

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinik acak dengan pembanding (*randomized controlled trial* atau RCT) secara *open label / no blind* untuk mengetahui efektivitas pemberian vitamin D 2000 IU pada pasien geriatri dengan sindroma mata kering di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini berlangsung di Poliklinik Mata RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan waktu pelaksanaan dimulai bulan Januari hingga kriteria minimal sampel terpenuhi.

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah semua pasien geriatri di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

3.3.2. Sampel

Sampel penelitian ini adalah semua pasien geriatri dengan sindroma mata kering di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi.

3.4. Kriteria Pemilihan Sampel

3.4.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien berusia ≥ 60 tahun
2. Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani lembar *informed consent*

3.4.2. Kriteria Eksklusi

1. Menggunakan obat tetes mata (antibiotik, lubrikan dan air mata buatan) dalam waktu 2 minggu terakhir
2. Pasien yang sedang mengkonsumsi vitamin D dalam waktu 2 bulan terakhir.
3. Pasien memiliki kelainan kelopak mata seperti entropion, ektropion, pasca sindrom Steven Johnson, dan Bell's palsy, pasien sindrom Sjogren.
4. Pasien menderita infeksi akut mata eksterna dan intraokular

3.4.3. Kriteria *Drop Out*

1. Meninggal dunia sebelum menyelesaikan penelitian
2. Timbul efek samping obat berat atau penyakit bertambah berat
3. *Lost to follow up*

3.4.4. Kriteria Whitdrawal

1. Pasien atau keluarga menarik diri dari penelitian

3.4.5. Besar Sampel

Perhitungan besar sampel untuk penelitian uji klinik acak berpembanding menggunakan rumus Pocock sebagai berikut

$$n = \frac{Pt(1 - Pt) + Pc(1 - Pc)}{(Pt - Pc)^2}, F(\alpha, \beta)$$

Berikut tabel faktor $f(\alpha, \beta)$ yang digunakan dalam perhitungan rumus di atas

Kesalahan tipe 1 (α)	Kesalahan tipe 2 (β)			
	0,05	0,1	0,2	0,5
0,01	17,8	14,9	11,7	6,6
0,02	15,8	13,0	10,0	5,4
0,05	13,0	10,5	7,9	3,8
0,1	10,8	8,6	6,2	2,7

Keterangan

n = jumlah sampel minimum tiap kelompok

Pt = probabilitas sukses pada kelompok perlakuan, sebesar 47%⁷⁰

Pc = probabilitas sukses pada kelompok kontrol, ditetapkan 50%

α = kesalahan tipe 1, ditetapkan 5%

β = kesalahan tipe 2, ditetapkan 20%

F(α, β) = koefisien faktor berdasarkan tingkat kesalahan penelitian, sesuai tabel

Perhitungan besar sampel minimum

$$n = \frac{Pt(1 - Pt) + Pc(1 - Pc)}{(Pt - Pc)^2}, F(\alpha, \beta)$$

$$n = \frac{0,47(1 - 0,47) + 0,20 (1 - 0,20)}{(0,47 - 0,20)^2} (7,9)$$

$$n = \frac{0,47(1 - 0,47) + 0,20 (1 - 0,20)}{(0,47 - 0,20)^2} (7,9)$$

$$n = 45 \text{ orang}$$

Berdasarkan perhitungan menggunakan formula Pocock, dibutuhkan minimal 45 orang untuk tiap kelompok. Penelitian ini melibatkan dua kelompok penelitian sehingga jumlah minimal sampel keseluruhan yang diperlukan adalah 90 orang.

3.4.5. Teknik *Sampling*

Pengambilan sampel dilakukan dengan *matching* untuk meminimalisasi faktor perancu dengan pengendalian saat pemilihan sampel antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Teknik *matching* dalam penelitian ini yaitu dengan pemilihan

jumlah sampel yang sama berdasarkan *grade* sindroma mata kering, usia, jenis kelamin dan status gizi

3.5. Variabel Penelitian

1. Variabel dependen : vitamin D 2000 IU
2. Variabel independen : TBUT, uji Schirmer, skor OSDI
3. Variabel universal : usia, jenis kelamin, pendidikan, status gizi dan penyakit penyerta

3.6. Batasan Operasional

Tabel 3.1 Batasan Operasional

No	Keterangan	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Sindroma Mata Kering	Penyakit multifaktorial dari air mata dan permukaan mata yang menghasilkan gejala tidak nyaman pada mata, gangguan visual, dan ketidakstabilan selaput air mata	Parameter TBUT, Schirmer, OSDI skor	Melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang seperti TBUT dan uji Schirmer, apabila didapatkan salah satu pemeriksaan abnormal dapat dikatakan menderita sindroma mata kering. Prosedur pemeriksaan dilakukan oleh peneliti	1. Mata kering 2. Tidak mata kering	Ordinal
2.	<i>Tear Break Up Time</i> (TBUT)	TBUT menunjukkan waktu dari kedipan sampai tampak bintik-bintik kering pertama pada kornea	Stopwatch	Mata ditetesi fluorescein dan disinari cobalt biru. Setelah itu dihitung waktu hingga muncul titik hitam kecil	1. Normal: >10 detik 2. Ringan: 6 – 10 detik 3. Sedang ≤5 detik 4. Berat: segera	Ordinal

				pertama kali. Prosedur pemeriksaan dilakukan oleh peneliti		
3.	Uji Schirmer I	Uji <i>Schimer</i> I adalah penilaian fungsi refleksi sekresi dari kelenjar lakrimal dan sekresi basal dari kelenjar Krause dan Wolfring	<i>Schirmer test strip</i>	Strip diletakkan di persimpangan sepertiga luar kelopak mata bawah. Waktu dicatat dan strip dilepas setelah 5 menit. Prosedur pemeriksaan dilakukan oleh peneliti	1. Normal: >10 mm 2. Ringan: 6 – 10 mm 3. Sedang 3 – 5 mm 4. Berat: ≤2 mm	Ordinal
4.	Skor OSDI	Penilaian dengan kuesioner 12 item untuk menilai secara cepat gejala iritasi mata pada penyakit mata kering dan bagaimana pengaruhnya terhadap fungsi penglihatan	Kuesioner OSDI	Pasien akan diwawancarai berdasarkan item-item kuesioner. Jawaban pasien kemudian akan dicatat dan skor akhir akan dikalkulasi. Prosedur pengisian kuisisioner dilakukan oleh peneliti	1. Normal: 0 – 12 2. Ringan: 13 – 22 3. Sedang 23 – 32 4. Berat: >32	Ordinal
5.	Usia	Usia merupakan waktu kronologis yang dihitung mulai tanggal lahir sampai tanggal pemeriksaan	Wawancara	Data usia pasien akan diambil berdasarkan wawancara dengan pasien, diambil secara <i>matching</i> dengan rentang 5 tahun	... tahun	Interval

6.	Jenis Kelamin	Perbedaan bentuk sifat dan fungsi biologis.	Wawancara	Data jenis kelamin pasien akan diambil berdasarkan wawancara dengan pasien	laki-laki dan perempuan	Nominal
7.	Pendidikan	Pendidikan formal terakhir yang ditempuh oleh pasien hingga mendapat ijazah	Wawancara	Data pendidikan pasien akan diambil berdasarkan wawancara dengan pasien	tidak sekolah, SD, SMP, SMA, dan perguruan tinggi	Nominal
8.	Status gizi	Merujuk kepada kondisi nutrisi atau status gizi dalam tubuh seseorang	Kuisisioner <i>Mini Nutritional Assesment</i>	Pasien geriatrik akan diwawancarai berdasarkan kuisisioner MNA oleh dokter yang bertugas di poliklinik geriatrik	1. Normal : 12-14 2. Berisiko Malnutrisi : 8-11 Malnutrisi : 0-7	Ordinal
9.	Penyakit penyerta	Penyakit penyerta yang diderita seseorang ketika menderita suatu penyakit	Rekam medik	Penyakit komorbid pada pasien akan dilihat didalam catatan medis pasien sebelumnya	Hipertensi, diabetes militus, asma dll	Nominal

3.7. Alat dan Bahan

Bahan dan alat yang diperlukan dalam penelitian ini antara lain:

1. Formulir *informed consent*
2. Formulir pernyataan bersedia ikut penelitian
3. Formulir kuisisioner OSDI
4. *Slit lamp*
5. *Stopwatch*
6. Flourecein test strip, dilihat dengan slit lamp menggunakan filter kobalt biru
7. Kertas Schirmer test strip

8. Preparat tetes mata sodium chloride
9. Preparat kapsul vitamin D 2000 IU dengan *Anatomical Therapeutic Code* (ATC)
Number 000000

3.8. Pelaksanaan Penelitian

Adapun urutan pelaksanaan penelitian ini sebagai berikut:

1. Pengajuan *ethical clearance* ke fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya
2. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi, menandatangani *informed consent* dan formulir pernyataan bersedia ikut penelitian
3. Anamnesis meliputi nama, umur, jenis kelamin, Pendidikan, Status gizi dan penyakit komorbid berdasarkan lembar kuisioner penelitian.
4. Pasien akan diwawancara berdasarkan kuesioner OSDI
5. Pemeriksaan *TBUT* dengan menempelkan kertas flourecein pada konjungtiva atau forniks diamana posisi mata pasien melihat ketas, setelah itu pasien berkedip sementara mata yang diperiksa dengan cahaya biru pada slit lamp dan dihitung waktunya sampai muncul titik-titik atau garis-garis hitam yang mengindikasinya daerah sindroma mata kering. Pemeriksaan *TBUT* awal dilakukan sebelum pemberian intervensi.
6. Pemeriksaan tes *Schirmer* I dilakukan tanpa pemberian anestesi tetes mata dengan memakai kertas filter *Schirmer*. Sebelum dilakukan pemeriksaan, mata dikeringkan dengan menggunakan kertas tissue halus agar tidak mengiritasi permukaan bola mata. Setelah kertas filter dilipat pada area lipatan, strip yang lebih pendek diletakkan pada sepertiga lateral kelopak mata bawah dengan mata terpejam. Setelah 5 menit, kertas filter dilepaskan dari forniks inferior, yang mengindikasinya daerah sindroma mata kering. Pemeriksaan *Schirmer* I awal dilakukan sebelum pemberian intervensi.
7. Diagnosa sindroma mata kering ditegakkan oleh dokter yang bertugas di poliklinik mata RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang, Derajat sindroma mata kering ditentukan berdasarkan parameter *TBUT*, *Schirmer* dan skor OSDI.
8. Pencatatan hasil pemeriksaan dan dilakukan *matching* dengan pemilihan sampel yang sama berdasarkan *grade* sindroma mata kering, usia, dan jenis kelamin.
9. Pasien diberikan tatalaksana sindroma mata kering sesuai dengan derajat keparahannya.

10. Pasien diberikan intervensi berupa salah satu dari perlakuan oleh petugas farmasi vitamin D 2000 IU disertai tetes sodium chloride potassium chloride atau hanya tetes mata sodium chloride potassium chloride
11. Evaluasi hasil dilakukan dengan pemeriksaan Schirmer I, TBUT, dan OSDI pada minggu ke 4, minggu ke 8 dan minggu ke 12 pasca pemberian intervensi

3.9. Parameter Keberhasilan

Parameter keberhasilan didapatkan perbaikan nilai uji *Schirmer I*, TBUT, dan skor OSDI antara pasien yang mendapatkan vitamin D 2000 IU dengan kontrol dengan nilai $p < 0,05$, untuk mengetahui lamanya perbaikan derajat SMK dibuktikan dengan analisis survival (*kaplan meier*).

3.10. Analisis Data

1. Setelah data yang diperlukan telah terkumpul, periksa kembali kelengkapannya sebelum ditabulasi dan diolah.
2. Analisis univariat
 - a. Data karakteristik dasar subyek penelitian dilakukan analisis univariat untuk menjelaskan populasi.
 - b. Analisis deskriptif berupa data kategorik disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi relatif atau persentase
 - c. Analisis deskriptif berupa data numerik disajikan dalam bentuk mean (simpang baku) apabila data terdistribusi normal dan median (minimum - maksimum) apabila data tidak terdistribusi normal.
3. Uji normalitas
 - a. Data numerik diuji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*
 - b. Data numerik dikatakan berdistribusi normal jika nilai- $p > 0,05$
4. Analisis bivariat
 - a. *Before and Before Analysis*
Dilakukan menggunakan uji *Mann-Whitney*

b. *Before and After Analysis*

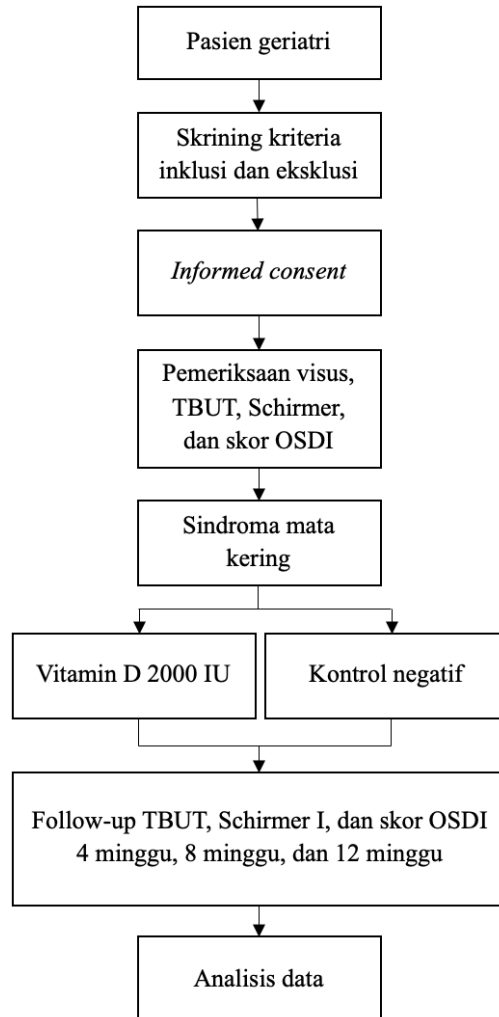
Menggunakan uji *Wilcoxon*. Uji ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian masing-masing kelompok.

c. *After and After Analysis*

Menggunakan uji *Mann-Whitney*. Uji ini bertujuan untuk menjawab hipotesa apakah pemberian vitamin D efektif pada pasien geriatri dengan sindroma mata kering di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang

5. Batas kemaknaan yang diambil $p < 0.05$ dengan interval kepercayaan 95%.
6. Semua analisis statistik menggunakan IBM SPSS versi 26.

3.11. Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian