

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup keilmuan dari penelitian ini mencakup bidang Neurologi dan Hematologi.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Maret– Juni 2016

3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian kohort prospektif tentang manfaat penilaian rasio neutrofil limfosit (NLR) darah tepi sebagai indikator *outcome* stroke iskemik akut.

3.4 Populasi Sampel

3.4.1 Populasi Target

Pasien stroke iskemik akut.

3.4.2 Populasi Terjangkau

Pasien stroke iskemik akut yang dirawat di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang

3.4.1 Subjek penelitian

Sampel diambil dari semua pasien stroke iskemik akut yang dirawat di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang mulai Februari 2016 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

3.4.1.1 Kriteria inklusi

- 1) Pasien stroke iskemik fase akut (awitan < 72 jam), yang diagnosis nya telah ditegakkan melalui CT-Scan, dan dirawat di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang
- 2) Pasien/keluarga bersedia diikutsertakan dalam penelitian.

3.4.1.2 Kriteria eksklusi

- 1) Pasien menderita stroke iskemik transformasi hemorragik
- 2) Pasien mengalami infeksi dibuktikan dengan jumlah leukosit >15.000/mm³ (leukositosis)

3.4.1.3 Kriteria *Drop Out*

- (1) Pasien meninggal sebelum hari ke 7 perawatan
- (2) Pasien pulang sebelum hari ke 7 perawatan

3.4.2 Cara pengambilan subjek

Sampel dipilih dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua pasien yang datang secara berurutan dan memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi diikutsertakan dalam penelitian hingga jumlah minimal sampel terpenuhi.

3.4.3 Besar subjek penelitian

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel :

$$n1 = n2 = \frac{\{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Zb\sqrt{P1Q1} + P2Q2)\}^2}{(P1 - P2)^2}$$

Penelitian ini menggunakan RR = 3,5 dengan IK 95%, berarti $\alpha = 0,05$; power 80%, $Z\alpha = 1,96$ dan $Z\beta = 0,842$. Pada penelitian terdahulu $P1 = 0,7 \rightarrow Q1 = 0,3$; $P2 = 0,2 \rightarrow Q2 = 0,8 \rightarrow n1 = n2 = 14,3 = 14$

Sampel total = 28, dengan asumsi sampel *drop out* sebesar 20% maka didapatkan jumlah sampel sebesar 34 orang.⁴⁹

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dari penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit darah tepi yang diukur pada hari pertama perawatan pada pasien stroke iskemik akut (<72 jam pasca awitan).

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah perubahan (perbaikan/perburukan) *outcome* klinis yang diukur pada hari pertama dan hari ketujuh perawatan dengan skor NIHSS.

3.5.3 Variabel Perancu

Variabel perancu pada penelitian ini meliputi usia, tekanan darah, kadar glukosa darah, dan kadar kolesterol darah.

3.6 Definisi Operasional Variabel

Tabel 4. Definisi Operasional Variabel

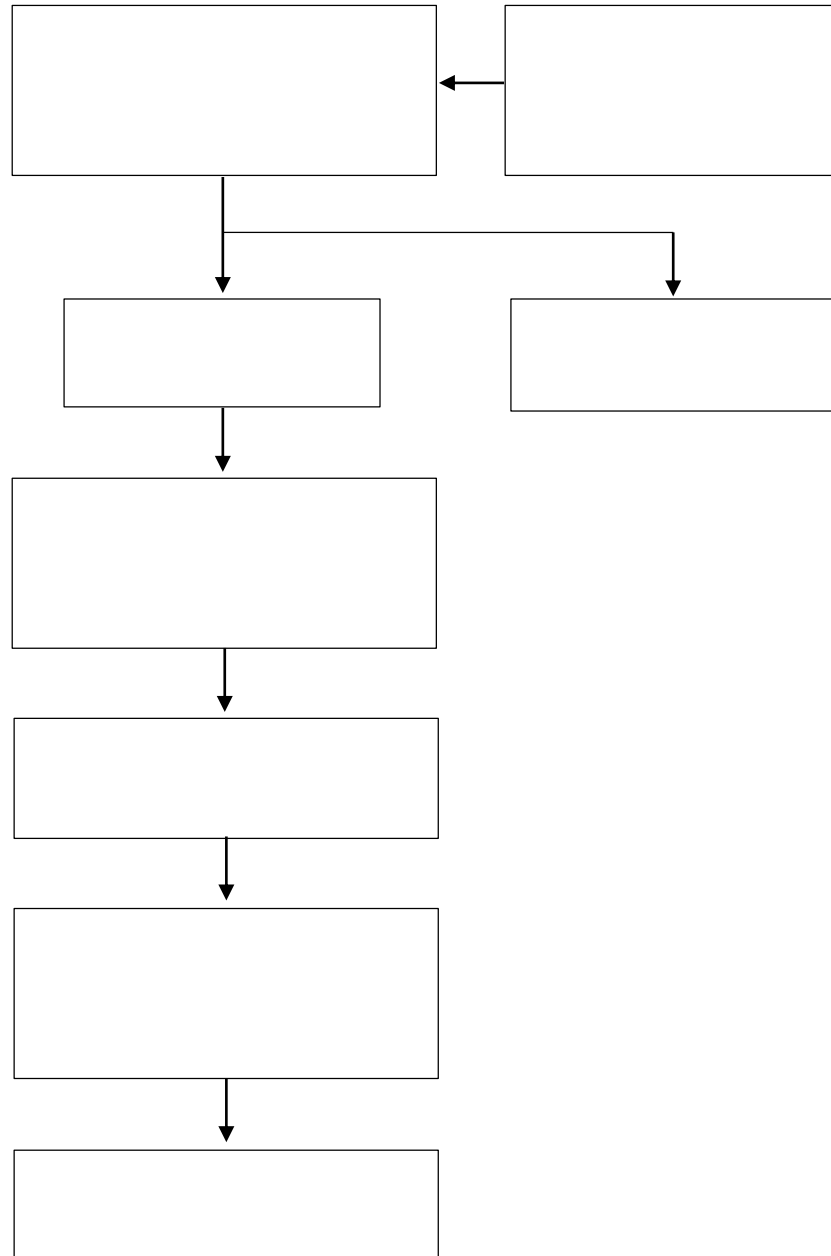
Jenis	Definisi Operasional	Alat ukur	Skala
Variabel bebas	Rasio neutrofil limfosit (<i>neutrophile lymphocyte ratio/NLR</i>) Diukur dari analisis hitung jenis leukosit darah tepi. Rerata jumlah neutrofil responden sehat adalah 4.300 sel/ml, dan limfosit 2.100 sel/ml, dengan rerata NLR yaitu 2,15. ³⁶	<i>Coulter HmX hematology analyzer</i>	Interval
Variabel terikat	NIHSS Skoring yang digunakan untuk mengukur derajat keparahan stroke, terdiri dari 13 item (lampiran).	Kuesioner	Interval
Variabel perancu	Usia Diperoleh dari anamnesis dengan responden atau keluarganya, dan kartu identitas responden.	Wawancara (dibawah 65 tahun/ diatas 65 tahun)	Nominal
Variabel perancu	Kadar glukosa darah Diukur dari darah kapiler atau vena. Kriteria Diabetes Melitus tipe 2: GDS \geq 200 mg/dl atau GDP \geq 126 mg/dl	GDS atau GDP (DM/non DM)	Nominal
Variabel perancu	Tekanan darah Sistolik dan diastolik diukur dengan sfigmomanometer 2	Sfigmomanometer (hipertensi/non hipertensi)	Nominal

	kali. Kriteria JNC VII untuk hipertensi: sistolik > 140 mmHg, atau diastolik > 90 mmHg		
Variabel	Kadar kolesterol darah	Pemeriksaan rutin	Nominal
Perancu	Berdasarkan pemeriksaan laboratorium saat masuk. Kriteria dislipidemia : Kolesterol total > 200 mg/dl	kimia darah (dislipidemia/non dislipidemia)	

3.7 Cara Pengumpulan Data

- a. Pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria penelitian diperiksa NLR darah tepi pada waktu maksimal 72 jam dari awitan stroke dengan menggunakan *Coulter HmX hematology analyzer*. Sampel darah vena diambil sebanyak 5 cc dengan menggunakan antikoagulan.
- b. Pasien diperiksa karakteristik sampel, gambaran klinis, tanda vital, laboratorium, CT-scan, dan *outcome* stroke dengan penilaian NIHSS. Pemeriksaan CT-Scan kepala dilakukan untuk membuktikan diagnosis stroke iskemik.
- c. Pasien dikelola sesuai dengan protap terapi standar stroke iskemik.
- d. Pada hari ke 7 perawatan dilakukan pemeriksaan *outcome* stroke ulangan dengan skala NIHSS.
- e. Pasien yang meninggal atau pulang sebelum hari ke 7 dari onset, dan mengalami komplikasi infeksi selama penelitian dikeluarkan dari penelitian.

3.8 Alur Penelitian



Gambar 11. Alur Penelitian

3.9 Pengolahan dan Analisis Data

3.9.1 Pengolahan Data

Data yang telah terkumpul diolah dengan bantuan komputer menggunakan program statistik komputer. Data tersebut diolah dengan beberapa tahap pengolahan data sebagai berikut:

1. *Editing*. Mengedit data kuisioner yang dikumpulkan diperiksa kembali kelengkapan, ketepatan, serta kejelasan responden dalam pengisiannya.
2. *Coding*. Hasil data yang didapatkan selanjutnya diberikan kode-kode khusus untuk memudahkan dalam pengolahan data. Pengkodean ini juga bertujuan untuk memperoleh skor.
3. *Entry dan Tabulasi*. Dengan memasukkan dan menyajikan dalam tabel
4. *Cleaning*. Peneliti melakukan pengecekan kembali data yang telah dimasukkan dalam program komputer (*entry*). Apabila ada data yang tidak lengkap atau tertukar, segera peneliti memperbaikinya dengan data yang sesuai.

3.9.2 Analisis Data

Data yang dikumpulkan dilakukan *cleaning*, *editing*, *coding* dan ditabulasi, kemudian di-*entry* dalam komputer. Data berskala nominal/ordinal disajikan dalam distribusi frekuensi, data berskala rasio/interval disajikan dalam bentuk rerata dan simpangan deviasi. Uji Saphiro Wilk dilakukan untuk mengetahui normalitas sebaran tiap data yang bersifat numerik. Uji komparatif (Chi square, Fisher exact, T independen, atau Mann Whitney)

dilakukan pada hasil pemeriksaan baseline yang meliputi: karakteristik sampel, tanda vital, dan hasil pemeriksaan laboratorium.

Uji regresi linier (parametrik) atau Spearman's rho (non parametrik) untuk perbedaan rerata antara NLR fase akut dengan NIHSS T1 (< 72 jam pasca awitan), NIHSS T2 (hari ke 7 perawatan) dan selisih NIHSS T2 – T1.

Perbedaan distribusi kategori *outcome* stroke NIHSS saat masuk untuk rumah sakit (T1) dengan saat hari ke-7 (T2) diuji dengan uji t berpasangan. Analisis selanjutnya adalah *Receiver Operating Curve* (ROC) untuk menentukan *cut off point* NLR terhadap *outcome* stroke iskemik akut yang dinilai berdasarkan kategori skor NIHSS setelah hari ke-7 perawatan yaitu perbaikan signifikan ($\Delta > 4$ skor) dan perbaikan tidak signifikan ($\Delta < 4$ skor). Pada analisis ROC akan didapatkan luas area di bawah kurva (*Area Under The Curve/AUC*) dan *cut off point* NLR untuk prognosis *outcome* 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 2x2 akan didapatkan nilai sensitivitas, spesifitas, dan nilai duga positif dan negatif. Nilai sensitivitas, 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 $p < 0,05$.¹³

3.10 Etika Penelitian

Ethical clearance telah didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan dan Kedokteran FK Undip/RSUP Dr.Kariadi Semarang yaitu No. 239/EC/FK-RSDK/2016. Etika penelitian yang digunakan untuk melaksanakan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Persetujuan (*inform consent*)

Merupakan bentuk persetujuan antara peneliti dengan responden. Penelitian dengan memberikan lembar persetujuan menjadi responden, yang diberikan sebelum penelitian.

2. Tanpa nama (*anonymity*)

Memberikan jaminan dalam penggunaan subjek penelitian dengan cara tidak memberikan atau mencantumkan nama responden, dan menuliskannya dengan kode

3. Kerahasiaan (*Confidentially*)

Semua informasi yang dikumpulkan jaminan kerahasiaanya oleh peneliti, hanya kelompok data tertentu yang dilaporkan pada hasil peneliti.