

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

4.1.1 Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional secara retrospektif cohort dengan menggunakan desain *paired t-test*, *independent t-test*, dan *one way ANOVA* untuk uji parametrik, sedangkan untuk uji non-parametrik menggunakan desain *Mann Whitney* dan *Kruskal Wallis* untuk mengetahui adanya perubahan fungsi ginjal melalui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin berdasarkan *Body Mass Index*, komorbid DM, dan usia. Pengambilan sampel menggunakan data sekunder berupa rekam medis dengan cara *quota sampling* sehingga setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan diikutsertakan di dalam penelitian ini.

4.1.2 Jenis data

Penelitian ini menggunakan jenis data sekunder berupa rekam medis dan hasil pemeriksaan laboratorium yang diperoleh dari pasien TB-MDR yang telah menyelesaikan pengobatan tahap awal di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi

4.2.1.1 Populasi Target

Pasien TB-MDR yang mendapatkan terapi kanamisin atau kapreomisin.

4.2.1.2 Populasi Terjangkau

Pasien TB-MDR yang mendapatkan terapi kanamisin atau kapreomisin selama fase intensif di Poli MDR RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.2.2 Sampel

Pasien TB-MDR berdasarkan rekam medis telah menyelesaikan tahap awal atau fase intensif pemberian kanamisin ataupun kapreomisin selambat-lambatnya tanggal 10 Juni 2013, baik laki-laki maupun perempuan dengan usia produktif 15-65 tahun, yang ada di Poli MDR RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama alokasi waktu tertentu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.2.3 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah semua pasien TB-MDR yang telah menyelesaikan pengobatan fase intensif di Poli MDR RSUD Dr. Saiful Anwar Malang secara *quota sampling*.

Perhitungan besar sampel minimal menggunakan rumus besar sampel tunggal dengan uji hipotesis sebagai berikut:

$$n = \frac{((z\alpha + z\beta)s)^2}{(X_a - X_0)^2} \dots\dots\dots (4.1)$$

(Sastroasmoro & Ismael, 2002)

Keterangan :

- n : Besar sampel
- $X_a - X_o$: Perbedaan Klinis yang diinginkan (*clinical judgement*) (20%)
- S : Simpang baku populasi standar (dari pustaka)
- Z_α : tingkat kemaknaan (95%)
- Z_β : power atau kekuatan penelitian (95%)

Besar sampel untuk pasien yang menggunakan kanamisin

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)s}{(X_a - X_o)^2} \dots\dots\dots (4.2)$$

- Z_α : 1,645 s: 0,7
- Z_β : 1,645 ($X_a - X_o$): 20%
- N :133 sampel

Nilai S atau simpang baku populasi standar diperoleh dari percobaan secara eksperimental *clinical trial* pada hewan coba untuk mengetahui efek samping nefrotoksisitas yang disebabkan oleh penggunaan kanamisin. Dari percobaan ini diperoleh nilai S sebesar $0,7 \pm 0,1$ (Rankin *et al.*, 1979). Sedangkan untuk nilai *clinical judgement* sebesar 20% ditentukan sendiri oleh peneliti.

Besar sampel untuk pasien yang menggunakan kapreomisin

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)s}{(X_a - X_o)^2} \dots\dots\dots (4.2)$$

- Z_α : 1,645 s: 0,558
- Z_β : 1,645 ($X_a - X_o$): 20%
- N :84 sampel



Nilai S atau simpang baku populasi standar diperoleh dari percobaan secara eksperimental *clinical trial* pada hewan coba untuk mengetahui efek samping nefrotoksisitas yang disebabkan oleh penggunaan kapreomisin. Dari percobaan ini diperoleh nilai S sebesar $0,558 \pm 0,160$ (Lehmann *et al.*, 1988). Sedangkan untuk nilai *clinical judgement* sebesar 20% ditentukan sendiri oleh peneliti.

4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditemui oleh peneliti melalui data sekunder rekam medis di Poli MDR RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dimasukkan sebagai sampel penelitian.

Teknik sampling ini dilakukan dengan cara *quota sampling*, yaitu pengambilan sampel dengan menetapkan sejumlah anggota sampel secara *quotum* atau jatah dengan menggunakan uji hipotesis sampel tunggal. Pada penelitian ini menggunakan interval kepercayaan sebesar 95%, kekuatan penelitian sebesar 95%, dan *clinical judgement* yang diharapkan sebesar 20%. Besar sampel yang diperlukan dalam penelitian ini minimal adalah 133 sampel, kemudian jumlah ini akan dijadikan dasar untuk mengambil sampel yang diperlukan.

4.2.5 Kriteria Inklusi

- Laki-laki dan perempuan usia 15-65 tahun yang didiagnosa TB-MDR dan telah menyelesaikan pengobatan tahap awal (fase intensif) menggunakan kanamisin atau kapreomisin di Poli MDR RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

- Pasien TB-MDR yang telah melakukan pemeriksaan laboratorium serum kreatinin.

4.2.6 Kriteria Eksklusi

- Pasien TB-MDR yang memiliki riwayat gangguan fungsi ginjal sebelum menerima terapi kanamisin atau kapreomisin sebagai terapi TB-MDR.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

4.3.1.1 Variabel tergantung: serum kreatinin, hasil perhitungan perubahan fungsi ginjal yang diukur melalui klirens kreatinin dengan rumus *cockcroft gault*.

4.3.1.2 Variabel tidak tergantung: pemberian kanamisin atau kapreomisin berdasarkan BMI, komorbid DM, dan usia.

4.3.2 Definisi Operasional

Pasien

Merupakan pasien yang didiagnosa TB-MDR berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium berupa tes BTA (mikroskopis), *chest radiography*, dan hasil kultur sputum bakteri *M.tuberculosis* resisten terhadap isoniazid dan rifampin. Pasien yang diteliti merupakan pasien TB-MDR yang mendapatkan terapi obat dan dirawat di Poli MDR RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

TB-MDR

Merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh mikobakteria *strain Mycobacterium tuberculosis*, terutama pada penelitian ini adalah tuberkulosis yang menyerang paru atau disebut

sebagai TB pulmoner yang telah mengalami resistensi terhadap isoniazid dan rifampin dengan ataupun tanpa OAT lini pertama yang lain.

Body Mass Index (BMI)

Merupakan indikator yang digunakan untuk mengetahui kategori berat badan seseorang yang dapat menyebabkan masalah kesehatan pada pasien. BMI dihitung dari berat badan dalam kilogram (kg) dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (m²).

Kriteria pembagian kelompok berdasarkan BMI adalah sebagai berikut:

| BMI (Kg/m²) | Status Berat Badan |
|-----------------------------------|---------------------------|
| < 18 | Underweight |
| 18 – 24 | Normal |
| 25 – 29 | Overweight |
| ≥ 30 | Obese |

Diabetes Mellitus

Merupakan kelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau resistensi insulin. Hiperglikemia kronik akibat diabetes dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang baik mikrovaskular (*diabetic nephropathy*, *neuropathy*, dan *retinopathy*) maupun makrovaskular (*coronary artery disease*, *peripheral arterial disease*, dan *stroke*).

Usia

Usia merupakan satuan waktu untuk mengukur keberadaan benda atau makhluk (baik makhluk hidup ataupun benda mati). Menurut WHO tahun 2009, usia dewasa awal dimulai pada usia 18 tahun sampai 40 tahun, dimana terjadi perubahan fisik dan psikologis. Tetapi dalam penelitian ini, yang dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, pasien yang dimasukkan dalam terapi TB-MDR dewasa apabila berusia 15 tahun atau lebih. Hal ini sama bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di RS Persahabatan Jakarta.

Serum Kreatinin

Merupakan pemeriksaan kadar kreatinin dalam serum yang dapat digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal karena kreatinin adalah hasil katabolisme kreatin yang diekskresi melalui ginjal. Oleh karena itu, peningkatan serum kreatinin mengindikasikan adanya kerusakan pada ginjal.

Klirens Kreatinin

Merupakan indeks fungsi ginjal yang digunakan secara luas untuk mengetahui laju atau kecepatan filtrasi glomerulus ginjal (GFR). Pemeriksaan klirens kreatinin secara langsung sebenarnya dapat dilakukan dengan menggunakan urin tampung selama 24 jam sehingga dapat diketahui fungsi ginjal pasien, tetapi hal ini membutuhkan waktu yang lama dan membutuhkan kerja sama dari pasien karena harus menampung seluruh urin selama 24 jam. Oleh karena itu, terdapat rumus perhitungan klirens kreatinin lain yang

dapat digunakan dan lebih sederhana yaitu menggunakan rumus *cockroft gault*.

Rumus ini merupakan cara perhitungan klirens kreatinin ginjal secara kasar karena tidak menggambarkan fungsi atau kondisi ginjal yang sebenarnya.

Pada pasien laki laki

$$Ccr = \{[140 - \text{usia (tahun)}] \times \text{berat badan (kg)}\} / [72 \times \text{kreatinin serum (mg/dL)}]$$

Pada pasien wanita

$$Ccr = \{[140 - \text{usia (tahun)}] \times \text{berat badan (kg)}\} / [72 \times \text{kreatinin serum (mg/dL)}] \times 0,85$$

Klasifikasi hasil perhitungan klirens kreatinin adalah sebagai berikut :

| CICr (mL/menit) | Klasifikasi |
|--------------------|--------------------------------------|
| <15 | Gagal Ginjal |
| 15-29 | Severe ↓ GFR |
| 30-59 | Moderate ↓ GFR |
| 60-89 | Kidney damage with <i>mild</i> ↓ GFR |
| ≥90 | Kidney damage with normal or ↑ GFR |

Terapi

Terapi obat yang diberikan pada pasien TB-MDR yaitu terapi pilihan kedua, seperti golongan aminoglikosida (kanamisin, amikasin), kapreomisin, fluorokuinolon (levofloxacin, ciprofloxacin,

ofloxacin, moxifloxacin), etionamid, sikloserin, atau asam para-aminosalisilat ditambah dengan terapi yang sebelumnya telah digunakan. Pada penelitian ini, terutama adalah kanamisin atau kapreomisin sebagai regimen terapi TB-MDR di Poli MDR RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.4 Instrumen Penelitian

- Pemeriksaan fungsi ginjal menggunakan serum kreatinin di laboratorium yang telah tersertifikasi sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin yang kemudian akan dihitung klirens kreatininnya menggunakan rumus *Cockcroft Gault* untuk mengetahui perubahan fungsi ginjal.

4.5 Tempat dan Waktu penelitian

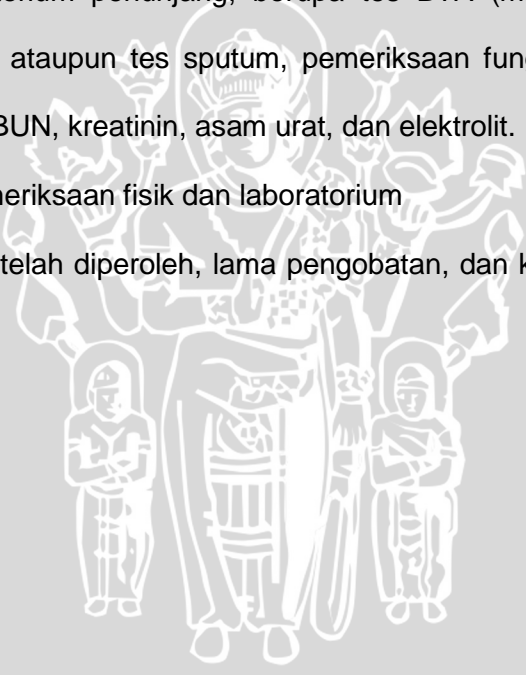
Penelitian dilaksanakan di Poli MDR RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Waktu penelitian dimulai pada bulan Maret 2013 sampai 10 Juni 2013.

4.6 Prosedur pengumpulan Data

Penelusuran terhadap rekam medis secara retrospektif pada pasien yang berobat ke Poli MDR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang sejak tahun 2010-2013 dan didiagnosis mengalami TB-MDR setelah dilakukan pemeriksaan baik fisik maupun laboratorium selanjutnya :

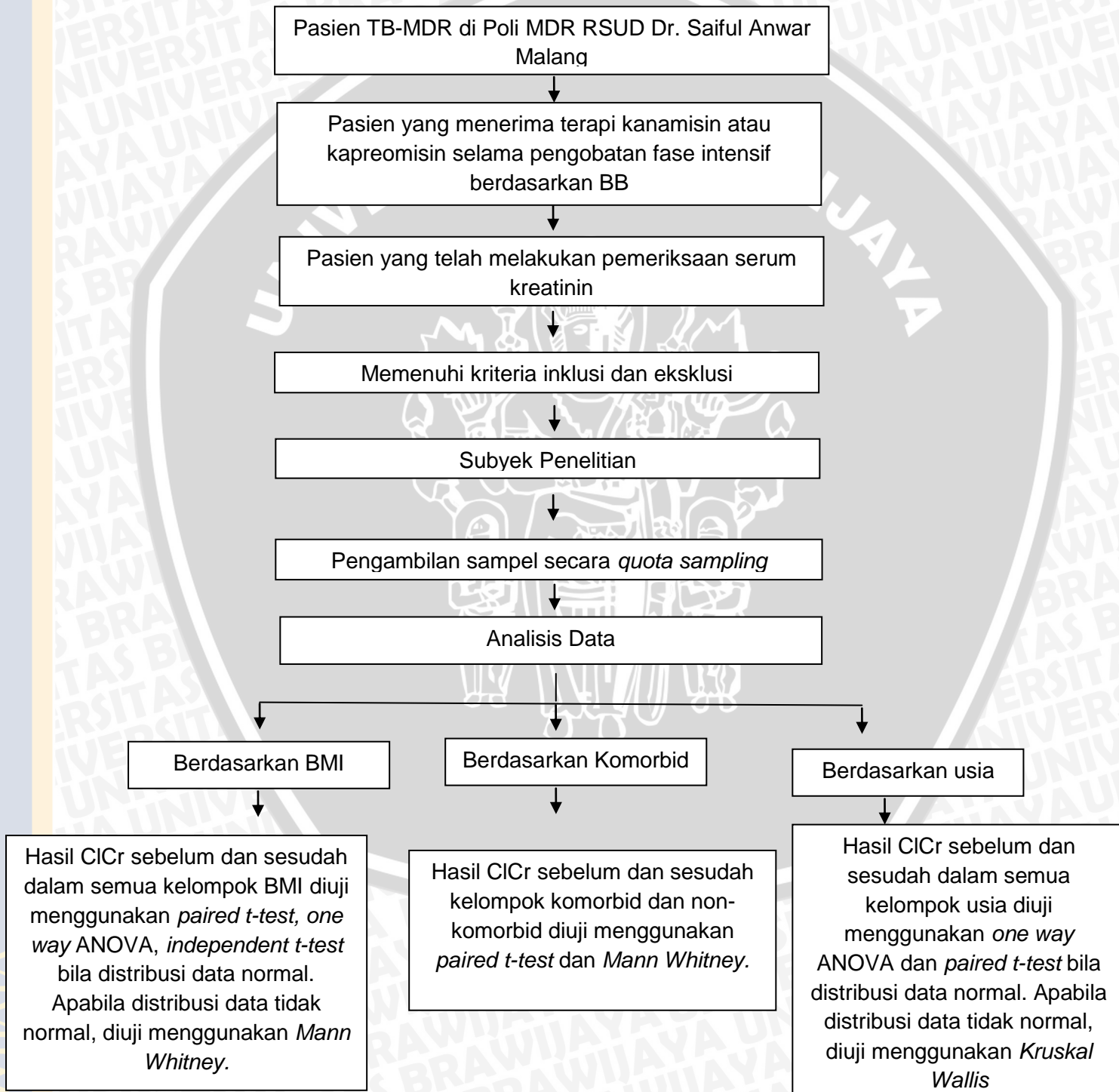
- a) Pasien yang telah menerima terapi kanamisin atau kapreomisin selama fase intensif pengobatan akan disertakan dalam penelitian.
- b) Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi disertakan dalam penelitian.

- c) Pasien menjalani pemeriksaan laboratorium untuk memeriksa kadar serum kreatinin.
- d) Data sekunder berupa rekam medis maupun data laboratorium meliputi :
- Data demografi pasien, yaitu nama, usia, alamat, berat badan, dan nomor telepon pasien.
 - Data karakteristik klinik pasien yang tertulis di rekam medis, yaitu diagnosis, penyakit penyerta atau komorbid yang terjadi pada pasien, gejala dan tanda tuberkulosis.
 - Data laboratorium penunjang, berupa tes BTA (mikroskopis), *chest radiography*, ataupun tes sputum, pemeriksaan fungsi ginjal meliputi ureum atau BUN, kreatinin, asam urat, dan elektrolit.
 - Tanggal pemeriksaan fisik dan laboratorium
 - Terapi yang telah diperoleh, lama pengobatan, dan komorbid penyakit pasien.



4.7 Kerangka Operasional

Kerangka Operasional penelusuran rekam medis pasien TB-MDR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah menyelesaikan pengobatan tahap awal (fase intensif) dengan kanamisin atau kapreomisin.



Bagan 4.1 : Kerangka Operasional

4.8 Analisis Data

Data yang sudah terkumpul, dilakukan stratifikasi atau pembagian berdasarkan kombinasi obat yang digunakan oleh pasien kemudian dilakukan analisis berdasarkan BMI, komorbid DM, dan usia. Pasien yang mendapatkan kombinasi obat yang sama akan dianalisis secara statistik dengan program SPSS 16.0 menggunakan *paired t-test*, *independent t-test* serta *one way ANOVA* untuk uji parametrik setelah dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro Wilk*. Selain itu juga menggunakan *Mann Whitney* dan *Kruskal Wallis* untuk uji non-parametrik.

- *Paired t-test* digunakan untuk membandingkan klirens kreatinin pasien sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin berdasarkan BMI, komorbid DM, dan usia pasien. Jika hasil signifikansi lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) maka terdapat perbedaan nilai klirens kreatinin yang signifikan antara sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin pada pasien TB-MDR.
- *Independent t-test* digunakan untuk membandingkan klirens kreatinin pasien pada dua kelompok yang berbeda yaitu kelompok pasien antar BMI baik sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin. Jika hasil signifikansi lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) maka terdapat perbedaan nilai klirens kreatinin pasien antar BMI yang signifikan, baik sebelum maupun sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin. Sedangkan untuk membandingkan nilai klirens kreatinin pasien antara kelompok komorbid DM dan non-komorbid menggunakan uji non-parametrik *Mann Whitney*.

- *One way* ANOVA digunakan untuk membandingkan nilai klirens kreatinin pasien antara 5 kelompok usia yang berbeda sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin dan kapreomisin. Selain itu, juga digunakan untuk membandingkan nilai klirens kreatinin pasien antara kategori BMI *underweight*, normal, dan *overweight*. Jika hasil signifikansi lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) maka terdapat perbedaan nilai klirens kreatinin yang signifikan antara semua kelompok usia dan BMI. Sedangkan apabila distribusi data tidak normal saat dilakukan uji normalitas dengan Shapiro Wilk, maka digunakan uji non-parametrik *Kruskal Wallis*.

Selain itu, pasien dengan komorbid penyakit yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal seperti DM (*Diabetes Mellitus*) juga harus diperhatikan karena dapat memperparah efek samping nefrotoksik kanamisin atau kapreomisin.