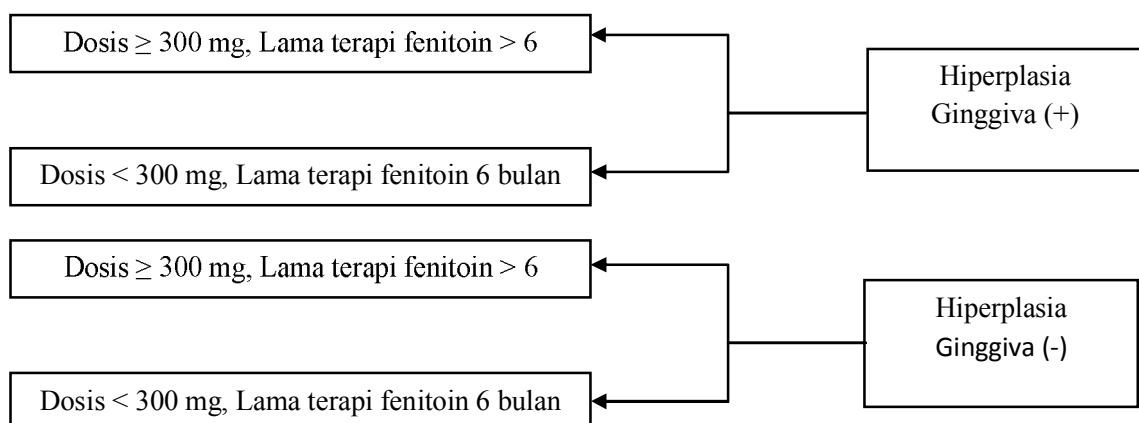


BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *case control*, dimana kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol berdasarkan status paparan. Pendekatan yang digunakan adalah retrospektif, dimana hiperplasia ginggiva yang dipercaya sebagai dampak pemberian fenitoin diidentifikasi terlebih dahulu, baru kemudian dosis oral dan lama pemberian fenitoin pada waktu yang lalu dicatat untuk dianalisis. Data penelitian didapatkan dari pasien epilepsi yang memenuhi kriteria inklusi dan memeriksakan diri ke instalasi rawat jalan RSUP Dr.Kariadi Semarang mulai bulan September 2010 sampai Februari 2011. Rancangan penelitian ini disederhanakan berikut:



Gambar 10. Skema studi kasus kontrol

3.2 Populasi dan subyek

1. Populasi kasus pada penelitian ini adalah semua penderita epilepsi yang mendapat monoterapi obat anti epilepsi (OAE) fenitoin.
2. Subyek penelitian ini adalah penderita epilepsi yang mendapat monoterapi OAE fenitoin dan memenuhi kriteria inklusi di instalasi rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang baik yang mengalami hiperplasia ginggiva maupun tidak.

Subyek penelitian harus memenuhi kriteria-kriteria sebagai berikut :

a. Kriteria inklusi:

1. Usia dewasa (>14 tahun)
2. Mendapat monoterapi OAE fenitoin berturut-turut dan teratur setidaknya 6 bulan dengan dosis tetap
3. Bersedia ikut serta dalam penelitian ini yang dibuktikan dengan menandatangani inform konsen.

b. Kriteria eksklusi:

1. Pernah mendapat terapi OAE kombinasi atau monoterapi OAE selain fenitoin sebelumnya.
2. Mengonsumsi obat *calcium channel bloker* lain
3. Memakai kawat gigi.
4. Kehamilan
5. Diabetes Mellitus

3. Besar sampel

Besarnya subyek penelitian ditentukan secara *consecutive sampling* yaitu dengan mendata pasien-pasien sesuai kriteria inklusi dan eksklusi hingga memenuhi jumlah yang memenuhi syarat analisis. Perhitungan besar sampel menggunakan formula studi kasus kontrol dengan rumus sebagai berikut.⁵⁹

$$n = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2})^2}{(P1 - P2)^2}$$

$$n = \frac{(1,96\sqrt{2 \times 0,5 \times 0,5} + 0,842\sqrt{0,8 \times 0,2 + 0,2 \times 0,8})^2}{(0,8 - 0,2)^2}$$

$$n = \frac{(1,96\sqrt{0,5} + 0,842\sqrt{0,32})^2}{(0,6)^2}$$

$$n = 14,82$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel dalam satu kelompok (kasus/kontrol)

Z α = 1,96; untuk $\alpha = 0.05$

Z β = 0,842; untuk $\beta = 0.20$

Q = 1 - P

P2 = prevalensi kejadian hiperplasia ginggiva pada pasien yang mendapat monoterapi OAE fenitoin, yaitu 15-50%. Pada penelitian ini digunakan nilai 20%

R = Risiko relatif yang diperkirakan hendak dicapai, pada penelitian ini digunakan nilai 4

Batas kemaknaan 95% ($p=0,05$), sementara ketajaman power 80%.

Dengan penghitungan berdasarkan rumus di atas, didapatkan nilai $n = 14,82$ yang jika dibulatkan menjadi 15. Hal ini berarti minimal di setiap kelompok perlakuan memiliki anggota 15 sampel. Studi ini dipersiapkan cadangan sampel sebesar 20%, sehingga jumlah sampel dalam masing-masing kelompok menjadi 18 sampel, namun untuk memudahkan analisis kami membulatkan hingga 20 sampel pada masing-masing kelompok sampel dan kelompok kontrol, sehingga didapatkan jumlah keseluruhan sampel dalam studi ini adalah 40. Kelompok kasus pada penelitian ini adalah penderita epilepsi yang mendapat monoterapi OAE (obat anti epilepsi) fenitoin yang mengalami hiperplasia ginggiva, lalu ditelusuri kebelakang mengenai penggunaan dosis dan lama pemberian fenitoin, selanjutnya kelompok kontrol pada penelitian ini adalah penderita epilepsi yang mendapat monoterapi OAE fenitoin yang tidak mengalami hiperplasia ginggiva lalu ditelusuri kebelakang mengenai penggunaan dosis dan lama pemberian fenitoin.

3.3 Variabel Penelitian

Variabel penelitian meliputi :

1. Variabel bebas adalah faktor risiko hiperplasia ginggiva dimana pada penelitian ini meliputi variabel dosis (dosis fenitoin oral dan kadar fenitoin dalam serum) dan lama pemberian fenitoin.
2. Variabel tergantung adalah hiperplasia ginggiva yang diukur menggunakan skor Hiperplasia Indeks (HI).
3. Variabel perancu dalam penelitian ini adalah faktor risiko hiperplasia ginggiva diluar dua variabel di atas, meliputi: diabetes mellitus, oral higine, pemakaian kawat gigi, kehamilan, penyakit periodontal dan konsumsi asam folat.

3.4. DEFINISI OPERASIONAL

Tabel 5. Definisi Operasional

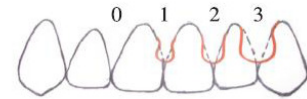
No	Variabel	Batasan Operasional	Cara pengukuran	Skala
1.	Dosis	<p>Dosis oral: Asupan obat dengan dosis tetap yang secara rutin dan teratur diberikan pada penderita epilepsi dalam jangka waktu setidaknya 6 bulan serta memberikan efek terapeutik. Dosis yang diberikan di poli rawat jalan Ilmu penyakit saraf RSDK antara lain 1x100mg, 1x200mg, 3x100mg, dan 2x200mg. Dosis dikatakan rendah jika <300mg, yaitu meliputi dosis 1x100mg dan 1x200mg. Dosis dikatakan tinggi jika ≥ 300mg, meliputi 3x100mg dan 2x200mg. Dosis yang tinggi merupakan faktor risiko hiperplasia ginggiva.</p> <p>Dosis/Kadar fenitoin dalam darah:</p>	<p>Data diperoleh dan dicatat dari rekam medik rawat jalan Poli Ilmu penyakit Saraf RSDK</p> <p>Pemeriksaan laboratorium dengan sampel darah vena.</p>	Ordinal
		<p>didalam serum darah penderita epilepsi yang telah menerima dosis fenitoin oral</p>		Rasio

secara tetap dan teratur selama setidaknya 6 bulan serta menunjukkan efek terapeutik. Kadar fenitoin dalam serum dikatakan tinggi jika $\geq 10\mu\text{g/ml}$, dan dikatakan rendah jika $< 10\mu\text{g/ml}$. kadar fenitoin dalam darah yang tinggi merupakan faktor risiko hiperplasia ginggiva dalam penelitian ini.

- | | | | | |
|----|----------------------|---|---|---------|
| 2. | Lama pemberian | Hitungan waktu dengan satu bulan yang menyatakan lamanya penderita epilepsi mengkonsumsi obat fenitoin dan menunjukkan efek terapeutik. Lama pemberian disebut singkat jika tepat 6 bulan, dan dikatakan lama jika >6 bulan. Pemberian fenitoin yang lama merupakan faktor risiko hiperplasia ginggiva. | Data diambil dari rekam medik. | Ordinal |
| 3. | Hiperplasia Ginggiva | Pertumbuhan jaringan ginggiva yang berlebih terinflamasi atau mengalami peradangan yang ditimbulkan oleh obat fenitoin. Ditandai dengan gusi yang membesar, terinflamasi, dan mengalami | Pemeriksaan pada cavum oris dengan:

<i>Hyperplasia Index (HI)</i>
Seymour digunakan sebagai parameter | Ordinal |

perdarahan. Gusi akan tampak mengukur derajat berlobulasi akibat pembesaran papil, pembesaran ginggiva. dan mahkota gigi akan ditutupi sebagian oleh jaringan hiperplasia. Derajat hiperplasia ginggiva diukur dengan *Hyperplasia Index*.²



<p>4. Usia penderita</p>	<p>Usia penderita epilepsi yang telah mengkonsumsi monoterapi fenitoin setidaknya 6 bulan, yang berisiko terhadap hiperplasia ginggiva. Dalam penelitian ini Usia penderita dalam satuan tahun yang diperoleh dari anamnesis dengan penderita atau keluarganya dicocokkan dengan KTP /identitas yang ada, dengan pembulatan kurang dari 6 bulan dibulatkan kebawah dan sama atau lebih dari 6 bulan dibulatkan keatas, penelitian ini batasan operasionalnya adalah dewasa >14 tahun.</p>	<p>Data diambil dari rekam medik dan kuesioner.</p>	<p>Rasio</p>
--------------------------	--	---	--------------

5. Jenis Kelamin	<p>Jenis kelamin penderita epilepsi yang telah mengkonsumsi monoterapi fenitoin setidaknya 6 bulan, yang berisiko terhadap hiperplasia ginggiva</p> <p>Jenis kelamin penderita diperoleh dari anamnesis dengan penderita atau keluarganya dicocokkan kartu tanda penduduk (KTP /identitas yang ada).</p>	<p>Data diambil dari rekam medik.</p>	Nominal
6. Oral Higin	<p>Suatu keadaan yang menandakan tingkat kebersihan dari mulut dan gigi yang ditandai adanya plak/debris dan calculus. Untuk analisis dilakukan pengkatagorian OHI (oral higin indeks) berdasarkan: DI (debris indeks) dan CI (calculus indeks) Oral Higin.</p> <p>Dikatakan Oral Higin baik jika skor OHI-S baik - sedang ≤ 3 dan dikatakan Oral Higin buruk jika skor OHI-S > 3</p>	<p>Pemeriksaan pada cavum oris dengan:</p> <p>OHI (oral higin indeks) berdasarkan: DI (debris indeks) dan CI (calculus indeks) Oral Higin :</p> <p>Skor 0 = tidak ada karang gigi/debris sama sekali</p> <p>Skor 1 = karang gigi/debris ada di sepertiga servikal permukaan gigi</p> <p>Skor 2 = karang gigi/debris sampai pertengahan</p>	Ordinal →Numerik

permukaan gigi

Skor 3 = karang gigi/debris
sampai mencapai daerah
sepertiga oklusal/ insisial
permukaan gigi

$$CI = \frac{\text{Jumlah skor calculus}}{\text{Jumlah gigi diperiksa}}$$

$$DI = \frac{\text{Jumlah skor Debris}}{\text{Jumlah gigi diperiksa}}$$

$$OHI-S = CI+DI$$

	Skor OHI	Keadaan
1	0,0 – 1,2	Baik
2	1,3 – 3,0	Sedang
3	3,1 - 6,0	Kurang

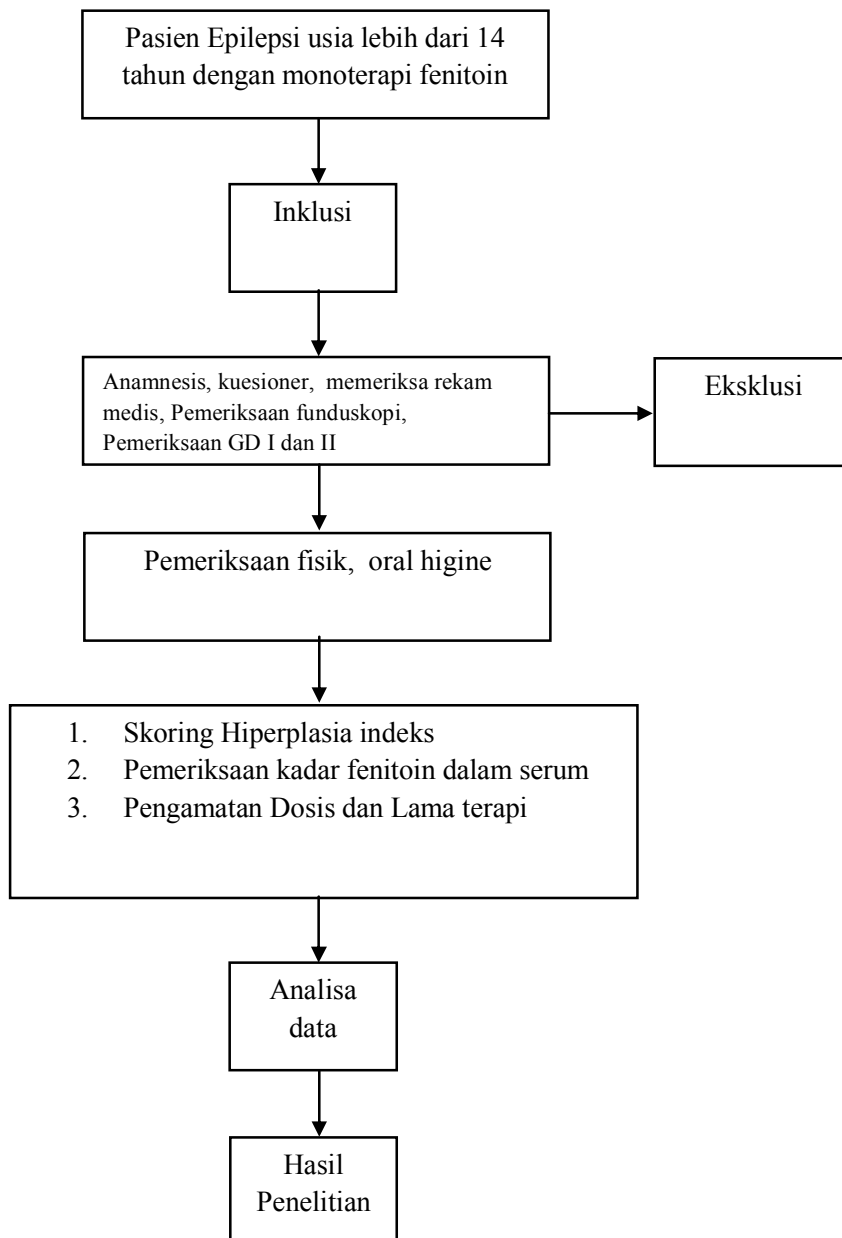
7. Diabetes Mellitus kadar gula dalam darah diperiksa dengan pemeriksaan laboratorium, bila kadar gula darah puasa $\geq 126\text{mg/dl}$ atau 2 jam postprandial $\geq 200\text{mg/dl}$ dan atau Gula darah puasa dan postprandial di lab. Funduskopi Ordinal

	<p>pada pemeriksaan funduskopi didapatkan adanya retinopati diabetika maka pasien dinyatakan menderita diabetes mellitus. Jika tidak memenuhi persyaratan, maka pasien dinyatakan tidak menderita diabetes mellitus.</p>			
8.	Asam Folat	<p>Asam folat yang apabila dikonsumsi secara rutin oleh penderita epilepsi dapat mengurangi timbulnya hiperplasia ginggiva. Pada studi ini, dengan mengabaikan dosis yang diminum, tiap pasien dinilai dalam dua kategori, mengkonsumsi atau tidak mengkonsumsi.</p>	Anamnesa,Rekam medik	Ordinal

3.5. Bahan dan peralatan penelitian

1. Pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium kadar serum fenitoin dalam darah dilakukan dengan mengirimkan penderita ke laboratorium CITO.
2. Instrumentasi untuk identifikasi dan anamnesis disusun dalam kuesioner
3. Pemeriksaan laboratorium gula darah puasa dan postprandial dan pemeriksanan retinopati diabetika dengan funduskopi.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 11. Bagan Alur penelitian

3.7. Prosedur Penelitian

Penderita epilepsi dengan terapi tunggal obat fenitoin yang datang ke Instalasi Rawat Jalan Poli Saraf RS Dr.Kariadi Semarang, yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan bersedia untuk diikuti sertakan dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*, lalu dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik, funduskopi, laboratorium gula darah puasa dan postprandial, oral higine, Selanjutnya dilakukan evaluasi dari catatan rekam medik terhadap dosis oral dan lama pemberian fenitoin lalu dilakukan skoring Hiperplasia Indeks dan pengambilan sampel darah serum.

Pengambilan sampel darah serum fenitoin sesaat dilakukan kemudian. Sampel darah diambil kurang lebih 3-5 cc oleh petugas laboratorium RS Kariadi. Petugas laboratorium CITO mengambil segera sampel darah beku tersebut untuk diambil serumnya kurang lebih 2-3 cc lalu diperiksa dengan metode FPIA (*Fluorrecent polarization immunoassay*) dengan waktu pekerjaan kurang lebih 5 hari dan pekerjaannya menggunakan Alat *AXSYM*.

3.8. Pengumpulan data

Data dalam penelitian ini terdiri dari dua jenis. Data pertama adalah data primer meliputi pengisian kuesioner, yaitu: identitas, anamnesis, pemeriksaan fisik, dan data primer lainnya diperoleh dari pemeriksaan kadar serum fenitoin dalam darah, skoring Oral Higine Indeks, skoring Hiperplasia Indeks Saymor,

pemeriksaan gula darah puasa, gula darah 2 jam postprandial, dan pemeriksaan retinopati diabetika dengan funduskopi. Sementara data sekunder didapatkan dari catatan rekam medis pasien, berupa riwayat pemakaian dosis oral dan lama pemberian fenitoin, serta riwayat keteraturan mengkonsumsi asam folat.

3.9. Analisis data

Data yang telah terkumpul melalui pengisian kuesioner kemudian menjalani proses *cleaning* untuk menjamin kelengkapan dan keakuratan. Kemudian dilanjutkan dengan proses input ke dalam komputer dengan sistem *coding*. Penyajian dan analisis dilakukan dengan komputer menggunakan program SPSS Windows versi 15 menggunakan analisis statistik yang sesuai.

Analisis data dimulai dengan melakukan uji komparatif terhadap data karakteristik pasien dari kelompok yang mengalami hiperplasia ginggiva dan yang tidak dengan Chi-square atau Fisher exact jika skala variabel ordinal dan Uji T independen atau Mann Whitney jika skala variabel rasio. Analisis dilanjutkan dengan menghitung odds ratio (OR) dari variabel besar dosis dan lama pemberian fenitoin terhadap kejadian hiperplasia ginggiva. Uji korelasi dilakukan terhadap dua variabel faktor risiko tersebut terhadap kejadian hiperplasia ginggiva dengan uji Pearson atau Spearman tergantung dari sebaran data. Analisis terakhir dilakukan dengan adalah multiple regresi, untuk mengetahui besarnya pengaruh masing-masing variabel secara bersamaan

terhadap kejadian hiperplasia ginggiva. Hasil analisis dikatakan signifikan jika nilai $p < 0,05$.

3.10. Etika penelitian

Sebelum melakukan penelitian, peneliti mengajukan permohonan *ethical clearance* dari komisi Etik Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi. Persetujuan keikutsertaan dalam penelitian ini selanjutnya diajukan kepada para penderita atau keluarga dalam bentuk informed consent. Seluruh biaya yang dipergunakan untuk penelitian ini ditanggung oleh peneliti sendiri, responden tidak dibebani biaya tambahan apapun. Data penderita dijamin kerahasiaannya.