebesar 5 % dan β sebesar 20 % , sehingga $Z_\alpha = 1,96$ dan $Z_\beta = 0,84$. Pada penelitian terdahulu perbedaan klinis yang didapat $\bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 4$, $S = 4,1$, asumsi drop out sebesar 10 % . Sehingga diperoleh sample minimal 20 untuk masing-masing kelompok, jadi jumlah sample secara keseluruhan minimal 40.

3.6. Cara Sampling

Pemilihan subyek dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, pasien yang memenuhi syarat dipergunakan sebagai subyek penelitian berdasarkan kedatangannya di Poliklinik Saraf RS. Dr. Kariadi Semarang. Subyek

penelitian dilakukan randomisasi untuk masuk dalam kelompok pemberian *alpha lipoic acid* dengan terapi standar neuropati diabetika dan hanya diberikan terapi standar neuropati diabetika dengan placebo. Pengambilan jumlah sampel dilakukan sampai jumlah sampel terpenuhi.

3.7. Variabel penelitian

3.7.1 Variabel bebas

Penambahan *alpha lipoic acid* 600 mg/hari

3.7.2 Variabel tergantung

Klinis polineuropati diabetika, yaitu perbedaan rerata skor skor DNE , DNS dan VAS pada awal pemeriksaan ,minggu ke-4, 8 dan ke 12 mendapat *alpha lipoic acid* dan placebo .

3.8. Batasan Operasional

Tabel 3. Batasan operasional

N	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Skala
o				
1.	Skor DNE	Alat ukur yang akan dipergunakan untuk menentukan diagnosis polineuropati . Skor DNE terdiri dari 8 item, yaitu: A) Kekuatan otot: (1) quadrisept femoris (ekstensi sendi lutut); (2) tibialis anterior (dorsofleksi kaki). B) Relfeks: (3) trisept surae/ tendo achiles. C) Sensibilitas jari telunjuk: (4) sensitivitas terhadap tusukan jarum. D) Sensibilitas ibujari kaki: (5) sensitivitas terhadap tusukan	Pemeriksaan fisik, palu reflek, garputala 128 Hz, jarum	Ordinal

		jarum; (6) sensitivitas terhadap sentuhan; (7) persepsi getar dengan menggunakan garpu tala berfrekuensi 128 Hz; dan (8) sensitivitas terhadap posisi sendi. Skor 0 adalah normal; skor 1: defisit ringan atau sedang (kekuatan otot 3-4, refleks dan sensitivitas menurun); skor 2: defisit berat (kekuatan otot 0-2, refleks dari sensitivitas negatif/tidak ada). Nilai maksimal dari 4 macam pemeriksaan tersebut diatas adalah 16. Sedangkan kriteria diagnostik untuk neuropati bila nilai > 3 dari 16 nilai tersebut		
2.	Skor DNS	Alat ukur yang akan dipergunakan untuk menentukan diagnosis polineuropati diabetika . Skor <i>Diabetic Neuropathy Symptom</i> (DNS) merupakan 4 point yang bernilai untuk skor gejala, dengan prediksi nilai yang tinggi untuk menyaring polineuropati pada diabetes. Gejala jalan tidak stabil, nyeri neuropatik, parastesi atau rasa tebal. Satu gejala dinilai skor 1, maksimum skor 4. Skor ≥ 1 diterjemahkan sebagai positif polineuropati diabetik	Kuesioner	Ordinal
3.	<i>Alpha lipoic acid</i>	Kapsul <i>alpha lipoic acid</i> 600 mg yang larut dalam lemak dan air yang memiliki sifat sebagai antioksidan	Kuesioner	Nominal
4.	Perbaikan Klinis	-Perbaikan klinis penderita polineuropati diabetika pada minggu IV, VIII, XII pada kelompok terapi standar ND ditambah <i>alpha lipoic acid</i> dan terapi standar ND ditambah placebo (bukan perlakuan) . Perbaikan klinis meliputi yaitu	-Skor pemeriksaan DNE/DNS (minggu IV, VIII dan XII)	Rasio

gejala dari anamnesis gejala jalan tidak stabil, kesemutan atau baal, nyeri seperti terbakar, nyeri seperti ditusuk-tusuk berdasarkan skor DNS, sedangkan pengurangan rasa nyeri berdasarkan skor VAS. Perbaikan kekuatan otot paha, telapak kaki, sensibilitas raba, tusukan jarum jari telunjuk dan ibu jari kaki, persepsi getar ibu jari kaki, sensibilitas posisi sendi ibu jari kaki berdasarkan skor DNE.
 - Perbedaan rerata skor DNE dan DNS pada minggu I, IV, VIII dan minggu XII penelitian.

5.	Skor VAS	<p>Merupakan salah satu alat ukur untuk menentukan intensitas nyeri seseorang. <i>Visual Analogue Scale</i> yang merupakan garis lurus dengan ujung sebelah kiri diberi tanda 0 = untuk tidak ada rasa sakit dan ujung sebelah kanan diberi tanda dengan angka 10 untuk nyeri yang teramat berat. Intensitas nyeri yang dinilai dengan <i>Visual Analogue Scale</i></p> <p>Kategori: Ringan: 1-3 Sedang: 4 – 7 Berat : 8 -10</p>	Visual Analog <i>Ordinal</i> Scale (VAS)
6	Neuropati Diabetika	<p>Neuropati diabetika adalah adanya gejala dan / atau tanda dari disfungsi saraf perifer dari penderita diabetes tanpa ada penyebab lain selain diabetes melitus setelah dilakukan eksklusi penyebab lainnya.</p>	Skor DNE dan <i>Ordinal</i> DNS
7	Polineuropati Diabetika	<p>Neuropati diabetika yang bersifat simetris</p>	Skor DNE dan <i>Ordinal</i> DNS

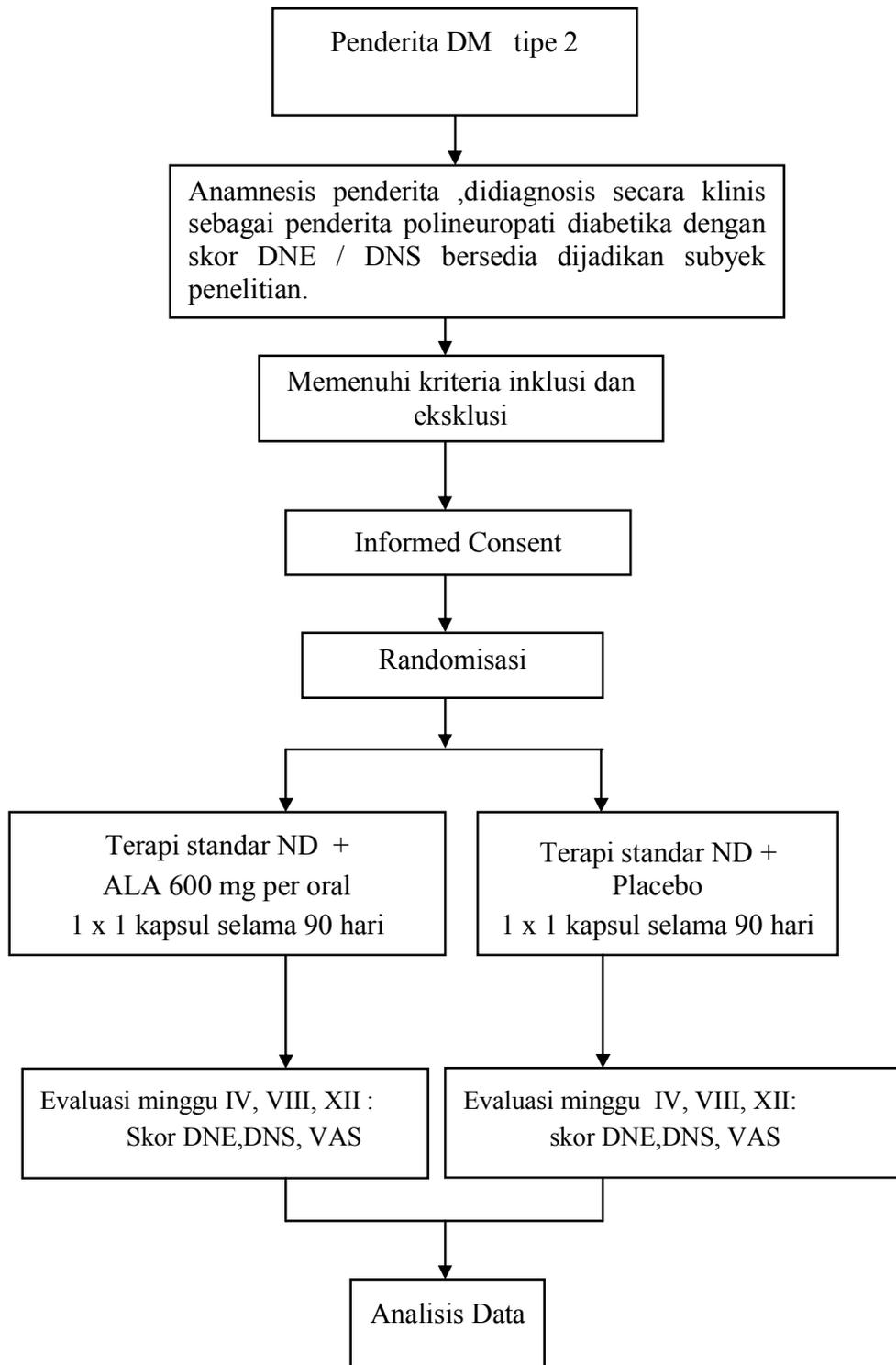
3.9. Alur penelitian

Semua pasien yang termasuk kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan random alokasi. Pada kedua kelompok dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan neurologis untuk diagnosis klinis polineuropati diabetika menggunakan instrument skor DNE dan DNS. Penderita dengan keluhan nyeri, untuk mengukur intensitas nyeri dengan skor VAS. Dilakukan pemeriksaan gula darah puasa dan 2 jam post prandial, HbA1C, profil lipid. Dilakukan pencatatan dan faktor risiko yang ada.

Kelompok bukan perlakuan mendapat terapi standar neuropati diabetika, yaitu terapi DM, aspilet 1 x 1, Vitamin B1B6B12 2 x 1, untuk yang mengalami nyeri neuropatik amitriptilin 1 x 12,5 mg, terapi faktor risiko yang ada dan pemberian plasebo. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi *alpha lipoic acid* 600 mg/hari pada terapi standar neuropati diabetika sampai minggu ke-12. Tiap sampel pada kedua kelompok memperoleh pengobatan sesuai faktor risiko yang ada. Pencacatan skor DNE dan DNS dilakukan pada minggu ke-0, 4, 8 dan ke-12 pada kedua kelompok yang dilakukan peneliti. Penderita yang mengalami nyeri neuropatik perbaikan klinis selain dengan skor DNE dan DNS ditambah dengan menggunakan instrumen skor VAS.

Alpha lipoic acid dan placebo diberikan diberikan tiap bulan sekali sambil melakukan penghitungan jumlah *alpha lipoic acid* atau plasebo yang tersisa, juga ditanyakan mengenai ada tidaknya keluhan yang timbul akibat pemberian *alpha lipoic acid*.

Alur penelitian



3.10. Analisis Statistik

Sebelum dilakukan analisis data diperiksa kelengkapan data , dan selanjutnya dilakukan coding , dan tabulasi. Di uji normalitas data dengan uji Saphirow Wilk karena jumlah sampel 44 pasien .

Data yang berskala nominal/ordinal seperti usia , jenis kelamin, kategori hipertensi , pendidikan lama DM, ada tidaknya nyeri , kategori Hba1c, GD I / II, dislipidemia disampaikan dalam distribusi frekuensi, sedangkan data yang berskala rasio atau interval akan disajikan dalam nilai-nilai diskriptifnya (rerata, simpang baku, nilai minimal dan maksimal).

Perbedaan antara kelompok perlakuan dan kelompok bukan perlakuan yang berskala nominal /ordinal akan diuji dengan X^2 (*Chi-square*).

Dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu: kelompok perlakuan (terapi standar ND + ALA) dan kelompok bukan perlakuan (terapi standar ND + placebo). Perbaikan klinis yang dinilai adalah perbedaan rerata skor DNE ,DNS dan VAS antara kelompok perlakuan dan kelompok bukan perlakuan.

Perbaikan klinis penelitian ini merupakan variabel berskala interval/ratio berbentuk kontinyu. Uji yang digunakan untuk menganalisa perbedaan rerata skor DNS , DNE dan VAS minggu ke-4, ke-8 dan ke-12 karena distribusi data tidak normal dengan uji

non parametrik menggunakan Friedman, Wilcoxon dan Mann-Whitney. Untuk karakteristik demografi data dasar atau data yang berbentuk nominal , maka analisis statistik yang digunakan adalah X^2 (*Chi-square*). Analisis data program SPSS for Window Ver,15 dan Strata for Windows versi 7. Nilai dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$.

3.11. Etika penelitian

3.12.1. Sebelum melakukan penelitian dimintakan *ethical*

Clearance dari komisi Etik Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro/ RS.Dr. Kariadi Semarang.

3.12.2. Dimintakan persetujuan penderita atau keluarga (*Informed Consent*) setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini dan responden berhak mengundurkan diri sewaktu-waktu dari penelitian tanpa dibebani biaya.

3.12.3. Responden tidak dibebani biaya untuk penelitian ini.