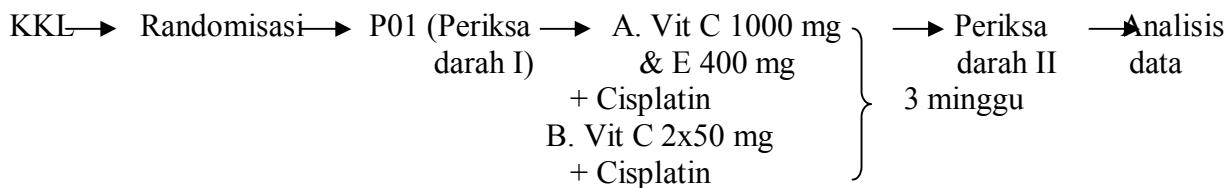


BAB 4
METODE PENELITIAN

4.1. Desain penelitian

Jenis penelitian adalah eksperimental dengan rancangan *pre and post test design* sehingga dapat diketahui perubahan yang terjadi akibat perlakuan. Perubahan yang terjadi pada penderita KKL yang mendapat kemoterapi *cisplatin* + kombinasi vitamin C 1000 mg dan E 400 mg (kelompok perlakuan) akan dibandingkan dengan kelompok kemoterapi *cisplatin* + vitamin C 2 x 50 mg (kelompok kontrol), selanjutnya dianalisis pengaruhnya terhadap variabel yang diteliti. Penelitian ini untuk menilai kemampuan kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi dalam menghambat penurunan sistem hemopoetik penderita KKL yang mendapat kemoterapi *cisplatin*.

Skema penelitian



Gambar 11. Bagan skema penelitian

Keterangan : - - - - - Dibandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

PO1 : Kelompok sebelum terapi

PO2 : Kelompok sesudah terapi

4.2. Tempat dan waktu penelitian

4.2.1. Tempat penelitian :

1. Klinik dan bangsal THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang, untuk pemeriksaan dan penjelasan kepada subyek penelitian.
2. Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang, untuk pengambilan darah dan pemeriksaan hemoglobin, eritrosit, lekosit dan trombosit.

4.2.2. Waktu penelitian :

Penelitian dilakukan Mei - Agustus 2011

4.3. Populasi dan sampel

4.3.1. Populasi

Populasi target penelitian adalah semua penderita KKL. Populasi terjangkau adalah semua penderita KKL yang datang berobat ke klinik THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.3.2. Sampel

Sampel yang diikutkan dalam penelitian harus memenuhi kriteria :

a). Kriteria inklusi :

1. KKL dengan kemoterapi *cisplatin* seri I dan II.
2. KKL dengan jenis histopatologi karsinoma sel skuamosa.
3. KKL stadium II – IV.
4. Umur ≥ 15 - ≤ 70 tahun.
5. Skala *Karnofsky* $\geq 60\%$.
6. Kadar albumin serum dalam batas normal ($\geq 2,5$ gr %) dengan metode elektroforesis.
7. Bersedia ikut dalam penelitian sampai selesai dengan menandatangani *informed consent*.

b). Kriteria eksklusi :

1. Menderita penyakit perdarahan, depresi sumsum tulang, penyakit yang berpengaruh terhadap respon ketahanan tubuh misalnya : kelainan sistem imun, TBC paru, DM dan infeksi atau kelainan berat lain.
2. Mendapatkan radioterapi.
3. Mendapatkan transfusi darah sebelum, selama dan sesudah kemoterapi.
4. Mendapatkan antioksidan lain sebelum, selama dan sesudah kemoterapi.
5. Pasien dengan gangguan lambung, hepar dan ginjal.

c). Kriteria drop out :

1. Keadaan umum memburuk.
2. Didapatkan komplikasi berat akibat kemoterapi.
3. Didapatkan komplikasi berat / alergi akibat pemberian kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi.
4. Meninggal / pulang paksa dari perawatan.

4.4. Besar sampel

Besar sampel untuk menguji hipotesis, dengan menggunakan power 80 %, signifikansi = 0,05 dan perbedaan kadar yang diinginkan sebesar = 1 gram % (SD=1,15)

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) \cdot \sigma}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

Berdasarkan penelitian pendahuluan diperoleh simpang baku 1,14 perbedaan klinis kadar hemoglobin = 1 gr % dianggap berarti, dengan nilai kemaknaan $\alpha = 0,05$ dan power 80 %.¹⁶

Keterangan :

n = besar sampel

$\alpha = 0,05 \rightarrow Z\alpha : 1,96$

$\beta = 80\% \rightarrow Z\beta : 0,84$

σ : simpang baku (SD)

$X_1 - X_2$: perbedaan kadar Hb yang diinginkan = 1

α : tingkat kemaknaan

β : power

dengan perhitungan sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(1,96 + 0,84) \cdot 1,14}{1} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 (3,192)^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 \times 10,19 = 20,38 \text{ pembulatan } 20 + 10 \% \text{ (estimasi DO)}$$

Hasil perhitungan rumus di atas maka didapatkan besar sampel untuk masing-masing kelompok adalah minimal 22.

4.4.1. Teknik pengambilan sampel

Penderita KKL yang datang di klinik dan bangsal THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang dan memenuhi kriteria inklusi penelitian.

4.5. Variabel penelitian :

4.5.1. Variabel bebas : kombinasi vitamin C 1000 mg dan E 400 mg.

4.5.2. Variabel tergantung : kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, jumlah lekosit dan jumlah trombosit.

4.6. Definisi operasional

4.6.1. Kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi

Kombinasi vitamin C yang dipakai adalah vitamin C 500 mg, komposisi : *ascorbic acid*, dosis pemberian 2 x 500 mg per hari, rencana pemberian selama 5 minggu, sedangkan vitamin E yang dipakai adalah vitamin E 200 mg, komposisi : *D-@ tocopherol*, dosis pemberian 2 x 200 mg perhari, pemberian selama 5 minggu.

Kombinasi vitamin C dan E : skala nominal.

4.6.2. Kadar hemoglobin adalah banyaknya hemoglobin dalam sel darah merah yang dinilai dalam gram persen, diperiksa dengan metode *sianmethemoglobin*, nilai normal laki-laki dewasa : 13 – 16 g/dl sedangkan perempuan dewasa : 12 – 14 g/dl, pada usia pubertas mendekati kadar dewasa yaitu 11,5 – 14,8 g/dl.

Kadar hemoglobin : skala rasio.

4.6.3. Jumlah eritrosit adalah eritrosit yang beredar dalam sirkulasi darah, diperiksa dengan metode elektronik (otomatis), nilai normal laki-laki dewasa : 4,5 – 6,5 juta /mm³ sedangkan perempuan dewasa : 3,8 – 5,8 juta/mm³, sedangkan pada anak usia 6-10 tahun : 3,80 – 5,8 juta/mm³

Jumlah eritrosit : skala rasio.

4.6.4. Jumlah leukosit adalah leukosit yang beredar dalam sirkulasi darah, diperiksa dengan cara otomatis menggunakan mesin penghitung sel

darah (*hematology analyzer*), nilai normal laki-laki dan perempuan dewasa : 4-10 rb / mm³ sedangkan pada anak-anak : 9 – 12 rb/mm³.

Jumlah lekosit : skala rasio.

4.6.5. Jumlah trombosit adalah trombosit yang beredar dalam sirkulasi darah, diperiksa dengan cara otomatis menggunakan mesin penghitung sel darah (*hematology analyzer*), nilai normal laki-laki dan wanita 150 – 400 ribu/mm³.

Jumlah trombosit : skala rasio.

4.7. Bahan dan alat penelitian

4.7.1. Bahan penelitian :

1. Darah diambil dari vena cubiti, diambil tiga hari sebelum terapi serta 1 minggu sesudah terapi.
2. Tablet vitamin C 500 mg diberikan 2 x sehari dan tablet vitamin E 200 mg diberikan 2 x sehari, selama 5 minggu pada kelompok perlakuan.
3. Tablet vitamin C 50 mg diberikan 2 x sehari dan diberikan 2 x sehari, selama 5 minggu pada kelompok kontrol.

4.7.2. Alat penelitian :

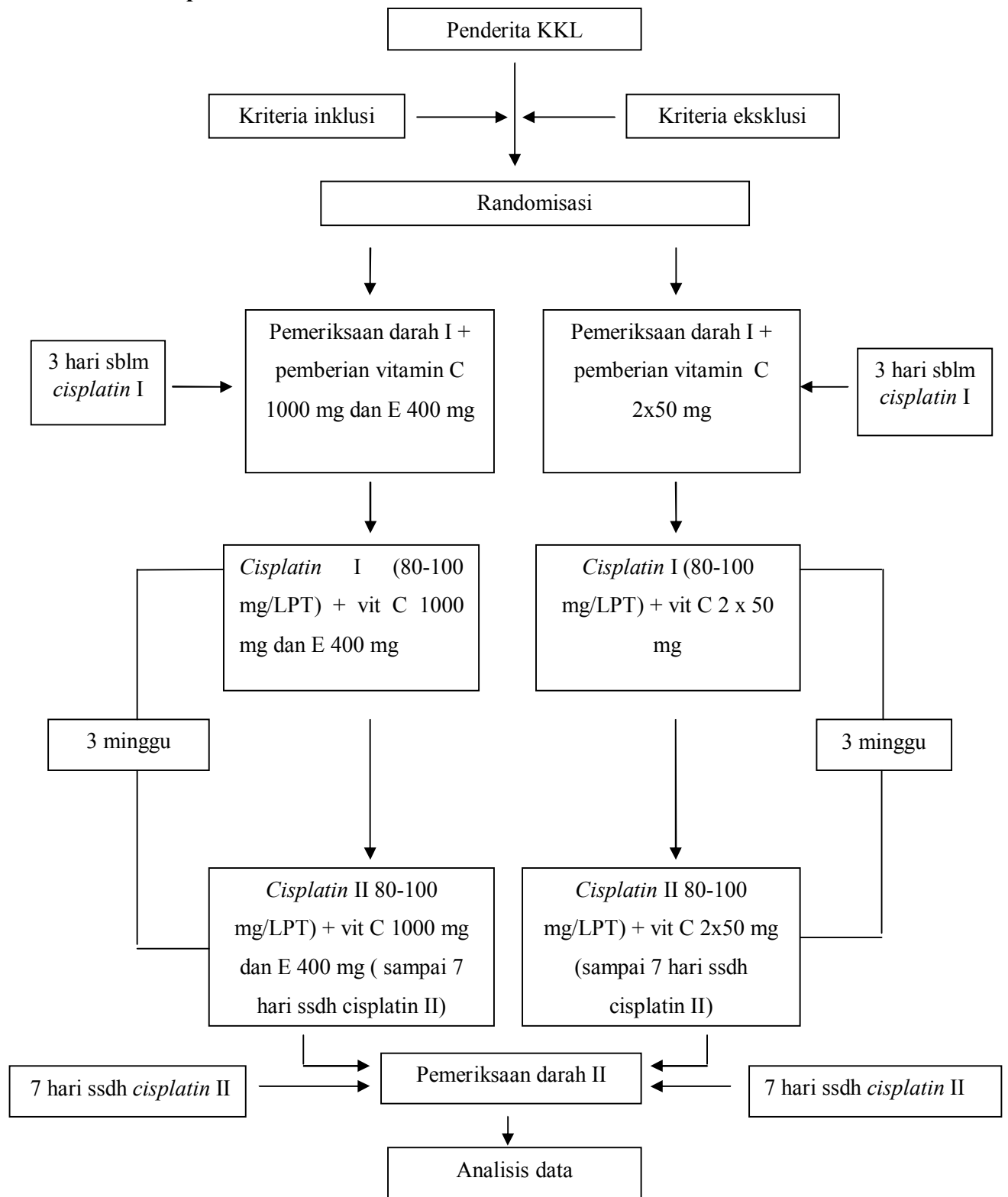
1. S spuit 3 cc untuk pengambilan darah dan tabung berisi antikoagulan EDTA.

2. Pemeriksaan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit menggunakan *Auto Analyzer HMX*.

4.8. Cara kerja

1. Penderita KKL yang datang di klinik dan bangsal THT-KL RSUP Dr.Kariadi Semarang bila memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan sebagai subyek penelitian, dilakukan randomisasi blok kemudian dibagi 2 kelompok : kelompok perlakuan dan kontrol.
2. Dilakukan pengambilan darah I pada kelompok perlakuan dan kontrol untuk pemeriksaan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit tiga hari sebelum kemoterapi cisplatin I.
3. Diberikan tablet vitamin C 2 x 500 mg dan tablet vitamin E 2 x 200 mg perhari pada kelompok perlakuan, diberikan tablet vitamin C 2 x 50 mg pada kelompok kontrol sesudah pengambilan darah I sampai 1 minggu sesudah kemoterapi *cisplatin* II (selama 5 minggu)
4. Dilakukan pengambilan darah II pada kelompok perlakuan dan kontrol untuk pemeriksaan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit 1 minggu sesudah kemoterapi cisplatin II.
5. Dilakukan analisis data.
6. Penelitian dihentikan bila pasien menolak melanjutkan penelitian atau keadaan umum memburuk.

4.9. Alur penelitian



Gambar 12. Bagan alur penelitian

4.10. Analisis data

Analisis data menggunakan program komputer. Taraf kemaknaan (α) untuk uji hipotesis adalah 0,05.

Tahapan analisis statistik dalam penelitian ini:

1. Analisis deskriptif untuk data demografis (usia, jenis kelamin), jenis KKL, stadium kanker dan kadar albumin.
2. Perbandingan data demografis (umur, jenis kelamin), jenis KKL, stadium kanker, kadar albumin antara dua kelompok digunakan uji *chi square*.
3. Uji rerata selisih (Delta) kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, lekosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol, karena distribusi data normal maka digunakan uji parametrik yaitu *paired t test* dan *independent t test*.

4.11. Etika penelitian

Penderita yang memenuhi syarat penelitian, diminta persetujuannya secara tertulis dengan menandatangani persetujuan medis. Penderita berhak menolak diikutsertakan dalam penelitian dengan alasan apapun serta berhak keluar dari penelitian setiap saat. Data identitas penderita dirahasiakan. *Ethical clearance* disetujui Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian menjadi tanggung jawab peneliti.