

Telaah Kritis Makalah Uji Klinis

Partini Pudjiastuti Trihono

Evidence based medicine (EBM) ialah suatu cara pendekatan untuk memanfaatkan bukti mutakhir yang sah dalam tatalaksana pasien. Untuk dapat memanfaatkan bukti mutakhir diperlukan kemampuan untuk melakukan telaah kritis terhadap makalah atau hasil penelitian orang lain sebelum kita mengadopsi hasil penelitian tersebut. Cara pendekatan EBM mengajarkan pokok-pokok untuk melakukan telaah kritis terhadap sebuah makalah dengan 3 patokan yang disingkat sebagai VIA, yaitu: "Validity" atau kesahihan penelitian, "Important" yang berarti pentingnya hasil penelitian, serta "Applicability" penerapan (aplikasi) hasil penelitian tersebut pada lingkungan kita.¹

Uji klinis merupakan suatu uji eksperimental yang paling kuat untuk menentukan adanya hubungan sebab akibat. Uji ini merupakan uji intervensi yang sering dilakukan untuk membandingkan satu jenis obat dengan obat lain atau dengan plasebo, dalam menyembuhkan suatu penyakit.^{2,3} Tulisan ini akan menjelaskan tahapan melakukan telaah kritis makalah uji klinis disertai contoh-contoh bila perlu.

Uji klinis (*clinical trial*)

Sebelum melakukan telaah kritis terhadap makalah uji klinis, di bawah ini akan diberikan penyegaran mengenai uji klinis. Uji klinis ialah suatu penelitian eksperimental yang dilakukan di klinik, artinya si peneliti menentukan kelompok mana yang mendapat perlakuan yang diujikan dan kelompok mana yang mendapat plasebo atau perlakuan pembanding, dan kemudian si peneliti melakukan analisis terhadap hasil intervensi tersebut.² Perlakuan atau intervensi dalam uji klinis dapat berupa obat, perasat bedah, nutrisi,

perasat psikologi, penyuluhan kesehatan, dan sebagainya. Tiga syarat yang sebaiknya ada pada uji klinis yaitu ada kelompok kontrol, ada randomisasi, dan ketersamaran (*blinding/masking*).^{2,3}

Baku emas uji klinis ialah uji klinis prospektif, acak, buta ganda dengan plasebo (*randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial*), yang mempunyai urutan tertinggi dalam hirarki pembuktian hubungan sebab akibat.¹ Berdasarkan tujuan akhirnya, uji klinis dibagi menjadi 2, yaitu uji pragmatis (*pragmatic trial*) dan *explanatory trial*. Pada uji pragmatis peneliti hanya ingin membuktikan ada hubungan sebab-akibat, tanpa menjelaskan mengapa dan bagaimana sifat hubungan tersebut. Hasil uji pragmatik ini diasumsikan akan diterapkan dalam klinis sehari-hari. Uji ini menggunakan analisis yang disebut *intention to treat analysis* yang berarti semua subyek penelitian yang telah dirandomisasi diikutsertakan dalam analisis sesuai dengan alokasi awalnya, tanpa melihat apakah subyek tersebut memakai atau tidak obat/terapi yang diujikan atau plasebo, atau apakah subyek ini meninggal sebelum memakai obat yang diujikan. Subyek yang tidak minum obat, *lost to follow up*, dan yang pindah ke kelompok lain, dianggap sebagai kegagalan dari kelompok asalnya. *Explanatory trial* merupakan uji yang dilakukan di laboratorium, yang bertujuan menjelaskan hubungan sebab akibat. Uji eksplanatori ini menggunakan cara analisis on treatment analysis yang berarti hanya subyek yang menyelesaikan penelitian sampai akhir saja yang diikut sertakan dalam perhitungan selanjutnya.^{2,3}

Telaah Kritis Uji Klinis

Dalam melakukan telaah kritis makalah ilmiah, terdapat 2 tahap yaitu telaah secara umum dan secara khusus. Secara umum diperiksa kelengkapan makalah tersebut, dimulai dari judul dan penulisnya, abstrak, pendahuluan, metoda, hasil, diskusi, ucapan terima kasih (bila ada), dan daftar pustaka.⁴ Telaah uji klinis secara khusus meliputi 3 aspek, yaitu *validity*, *important*, dan *applicability*.

Alamat Korespondensi:

Dr. Partini P. Trihono, SpA(K).
 Staf Subbagian Nefrologi. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM.
 Jl. Salemba no.6, Jakarta 10430.
 Telepon: 021-3915179. Fax: 021-390 7743.

Validity

"Metode" makalah tersebut. Ada beberapa hal perlu ditelaah, antara lain: 1-3

- Pemilihan subyek: dalam hal ini apakah peneliti telah menyebutkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan jelas, serta dijelaskan pula teknik pengambilan subyek dan perhitungan besar sampel. Besar sampel menentukan kekuatan (*power*) penelitian tersebut untuk membuktikan adanya perbedaan kalau perbedaan itu memang ada.
- Randomisasi atau alokasi random yaitu pemilihan subyek yang mendapat perlakuan yang diujikan, dan subyek yang mendapat perlakuan pembanding atau plasebo. Randomisasi dapat diterapkan pada setiap uji klinis.
- Ketersamaran: apakah hanya si peneliti atau subyek atau keduanya, yang tidak mengetahui kelompok mana yang menerima perlakuan dan kelompok mana yang menjadi kontrol. Ketersamaran tidak dapat diterapkan pada semua uji klinis, misalnya pada uji perasat bedah.
- Selain perlakuan yang diujikan, maka kedua kelompok harus mendapat perlakuan yang sama
- Apakah pemantauan hasil keluaran (*outcome*) cukup lama dan lengkap agar dapat menjawab pertanyaan penelitian, dan ditelaah pula berapa banyak subyek yang tidak menyelesaikan penelitian karena tidak pernah kontrol lagi atau berhenti dari penelitian. Pada uji pragmatik jumlah subyek yang tidak menyelesaikan penelitian tidak boleh melebihi 20%, 1 sedang pada uji *explanatory* tidak boleh melebihi 5%.
- Analisis apa yang direncanakan oleh peneliti dan apakah si peneliti taat azas pada rencana semula

Secara singkat dalam menelaah uji klinis ada 6 pertanyaan yang perlu dijawab, yaitu: 1

1. Apakah dilakukan randomisasi dan apakah daftar randomisasi disegel?
2. Apakah pemantauan subyek penelitian cukup lama dan lengkap?
3. Apakah seluruh subyek yang ikut dalam penelitian dihitung dalam kesimpulan akhir sesuai dengan alokasi awalnya?
4. Apakah peneliti dan subyek tidak mengetahui siapa yang menerima perlakuan dan siapa yang menjadi kontrol (ketersamaran)?
5. Selain perlakuan yang sedang diuji, apakah kedua kelompok (kelompok perlakuan dan kelompok

pembanding) mendapat perlakuan yang sama?

6. Apakah kedua kelompok tersebut sebanding pada awal percobaan? Yang dimaksud sebanding di sini ialah sebanding dalam hal faktor-faktor prognostik yang mempengaruhi hasil keluaran.

Important

Pentingnya hasil sebuah penelitian dapat dilihat pada bagian "Hasil" dari makalah. Secara tradisional untuk melihat apakah ada perbedaan antara perlakuan yang diujikan dibandingkan dengan perlakuan kontrol atau plasebo, dengan melihat nilai p. Namun nilai p saja tidak banyak memberi informasi mengenai manfaat obat atau prosedur pengobatan. Sebagai contoh: obat A secara statistik dapat menurunkan tekanan darah sebesar 3 mmHg dibandingkan dengan obat B, dengan nilai $p < 0,05$. Namun bagi seorang klinikus penurunan tekanan darah sebesar 3 mmHg tidak mempunyai makna.

Yang lebih informatif adalah dengan menghitung berapa besar perlakuan yang diujikan memberi perbaikan dibandingkan dengan kontrol, yaitu dengan menghitung *relative risk reduction* (RRR), atau menghitung *absolute risk reduction* (ARR) yaitu selisih proporsi kesembuhan atau kegagalan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Perhitungan kemudian dilanjutkan dengan NNT (*number needed to treat*) dan NNH (*number needed to harm*). NNT menunjukkan jumlah pasien yang harus diobati untuk memperoleh tambahan 1 hasil yang baik atau menghindarkan 1 kegagalan, sedang NNH berarti jumlah pasien yang diobati untuk menambah 1 orang .mendapat efek yang tidak diinginkan. 1

Contoh: sebuah uji klinis acak, buta ganda, membandingkan obat E yang merupakan obat baru penurun tekanan darah dengan obat C sebagai kontrol, yang telah lama dipakai sebagai obat antihipertensi. Kedua obat tersebut diberikan selama 1 tahun. Target

Nama obat	Kejadian <i>stroke</i>		Jumlah
	Tidak	Ya	
E	40	10	50
C	30	20	50

yang diharapkan adalah penurunan tekanan darah diastolik sampai di bawah 90 mmHg. Kejadian yang ingin dihindarkan ialah stroke. Obat E ini mempunyai

efek samping menimbulkan batuk ringan. Hasil uji klinis ini dimasukkan ke dalam tabel seperti di bawah ini:

Terjadinya *stroke* dianggap sebagai kegagalan obat.

- Kejadian *stroke* pada kelompok kontrol (*control event rate*, CER) = $20/50 = 0,4$
- Kejadian *stroke* pada kelompok eksperimen (*experimental event rate*, EER) = $10/50 = 0,2$
- *Relative risk reduction* (RRR) menunjukkan berapa persen obat E dapat menurunkan kegagalan terapi, dihitung dengan rumus $RRR = (CER - EER) / CER$, maka $RRR = (0,4 - 0,2) / 0,4 = 50\%$, artinya obat E dapat menurunkan kegagalan sebanyak 50% dibandingkan dengan obat C. Kelemahan dari RRR ialah angka ini menunjukkan suatu rasio, sehingga meskipun perbedaan kejadian antara kelompok dan eksperimen sangat kecil, yang secara klinis tidak bermakna, dapat memberikan ARR yang besar. Sebagai contoh: bila CER = 0,0004. dan EER = 0,0002, maka ARR = 50% juga, padahal perbedaan kejadian yang 2 per 10.000 kasus tersebut secara klinis tak bermakna.
- *Absolute risk reduction* (ARR) menunjukkan perbedaan kegagalan aktual antara obat E dan obat C. ARR dihitung dengan menggunakan rumus $ARR = CER - EER$, maka $ARR = 0,4 - 0,2 = 0,2$ (20%), berarti selisih kegagalan obat E dibandingkan obat C sebesar 20%. Tampak bahwa ARR lebih informatif dari pada RRR.

Nama obat	Kejadian efek samping batuk		Jumlah
	Tidak	Ya	
E	15	35	50
C	40	10	50

- NNT dihitung dengan menggunakan rumus $NNT = 1/ARR$, sehingga didapatkan $NNT = 1/0,2 = 5$, artinya hanya diperlukan 5 orang yang diberi obat E selama 1 tahun, untuk dapat menghindarkan 1 orang dari kejadian *stroke*.

Bila dilihat dari efek samping obat, maka hasil uji klinis ini dapat dimasukkan ke dalam table di bawah ini:

- Kejadian efek samping pada kelompok kontrol (CER) = $10/50 = 0,2$
- Kejadian efek samping pada kelompok terapi (EER) = $35/50 = 0,7$

- *Relative risk increase* (RRI) menunjukkan berapa persen obat E meningkatkan risiko memperoleh efek samping, dihitung dengan rumus $RRI = (CER - EER) / CER = (0,2 - 0,7) / 0,2 = 250\%$, berarti dengan menggunakan obat E selama setahun meningkatkan risiko mendapat efek samping obat 25 kali
- *Absolute risk increase* (ARI) menunjukkan perbedaan aktual antara obat E dan obat C dalam menimbulkan efek samping, dihitung dengan rumus $ARI = (CER - EER) = (0,2 - 0,7) = 0,5$ (50%)
- $NNH = 1/ARI = 1/0,5 = 2$, artinya diperlukan mengobati 2 pasien dengan obat E selama 1 tahun untuk menambah 1 orang memperoleh efek samping (dalam contoh ini efek samping batuk)

Dari contoh di atas jelaslah bahwa NNT dan NNH memberikan pengertian berapa besar usaha yang dilakukan untuk mencegah atau menyebabkan tambahan 1 hasil yang tidak diinginkan, yang juga memberikan nuansa perbandingan antara usaha yang dilakukan dengan hasil yang diperoleh. Hal ini merupakan kelebihan dari cara pandang ini dibandingkan dengan hanya melihat nilai p saja. Nilai p hanya menunjukkan kemaknaan secara statistik saja, namun seringkali secara klinis perbedaan tersebut tidak bermakna.

Applicability

Setelah menyimpulkan bahwa suatu uji klinis telah valid dan hasilnya cukup penting, maka pertanyaan selanjutnya ialah apakah hasil uji klinis ini dapat diterapkan pada pasien yang kita hadapi di klinik tempat kita bekerja. Untuk dapat menjawab pertanyaan tersebut, maka pertama kali kita harus menentukan apakah pasien di klinik kita mempunyai kemiripan dengan subyek yang diteliti di makalah tersebut. Kemiripan yang dimaksud di sini ialah dalam faktor yang mempengaruhi prognosis. Untuk dapat menerapkan NNT hasil uji klinis ke pasien di klinik kita, terlebih dahulu ditentukan nilai estimasi f, yaitu faktor yang menunjukkan berapa berat pasien kita dibandingkan dengan pasien pada uji klinis. Bila pasien di klinik kita mirip dengan rerata pasien uji klinis maka $f = 1$. Bila lebih berat, berarti lebih sulit sembuh, maka $f < 1$; dan apabila pasien di klinik kita kurang berat sakitnya dibandingkan dengan pasien uji klinis, maka nilai $f > 1$. Nilai NNT untuk pasien kita = $NNT \text{ uji klinis} / f$.

Selanjutnya, dijelaskan kepada pasien kita tentang manfaat dan konsekuensi dari pengobatan tersebut, dan apabila pasien memahami dan menyetujuinya barulah hasil uji klinis tersebut dapat diterapkan kepada pasien.

Ringkasan

Telaah kritis makalah uji klinis terdiri dari 2 tahap, yaitu telaah umum dan telaah khusus. Telaah khusus uji klinis meliputi 3 aspek yang disingkat VIA: Validity, Important, Applicability. Validitas uji klinis dilihat terutama pada randomisasi, lamanya pemantauan, dan apakah seluruh subyek dianalisis sesuai dengan alokasi awalnya. Pentingnya hasil uji klinis dilihat dari besarnya NNT dan NNH, yang memberikan pengertian berapa besar usaha yang dilakukan untuk mencegah atau menyebabkan tambahan 1 hasil yang tidak diinginkan. Aspek ke-tiga dari EBM ialah patient's preference, sehingga hasil uji klinis baru dapat diaplikasikan kepada

pasien kita setelah disesuaikan dengan keadaan pasien yang kita hadapi, dan mendapat persetujuan pasien.

Daftar Pustaka

1. Sackett D. Evidence based medicine: how to practice and teach EBM. edisi 2 Toronto: Churchill Livingstone, 2000
2. Pocock SJ. Clinical trials – a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons, 1991
3. Harun SR, Sutomenggolo TS, Wiharta AS, Chair I. Uji Klinis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar dasar metodologi penelitian klinis, edisi-2. Jakarta: Sagung Seto, 2002. h. 144-65.
4. Sastroasmoro S. Telaah kritis makalah kedokteran (1). Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar dasar metodologi penelitian klinis, edisi-2. Jakarta: Sagung Seto, 2002. h. 341-44.
5. Sastroasmoro S. Telaah kritis makalah kedokteran (2). Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar dasar metodologi penelitian klinis, edisi-2. Jakarta: Sagung Seto, 2002. h. 345-64.