

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini bersifat penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional* yang bertujuan untuk menganalisis korelasi antara kadar serum MMP-9 dan CA-125 terhadap *grading* r-ASRM pada pasien endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli – Desember 2024 atau jumlah sampel minimum telah terpenuhi. Penelitian ini dilakukan di Bagian/KSM Obstetri Ginekologi, RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang.

#### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien endometriosis yang datang ke poli rawat jalan, Instalasi Gawat Darurat (IGD), dan dirawat di Bangsal Obstetri dan Ginekologi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang akan menjalani tindakan operasi.

##### **3.3.2 Sampel**

Sampel penelitian ini adalah pasien endometriosis yang direncanakan tindakan operasi di RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

##### **3.3.3 Jumlah Sampel**

Sampel penelitian adalah populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan menandatangani *informed consent*. Penelitian ini menggunakan rumus korelasi sebagai berikut:

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0.5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right]^2 + 3$$

Keterangan:

n = perkiraan besar sampel

$Z\alpha$  = tingkat kepercayaan yang dikehendaki sebesar 95%, dengan nilai 1,96

$Z\beta$  = kuasa atau power yang diinginkan 99%, dengan nilai 2,58

r = koefisien korelasi yang didapat dari penelitian sebelumnya = 0,729.<sup>47</sup>

$\ln$  = Logaritma natural

Didapatkan hasil:

$$n = \left[ \frac{(1,96 + 2,58)}{0,5 \ln \frac{1 + 0,729}{1 - 0,729}} \right]^2 + 3$$

$$n = 27$$

Berdasarkan perhitungan di atas, didapatkan besar sampel minimal yang diperlukan pada penelitian ini adalah 27 subjek. Dengan perkiraan *drop-out* 10%, maka diperlukan minimal 30 subjek.

### 3.4 Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Sampel adalah subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai sampel minimal terpenuhi sehingga dapat diikutsertakan dalam penelitian.

### 3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 3.5.1 Kriteria Inklusi

- Subjek merupakan pasien endometriosis yang dibuktikan oleh pemeriksaan histopatologi. Jaringan dapat diambil dari tindakan laparaskopi atau laparatomi.
- Subjek setuju terlibat penelitian dan menandatangani *informed consent*.

### **3.5.2 Kriteria Eksklusi**

- a. Subjek sedang menjalani terapi hormon 3 bulan terapi
- b. Sedang dalam kehamilan
- c. Pasien dengan inflamasi akut pada perikarditis, apendisitis akut, infeksi saluran pernapasan atas akut, dermatitis, tonsilitis.
- d. Pasien dengan inflamasi kronik pada artritis reumatik, hepatitis aktif, tuberkulosis.
- e. Pasien dengan keganasan
- f. Pasien dengan penyakit liver
- g. Pasien dengan penyakit ginjal
- h. Pasien dengan penyakit autoimun
- i. Tidak menandatangani *informed consent*.

### **3.5.3 Kriteria Drop Out**

- a. Pasien yang sudah menjalani tindakan operatif dengan hasil histopatologi bukan endometriosis

## **3.6 Variabel Penelitian**

### **3.6.1 Variabel Terikat**

Variabel terikat adalah derajat endometriosis sesuai skor r-ASRM pada pasien endometriosis

### **3.6.2 Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar serum MMP-9 dan CA-125 yang dilakukan melalui pemeriksaan ELISA.

### **3.6.3 Variabel Perancu**

Variabel perancu dalam penelitian ini adalah usia, paritas, indeks massa tubuh dan VAS dismenorea.

### 3.7 Definisi Operasional

Berikut diuraikan batasan atau definisi operasional beberapa parameter yang diteliti dan terminologi yang berkaitan dengan parameter tersebut.

**Tabel 2.** Definisi operasional

| Variabel                            | Definisi                                                                                       | Alat Ukur                                                           | Cara ukur               | Hasil Ukur                                                                                                    | Jenis Data |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Endometriosis                       | Jaringan endometrium pada penderita endometriosis yang terdapat di luar uterus. <sup>1</sup>   | Pemeriksaan histopatologi jaringan dinyatakan sebagai endometriosis | Observasi               | 1. Endometriosis<br>2. Bukan endometriosis                                                                    | Kategorik  |
| Usia                                | Lamanya hidup yang diukur dalam tahun, terhitung sejak lahir sampai penelien dilakukan         | Data penelitian                                                     | Mengisi data penelitian | Tahun                                                                                                         | Numerik    |
| Paritas                             | Jumlah kelahiran yang menghasilkan bayi hidup                                                  | Data penelitian                                                     | Mengisi data penelitian | 1. Nulipara<br>2. Primipara<br>3. Multipara                                                                   | Kategorik  |
| Indeks massa tubuh (IMT)            | Status nutrisi seseorang dengan perbandingan berat badan dan tinggi badan                      | Timbangan, pengukur tinggi badan (kg/m <sup>2</sup> )               | Mengisi data penelitian | 1. Underweight (<18,5)<br>2. Normoweight (18,5-24,5)<br>3. Overweight (24,5-29,9)<br>4. Obesitas (>30)        | Kategorik  |
| Skor VAS dismenorea                 | Nyeri akibat reaksi inflamasi atau peluruhan jaringan endometrium di luar uterus               | Skor VAS                                                            | Observasi, Wawancara    | 1. Tidak nyeri: Skor 0<br>2. Nyeri ringan: Skor 1-3<br>3. Nyeri sedang: Skor 4-6<br>4. Nyeri berat: Skor 7-10 | Kategorik  |
| Matriks metaloproteina se 9 (MMP-9) | Penilaian kuantitatif dari hasil pemeriksaan ELISA terhadap Matriks metaloproteinase 9 (MMP-9) | Pemeriksaan laboratorium                                            | ELISA                   | ng/mL                                                                                                         | Numerik    |
| Cancer Antigen 125 (CA-125)         | Penilaian kuantitatif dari hasil pemeriksaan ELISA terhadap Cancer Antigen 125 (CA-125)        | Pemeriksaan laboratorium                                            | ELISA                   | U/mL                                                                                                          | Numerik    |
| Grading skor endometriosis          | Penilaian kuantitatif dari derajat keparahan endometriosis berdasarkan                         | Kuesioner ASRM yang direvisi                                        | Temuan Intraoperatif    | 1. Minimal (I): skor 1-5<br>2. Ringan (II): skor 6-15                                                         | Kategorik  |

|                             |                                                                                                                                                                                        |                                        |                                                        |           |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------|
| menurut rASRM               | tipe, lokasi, tampilan, kedalaman invasi lesi, penyebaran penyakit dan implantasi. <sup>31</sup>                                                                                       |                                        | 3. Sedang (III): skor 16-40<br>4. Berat (IV): skor >40 |           |
| Kanker / penyakit keganasan | Sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal                                                                                  | Rekam Medis / Pemeriksaan laboratorium | 1. Kanker<br>2. Bukan kanker                           | Kategorik |
| Penyakit ginjal             | Kondisi yang terjadi karena ada masalah atau kerusakan pada ginjal ditandai dengan peningkatan fungsi ginjal atau penurunan laju filtrasi glomerulus atau abnormalitas pada radiologi. | Rekam Medis / Pemeriksaan laboratorium | 1. Penyakit ginjal<br>2. Bukan penyakit ginjal         | Kategorik |
| Penyakit liver              | Kondisi yang menyebabkan masalah atau kerusakan liver sehingga tidak dapat berfungsi normal ditandai dengan peningkatan fungsi liver.                                                  | Rekam Medis / Pemeriksaan laboratorium | 1. Penyakit liver<br>2. Bukan penyakit liver           | Kategorik |
| Penyakit autoimun           | Kondisi yang menyebabkan sistem imun menyerang sel-sel sehat dalam tubuh ditandai dengan abnormalitas pemeriksaan antibodi                                                             | Rekam Medis / Pemeriksaan laboratorium | 1. Penyakit autoimun<br>2. Bukan penyakit autoimun     | Kategorik |

### 3.8 Cara Kerja

1. Melakukan perizinan kepada Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang
2. Melakukan perizinan kepada Kepala Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Jalan RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang
3. Subjek penelitian yang bersedia mengikuti penelitian ini menandatangani lembar *informed consent* dan menjalani analisis kelayakan keterlibatan sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

4. Calon subjek penelitian yakni semua pasien endometriosis dan non-endometriosis yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian melalui serangkaian proses sebagai berikut:
  - a. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi mengisi lembar informed consent secara tertulis untuk ikut ke dalam penelitian setelah mendapatkan penjelasan yang terperinci dan lengkap.
  - b. Dilakukan anamnesis lengkap, meliputi usia pasien, alamat, riwayat paritas, dan derajat nyeri berdasarkan skor VAS.
  - c. Selanjutnya, pasien menjalani pemeriksaan ultrasonografi untuk mengidentifikasi ukuran dan lateralitas lesi endometriosis, yang dilakukan oleh Dokter Penanggung Jawab Pasien atau PPDS Obstetri dan Ginekologi tahap madya/jaga utama/chief dibantu dengan analisis laborat.
  - d. Pengukuran parameter laboratorium meliputi kadar CA-125 oleh PPDS Obstetri dan Ginekologi tahap madya atau analisis laborat, dilakukan dengan mengambil darah vena di mediana cubiti sebanyak 5 mL, kemudian sampel disentrifuse pada 1,500 g selama 10 menit di suhu 4°C, selanjutnya serum akan disimpan pada suhu -20°C hingga saatnya pengukuran tiba. Pengukurannya menggunakan electrochemiluminescence Elecsys immunoassay (*Roche Diagnostics*, Salzburg, Austria).
  - e. Pengukuran parameter laboratorium meliputi kadar MMP-9 oleh PPDS Obstetri dan Ginekologi tahap madya atau analisis laborat, dilakukan dengan mengambil darah vena di mediana cubiti sebanyak 5 mL, menggunakan serum *separator tube* (SST) dan biarkan sampel menggumpal selama 30 menit pada suhu kamar sebelum disentrifugasi selama 15 menit pada 1000 g. Simpan sampel pada  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ . Pengukurannya menggunakan *Quantikine Human MMP-9 immunoassay* (*USA R&D Sysmens, Inc*)
  - f. Selanjutnya pasien dilakukan operasi laparoskopi atau laparotomi (sesuai indikasi) kemudian peneliti akan mengkonfirmasi derajat endometriosis selama operasi
  - g. Pasien menjalani pengambilan jaringan histopatologi pasien endometriosis sebesar 0,5 × 0,5 cm untuk pemeriksaan histopatologis terkait endometriosis

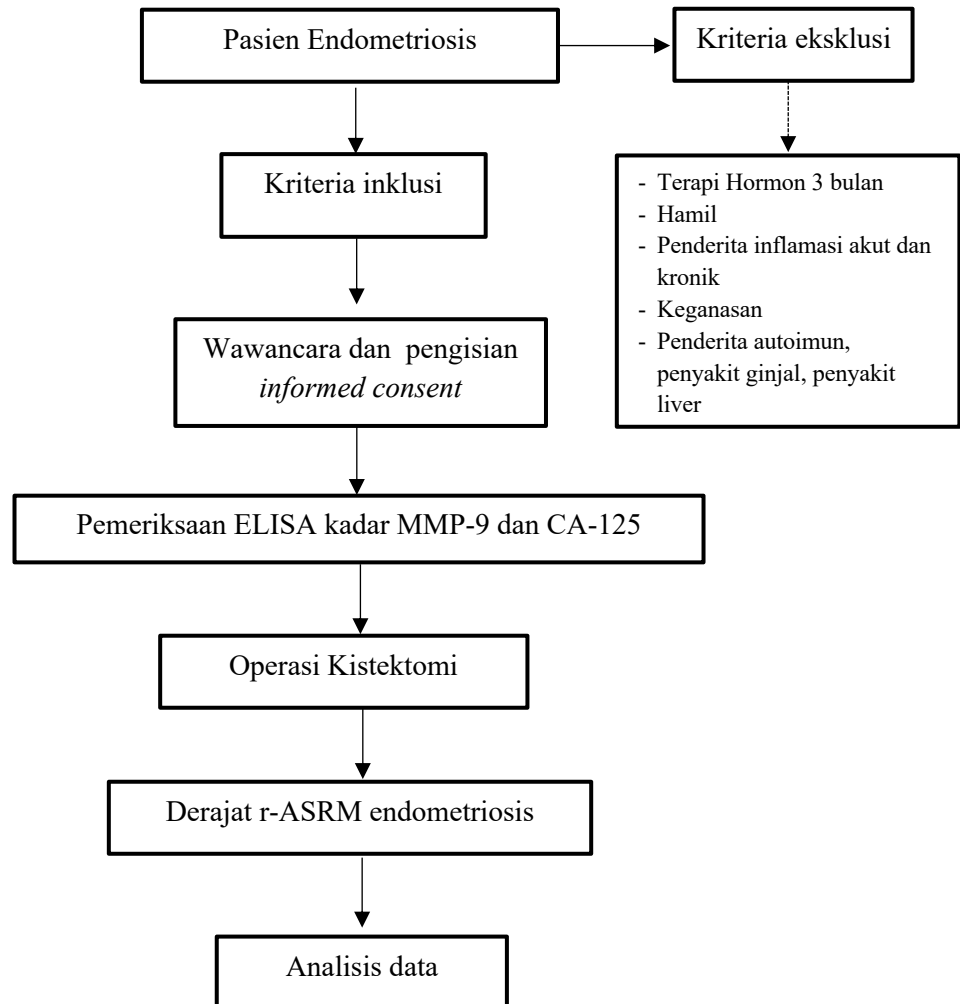
(sesuai kriteria inklusi dan eksklusi). Jaringan diambil oleh PPDS yang bertugas di kamar operasi Instalasi Bedah Sentral atau Graha Spesialis oleh PPDS stase Fertilitas dan Endokrinologi, Ginekologi II, atau Ginekologi I.

- h. Data yang terkumpul kemudian dimasukkan ke dalam tabel dan akan dilakukan *coding* sesuai kriteria yang telah ditetapkan dalam definisi operasional.
- i. Data yang telah di-*coding* menjalani analisis statistik.

### **3.9 Pengolahan dan Analisis Data**

Analisis univariat dilakukan terhadap data karakteristik dasar subjek penelitian. Data numerik akan disajikan dalam bentuk nilai rerata atau median yang disertai dengan standar deviasi. Data tersebut disajikan dalam bentuk tabel, narasi dan kurva. Variabel kadar MMP-9 atau CA-125 pada berbagai kelompok derajat endometriosis akan disajikan dalam kadar rerata dan standar deviasi. Dilakukan pencarian titik potong terbaik menggunakan kurva ROC berdasarkan nilai sensitivitas dan spesifitas terhadap endometriosis derajat berat (*grade IV*). Titik potong dipilih pada nilai spesifisitas dan spesifisitas  $\geq 80\%$ . Untuk menilai korelasi kadar serum MMP-9 dan CA-125 terhadap derajat keparahan endometriosis digunakan korelasi Spearman dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$  dan interval kepercayaan 95%. Pengolahan dan hasil data dibantu dengan perangkat lunak *SPSS for Windows, version 25.0*.

### 3.10 Alur Penelitian



**Gambar 19.** Alur penelitian