

DESAIN STUDI

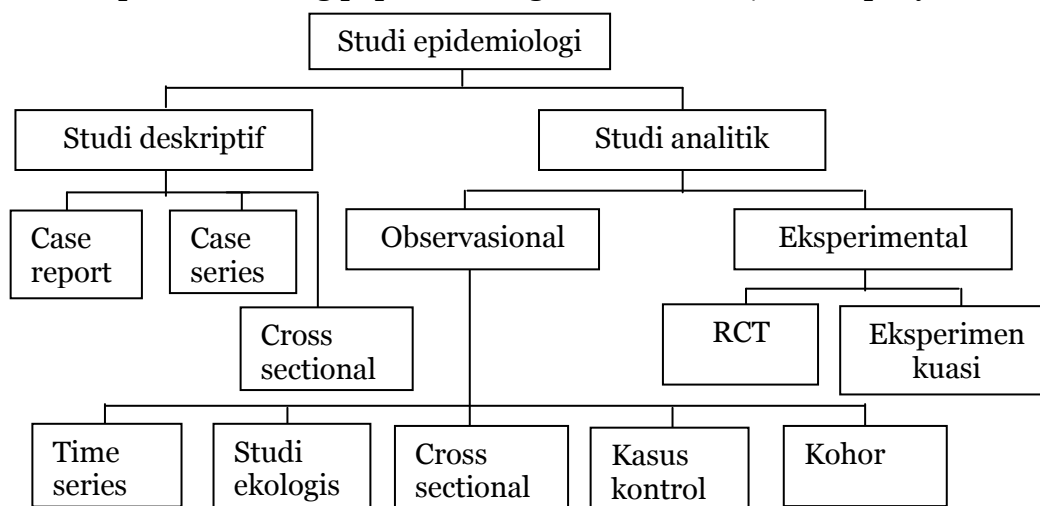
Prof. dr. Bhisma Murti, MPH, MSc, PhD
 Institute of Health Economic and Policy Studies (IHEPS),
 Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat,
 Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

Makalah ini menyajikan “overview” tentang aneka desain studi epidemiologi. Dibahas dalam makalah ini karakteristik desain studi, perbedaan dan persamaan satu desain dengan desain lainnya, dan sejumlah isu penting dalam memilih desain studi. Desain studi epidemiologi bisa digunakan untuk penelitian kedokteran klinis, biomedis, dan penelitian kesehatan lainnya.

EPIDEMIOLOGI DESKRIPTIF DAN ANALITIK

Epidemiologi adalah studi tentang distribusi dan determinan penyakit pada populasi. Studi epidemiologi dibedakan menjadi dua kategori: (1) epidemiologi deskriptif; dan (2) epidemiologi analitik (Gambar 1).

Epidemiologi deskriptif. Epidemiologi deskriptif mendeskripsikan distribusi penyakit pada populasi, berdasarkan karakteristik dasar individu, seperti umur, jenis kelamin, pekerjaan, kelas sosial, status perkawinan, tempat tinggal dan sebagainya, serta waktu. Epidemiologi deskriptif juga dapat digunakan untuk mempelajari perjalanan alamiah penyakit. Tujuan epidemiologi deskriptif: (1) Memberikan informasi tentang distribusi penyakit, besarnya beban penyakit (disease burden), dan kecenderungan (trend) penyakit pada populasi, yang berguna dalam perencanaan dan alokasi sumber daya untuk intervensi kesehatan; (2) Memberikan pengetahuan tentang riwayat alamiah penyakit; (3) Merumuskan hipotesis tentang paparan sebagai faktor risiko/ kausa penyakit.



Gambar 1 Desain studi epidemiologi

Contoh, case series merupakan studi epidemiologi deskriptif tentang serangkaian kasus, yang berguna untuk mendeskripsikan spektrum penyakit, manifestasi

klinis, perjalanan klinis, dan prognosis kasus. Case series banyak dijumpai dalam literatur kedokteran klinik. Tetapi desain studi ini lemah untuk memberikan bukti kausal, sebab pada case series tidak dilakukan perbandingan kasus dengan non-kasus. Case series dapat digunakan untuk merumuskan hipotesis yang akan diuji dengan desain studi analitik.

Case report (laporan kasus) merupakan studi kasus yang bertujuan mendeskripsikan manifestasi klinis, perjalanan klinis, dan prognosis kasus. Case report mendeskripsikan cara klinisi mendiagnosis dan memberi terapi kepada kasus, dan hasil klinis yang diperoleh. Selain tidak terdapat kasus pembandingan, hasil klinis yang diperoleh mencerminkan variasi biologis yang lebar dari sebuah kasus, sehingga case report kurang andal (reliabel) untuk memberikan bukti empiris tentang gambaran klinis penyakit.

Studi potong-lintang (cross-sectional study, studi prevalensi, survei) berguna untuk mendeskripsikan penyakit dan paparan pada populasi pada satu titik waktu tertentu. Data yang dihasilkan dari studi potong-lintang adalah data prevalensi. Tetapi studi potong-lintang dapat juga digunakan untuk meneliti hubungan paparan-penyakit, meskipun bukti yang dihasilkan tidak kuat untuk menarik kesimpulan kausal antara paparan dan penyakit, karena tidak dengan desain studi ini tidak dapat dipastikan bahwa paparan mendahului penyakit.

Epidemiologi analitik. Epidemiologi analitik menguji hipotesis dan menaksir (mengestimasi) besarnya hubungan/ pengaruh paparan terhadap penyakit. Tujuan epidemiologi analitik: (1) Menentukan faktor risiko/ faktor pencegah/ kausa/ determinan penyakit, (2) Menentukan faktor yang mempengaruhi prognosis kasus; (3) Menentukan efektivitas intervensi untuk mencegah dan mengendalikan penyakit pada populasi.

Dua asumsi melatari epidemiologi analitik. Pertama, keadaan kesehatan dan penyakit pada populasi tidak terjadi secara random melainkan secara sistematis yang dipengaruhi oleh faktor risiko/ kausa/ faktor pencegah/ faktor protektif (Hennekens dan Buring, 1987; Gordis, 2000). Kedua, faktor risiko atau kausa tersebut dapat diubah sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan penyakit pada level individu dan populasi (Risser dan Risser, 2002).

ASPEK KUNCI DESAIN STUDI EPIDEMIOLOGI

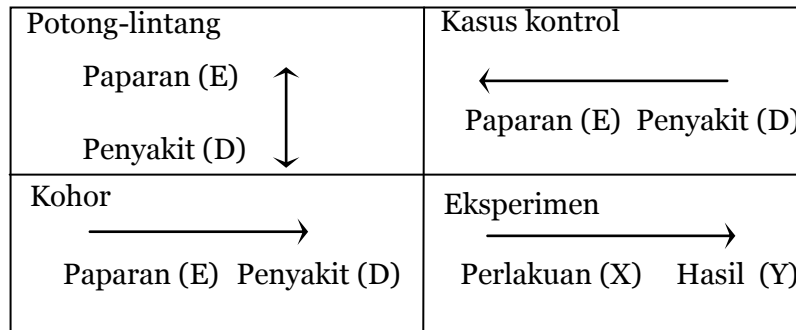
Desain studi epidemiologi dapat dibedakan berdasarkan beberapa aspek kunci berikut (Kleinbaum et al, 1982; Kramer dan Baivin, 1987; Kothari, 1990; Gerstman, 1998): (1) Arah pengusutan; (2) Jenis data; (3) Desain pemilihan sampel; (4) Peran peneliti dalam memberikan intervensi.

Arah pengusutan

Berdasarkan arah pengusutan (direction of inquiry) status paparan dan penyakit, studi epidemiologi dibedakan menjadi 3 kategori (Gerstman, 1998): (1) Non-directional; (2) Prospektif; (3) Retrospektif (Gambar 2).

Non-directional. Arah pengusutan disebut non-directional jika peneliti mengamati paparan dan penyakit pada waktu yang sama. Studi potong lintang

(cross sectional) bersifat non-directional sebab hubungan antara paparan dan penyakit pada populasi diteliti pada satu waktu yang sama. Cara studi potong lintang meneliti hubungan antara paparan dan penyakit: (1) membandingkan prevalensi penyakit pada berbagai subpopulasi yang berbeda status paparannya; (2) membandingkan status paparan pada berbagai subpopulasi yang berbeda status penyakitnya. Frekuensi penyakit dan paparan pada populasi diukur pada saat yang sama, maka data yang diperoleh merupakan prevalensi (kasus baru dan lama), bukan insidensi (kasus baru saja), sehingga studi potong lintang disebut juga studi prevalensi, atau survei.



Gambar 2 Arah pengusutan status paparan dan penyakit

Retrospektif. Arah pengusutan dikatakan retrospektif (backward direction) jika peneliti menentukan status penyakit dulu, lalu mengusut riwayat paparan ke belakang. Arah pengusutan seperti itu bisa dikatakan “anti-logis”, sebab peneliti mengamati akibatnya dulu lalu meneliti penyebabnya, sementara yang terjadi sesungguhnya penyebab selalu mendahului akibat. Studi epidemiologi yang bersifat retrospektif adalah studi kasus kontrol.

Prospektif. Arah pengusutan dikatakan prospektif (forward direction) jika peneliti menentukan dulu status paparan atau intervensi lalu mengikuti ke depan efek yang diharapkan. Studi epidemiologi yang bersifat prospektif adalah studi kohor dan eksperimen.

Terdapat sejumlah alasan mengapa perlu membedakan arah pengusutan. Pertama, arah pengusutan suatu desain studi menunjukkan logika inferensi kausal. Sebagai contoh, salah satu kriteria Hill yang harus dipenuhi untuk menarik kesimpulan kausal tentang hubungan/ pengaruh variabel adalah sekuensi temporal. Kriteria ini menegaskan, agar dapat dikatakan kausa, maka paparan harus mendahului penyakit, atau intervensi harus mendahului variabel hasil (Ibrahim et al., 2001; Last, 2001). Sifat non-directional dari studi potong-lintang menyebabkan desain studi itu kurang baik untuk digunakan memastikan hubungan kausal. Sebaliknya sifat prospektif studi kohor dan eksperimen membuat desain studi itu tepat untuk membantu memastikan hubungan kausal. Sedang sifat retrospektif dan “antilogis” dari studi kasus kontrol membuat desain studi tersebut kurang kuat dibandingkan dengan studi kohor untuk memberikan bukti kausal, meskipun lebih baik dibandingkan dengan studi potong lintang.

Kedua, arah pengusutan berimplikasi kepada kemampuan desain studi dalam menggunakan ukuran frekuensi penyakit (menunjukkan risiko terjadinya penyakit), maupun ukuran asosiasi paparan-penyakit (menunjukkan risiko relatif terjadinya penyakit). Pada studi prospektif, yaitu studi kohor dan eksperimen, peneliti mengikuti sekelompok subjek (disebut kohor) dan mengamati terjadinya penyakit atau variabel hasil yang diteliti. Dengan studi kohor dan eksperimen peneliti dapat menghitung risiko (insidensi), sehingga dapat menghitung RR (studi kohor dan eksperimen), maupun RRR, ARR, dan NNT (eksperimen).

Pada studi potong lintang, karena bersifat “non-directional”, peneliti tidak bisa menghitung insidensi (kasus baru), yang menunjukkan risiko terjadinya penyakit dalam suatu periode waktu. Jadi pada studi potong lintang, peneliti tidak bisa menghitung risiko dan risiko relatif (RR). Data yang diperoleh studi potong lintang adalah prevalensi, terdiri atas kasus baru dan lama. Prevalensi adalah jumlah kasus yang ada di suatu saat dibagi dengan jumlah populasi studi. Jika prevalensi penyakit pada kelompok terpapar dibagi dengan prevalensi penyakit pada kelompok tak terpapar, maka diperoleh Prevalence Ratio (PR). Demikian pula jika odd penyakit pada kelompok terpapar dibagi dengan odd penyakit pada kelompok tak terpapar, diperoleh Prevalence Odds Ratio (POR).

Berbeda dengan studi kohor, pada studi kasus kontrol, peneliti tidak mengikuti suatu kohor subjek penelitian yang belum sakit ke depan, tidak mengamati terjadinya penyakit, tidak dapat menghitung insidensi (kasus baru) dalam suatu periode waktu. Pada studi kasus kontrol, peneliti menggunakan kasus-kasus yang sudah ada dan memilih kontrol (non-kasus) yang sebanding. Lalu peneliti mencari informasi status (riwayat) paparan masing-masing subjek kasus dan kontrol. Jadi pada studi kasus kontrol peneliti tidak bisa menghitung risiko dan risiko relatif (RR). Sebagai ganti risiko, pada studi kasus kontrol peneliti menggunakan odd. What is odd? Odd adalah probabilitas dua peristiwa yang berkebalikan, misalnya sakit versus sehat, mati versus hidup, terpapar versus tak terpapar. Pada studi kasus kontrol, odd pada kasus adalah rasio antara jumlah kasus yang terpapar dibagi tidak terpapar. Odd pada kontrol adalah rasio antara jumlah kontrol terpapar dibagi tidak terpapar. Jika odd pada kasus dibagi dengan odd pada kontrol, diperoleh Odds ratio (OR). OR digunakan pada studi kasus kontrol sebagai pengganti RR.

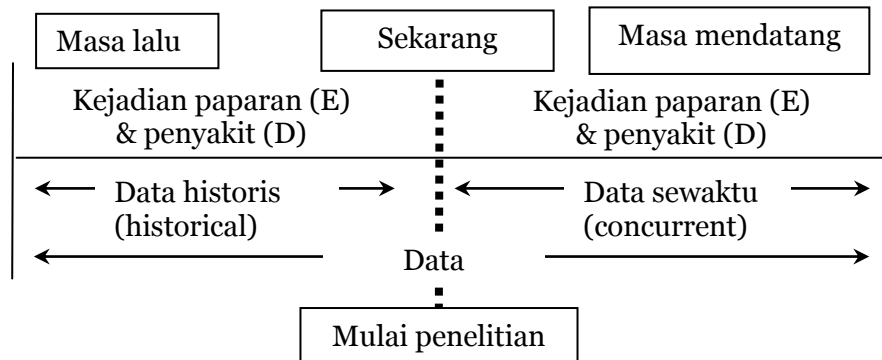
Jenis data

Berdasarkan kronologi pengumpulan data, data studi epidemiologi dapat dibedakan menjadi 3 jenis (Gerstman, 1998): (1) data sewaktu; (2) data historis; dan (3) data campuran (Gambar 3).

Data sewaktu. Data sewaktu (concurrent data, contemporary data) adalah data tentang status paparan, status penyakit, dan variabel lainnya, yang dikumpulkan bersamaan dengan waktu penelitian. Karena umumnya dikumpulkan sendiri oleh peneliti maka data sewaktu sering kali merupakan data primer.

Data historis. Data historis (historical data) adalah data tentang status paparan, status penyakit, dan variabel lainnya, yang dikumpulkan pada waktu

sebelum dimulainya penelitian. Data historis dapat berasal dari sumber sekunder, yaitu catatan yang sudah tersedia, misalnya catatan kelahiran dan kematian, rekam medis, data sensus, survei kesehatan rumah tangga (SKRT), riwayat pekerjaan. Tetapi data historis dapat juga berasal dari sumber primer, diperoleh dari wawancara dengan subjek penelitian, keluarga, atau teman (disebut “surrogates”), untuk mengingat kembali (recall) peristiwa masa lalu.



Gambar 3. Jenis data menurut kronologi pengumpulan data

Data campuran. Data campuran adalah data yang dikumpulkan sebagian berasal dari masa lalu dan sebagian berasal dari waktu yang sama dengan waktu penelitian. “Nested case control study” merupakan contoh sebuah desain studi yang menggunakan data campuran. Pada nested case-control study diidentifikasi kasus yang terjadi dari sebuah kohor. Untuk masing-masing kasus kemudian dipilih dan dibandingkan dengan anggota kohor yang tidak mengalami penyakit sebagai kontrol, dan memiliki tingkat faktor perancu yang sama dengan kasus (disebut matched control) (Wikipedia, 2011).

Data perlu dibedakan menurut kronologi pengumpulan data. Mengapa? Pertama, jenis data menurut kronologi pengumpulan menentukan kualitas data. Pada umumnya data sewaktu lebih reliabel daripada data historis, karena validasi data bisa dilakukan langsung oleh peneliti (Gerstman, 1998). Kedua, jenis data menurut kronologi berguna untuk mengelaborasi lebih lanjut jenis desain studi. Jenis data tidak tergantung arah pengusutan. Implikasinya, desain studi yang arah pengusutannya prospektif dapat saja menggunakan data historis. Studi kohor yang menggunakan data historis disebut studi kohor historis (studi kohor retrospektif). Studi kohor yang menggunakan data sewaktu disebut studi kohor (prospektif) (Bosma et al., 1997; Okasha et al., 2002; Rothman, 2002).

Sebaliknya, desain studi yang arah pengusutannya retrospektif dapat menggunakan data sewaktu. Studi kasus kontrol yang menggunakan data sewaktu disebut studi kasus kontrol prospektif. Studi kasus kontrol yang menggunakan data historis disebut studi kasus kontrol (retrospektif) (Rothman, 2002). Studi kasus kontrol yang menggunakan data historis dan data sewaktu, yakni data primer yang berasal dari studi kohor sebagai penelitian induk, disebut “nested case control study” atau “ambidirectional study”. Desain “nested case-control study” membutuhkan biaya dan upaya pengumpulan data yang lebih rendah daripada studi yang sepenuhnya menggunakan pendekatan kohor

(Wikipedia, 2011). Tabel 1 menyajikan perbedaan antara ketiga studi observasional menurut sejumlah kriteria.

Tabel 1 Perbandingan tiga desain studi observasional

Kriteria	Studi potong-lintang	Studi kasus-kontrol	Studi kohor
Desain pemilihan sampel (sampling design)	Sampel random, bisa juga sampel terpisah, yaitu fixed disease sampling, atau fixed exposure sampling	Sampel terpisah untuk kasus dan kontrol (fixed-disease sampling)	Sampel terpisah untuk terpapar dan tak terpapar (fixed-exposure sampling)
Arah pengusutan	Non-directional, satu titik waktu	Retrospektif	Prospektif / follow-up selama periode waktu tertentu
Kronologi pengumpulan data	Data historis maupun data sewaktu	Data historis maupun data sewaktu	Data historis maupun data sewaktu
Kualitas bukti kausasi	Hanya hubungan antara penyakit dan faktor risiko	Kausalitas awal	Kausalitas dengan bukti sekuensi temporal
Ukuran risiko	Prevalensi (P) sebagai pengganti risiko	Odds sebagai pengganti risiko	Insidensi (R, Risiko), Incidence Rate (IR)
Perbandingan risiko	Prevalence Ratio (PR), Prevalence Odds Ratio (POR) sebagai pengganti Rasio Risiko	Odds Ratio (OR) sebagai pengganti Rasio Risiko	Rasio Risiko (RR), Incidence Rate Ratio (IRR), Odds Ratio (OR)

Desain memilih sampel

Desain pemilihan sampel (desain pencuplikan, sampling design) berguna untuk memperoleh sampel yang representatif tentang karakteristik populasi, atau sampel yang memungkinkan perbandingan valid kelompok-kelompok studi. Desain pemilihan sampel merupakan bagian penting dari desain studi. Kesalahan dalam memilih sampel menyebabkan bias seleksi, sehingga mengakibatkan kesimpulan yang tidak benar (tidak valid) tentang hubungan/ pengaruh variabel.

Desain pemilihan sampel dibedakan menurut kriteria (1) randomness (kerandoman), dan (2) restriksi pemilihan subjek. Kriteria random membedakan dua pendekatan pemilihan sampel: (1) pemilihan sampel random (probabilitas) dan (2) pemilihan sampel non-random (non-probabilitas). Kriteria restriksi membedakan dua cara pemilihan sampel: (1) pemilihan sampel dengan restriksi; (2) pemilihan sampel tanpa restriksi.

Teknik pemilihan sampel random memilih subjek penelitian dari populasi sumber berdasarkan peluang (probabilitas), bebas dari pengaruh subjektif peneliti. Setiap elemen populasi dipilih secara independen; masing-masing

elemen memiliki probabilitas yang diketahui untuk terpilih ke dalam sampel. Pada pemilihan sampel random sederhana (simple random sampling, SRS), setiap elemen dari populasi memiliki peluang sama untuk terpilih ke dalam sampel. Sesuai hukum regularitas statistik, pemilihan sampel random menghasilkan sampel yang secara statistik representatif terhadap populasi (Kothari, 1990). Sebagai contoh, studi potong lintang yang bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik populasi (misalnya, meneliti prevalensi ko-infeksi TB-HIV) sebaiknya menggunakan pemilihan sampel random.

Dalam studi epidemiologi analitik, lazimnya peneliti memilih sampel sesuai dengan arah pengusutan. Contoh, “fixed-exposure sampling” memilih sampel berdasarkan status paparan, sedang status penyakit bervariasi mengikuti status paparan yang “fixed” (Gerstman, 1998). Karena arah pengusutan studi kohor bersifat prospektif dari paparan ke penyakit, maka “fixed-exposure sampling” umumnya dilakukan pada studi kohor. Di pihak lain, “fixed-disease sampling” memilih sampel berdasarkan status penyakit, sedang status paparan bervariasi mengikuti status penyakit yang “fixed” (Gerstman, 1998). Karena arah pengusutan studi kasus kontrol bersifat retrospektif, maka “fixed-disease sampling” umumnya dilakukan pada studi kasus-kontrol.

Peran peneliti dalam memberikan intervensi

Berdasarkan peran peneliti dalam memberikan intervensi, studi epidemiologi dibedakan menjadi dua kategori: (1) studi observasional; dan (2) studi eksperimental (Kleinbaum et al., 1982).

Studi observasional. Dengan studi observasional peneliti tidak sengaja memberikan intervensi, melainkan hanya mengamati (mengukur), mencatat, mengklasifikasi, menghitung, dan menganalisis (membandingkan) perubahan pada variabel-variabel pada kondisi yang alami. Studi observasional mencakup studi kohor, studi kasus kontrol, dan studi potong-lintang.

Agar diperoleh kesimpulan yang benar secara internal (validitas internal) tentang hubungan/ pengaruh variabel, maka peneliti harus mengontrol bias dan kerancuan (confounding). Peneliti harus menghindari bias dalam memilih subjek penelitian (bias seleksi) dan bias dalam mengukur variabel (bias informasi, bias pengukuran).

Kerancuan dapat dicegah pada tahap desain penelitian, yaitu (1) restriksi; (2) pencocokan, atau dikontrol pada tahap analisis data, yaitu (1) analisis berstrata, dan (2) analisis multivariat.

Eksperimen. Dengan studi eksperimental, peneliti meneliti efek intervensi dengan cara memberikan berbagai level intervensi kepada subjek penelitian dan membandingkan efek dari berbagai level intervensi itu. Kelompok subjek yang mendapatkan intervensi disebut kelompok eksperimental (kelompok intervensi). Kelompok subjek yang tidak mendapatkan intervensi atau mendapatkan intervensi lain disebut kelompok kontrol. Kelompok kontrol mendapatkan intervensi kosong (plasebo, sham treatment), intervensi lama (standar), atau intervensi dengan level/ dosis yang berbeda.

Dalam eksperimen, peneliti mengontrol kondisi penelitian untuk meningkatkan validitas internal, yaitu agar kesimpulan yang ditarik tentang efek intervensi memang merupakan efek yang sesungguhnya dari intervensi tersebut. Terdapat lima cara mengontrol kondisi penelitian: (1) Memberikan gradasi intervensi yang berbeda; (2) Melakukan randomisasi; (3) Melakukan restriksi; (4) Melakukan “pembutaan” (blinding); dan (5) Melakukan “intention-to-treat analysis”.

Pertama, peneliti memberikan berbagai level intervensi kepada subjek penelitian agar dapat mempelajari efek dari pemberian berbagai level intervensi itu. Pendekatan ini merupakan implementasi metodologis inferensi kausal dalam kriteria kausasi Hill yang disebut “dose-response relationship” (hubungan dosis-respons). Jika perubahan level intervensi/ paparan faktor diikuti oleh perubahan efek intervensi secara proporsional menurut level intervensi, maka temuan itu menguatkan kesimpulan hubungan kausal (Ibrahim et al., 2001; Last, 2001).

Kedua, peneliti menerapkan prosedur randomisasi dalam mengalokasikan (menempatkan) subjek penelitian ke dalam kelompok eksperimental dan kelompok kontrol. Dengan prosedur random maka hanya faktor peluang (chance) yang menentukan subjek penelitian akan terpilih ke dalam kelompok eksperimental atau kelompok kontrol, bukan kemauan subjektif peneliti. Randomisasi menyebarkan faktor-faktor perancu yang diketahui maupun tidak diketahui oleh peneliti secara ekuivalen ke dalam kelompok-kelompok studi. Dengan demikian randomisasi mengeliminasi atau mengurangi pengaruh faktor perancu. Kondisi itu merupakan karakteristik randomized controlled trial (RCT). Karena distribusi faktor perancu telah dibuat sebanding antara kelompok eksperimental dan kelompok kontrol pada posisi awal (baseline) sebelum dilakukan intervensi, maka peneliti tidak perlu mengukur variabel hasil sebelum intervensi, melainkan cukup mengukur variabel hasil setelah intervensi.

Jika subjek penelitian dialokasikan ke dalam kelompok eksperimen atau kelompok kontrol tidak dengan prosedur randomisasi, maka desain studi eksperimental ini disebut eksperimen kuasi (eksperimen non-randomisasi) (Last, 2001). Pada eksperimen kuasi, distribusi faktor perancu pada awal studi (sebelum intervensi) tidak sebanding. Karena itu agar mendapatkan hasil analisis efek intervensi yang benar, peneliti harus mengukur variabel hasil sebelum dan sesudah intervensi, lalu memperhitungkan posisi awal variabel hasil tersebut pada analisis data ketika membandingkan efek intervensi antara kelompok intervensi dan kontrol setelah intervensi.

Ketiga, sebagai alternatif randomisasi, pengaruh faktor perancu dapat dikendalikan dengan restriksi. Dengan restriksi peneliti menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi dalam memilih subjek penelitian, sehingga semua subjek penelitian pada kelompok eksperimen dan kelompok kontrol memiliki level atau kategori faktor perancu yang sama. Karena level atau kategori faktor perancu sama antara kelompok eksperimental dan kelompok kontrol, maka sampai pada tingkat tertentu restriksi dapat mengontrol pengaruh faktor perancu. Meskipun demikian, satu hal perlu dicamkan. Peneliti harus paham bahwa metode restriksi untuk mengendalikan faktor perancu sesungguhnya bersifat dilematis dan kontraproduktif. Mengapa? Karena restriksi memangkas sampel potensial.

Kandidat subjek penelitian tidak jadi diteliti karena termasuk dalam kriteria eksklusi. Alasan lainnya yang lebih serius, restriksi membuat sampel yang diteliti menjadi spesifik, sehingga mempersempit kemampuan generalisasi (generalizability) kesimpulan penelitian. Dengan kata lain, restriksi mencederai validitas eksternal (external validity). Makin banyak restriksi, makin terbatas kemampuan generalisasi temuan penelitian. Di sisi lain, restriksi yang tidak cukup sempit akan meninggalkan kerancuan sisa (residual confounding) (Kleinbaum et al., 1982; Hennekens dan Buring, 1987; Rothman, 2002).

Keempat, peneliti studi eksperimental perlu menerapkan “pembutaan” (blinding). Dengan pembutaan, subjek penelitian, pengamat, dan penganalisis data dibuat tidak mengetahui status intervensi subjek yang diteliti, atau status intervensi yang diberikan kepada subjek penelitian (apakah intervensi yang sesungguhnya atau plasebo/ obat standar). Pembutaan bertujuan untuk mencegah bias informasi (bias pengukuran, “information/measurement bias”). Jika subjek penelitian mengetahui bahwa dia mendapatkan intervensi yang sesungguhnya atau hanya plasebo, maka sadar atau tidak, respons subjek penelitian dapat dipengaruhi oleh pengetahuan tersebut. Demikian pula jika pengamat mengetahui hipotesis penelitian dan status intervensi subjek penelitian, maka ada kemungkinan proses pengukuran variabel, wawancara, pencatatan, dan pemasukan data, akan terpengaruh oleh hipotesis penelitian, disebut “interviewer bias” (bias pewawancara) (Hennekens dan Buring, 1987). Demikian juga jika penganalisis data mengetahui hipotesis penelitian, maka ada kemungkinan proses pemasukan data, analisis data, dan penarikan kesimpulan hasil analisis akan dipengaruhi oleh hipotesis penelitian.

Kelima, untuk mempertahankan efek randomisasi dalam mengontrol kerancuan, data dari RCT hendaknya dianalisis dengan “intention-to-treat analysis” (ITT). Dengan ITT, semua subjek hasil randomisasi, baik yang mematuhi protokol penelitian maupun tidak (misalnya, ketidakpatuhan minum obat), baik yang menyelesaikan intervensi maupun drop out, dilakukan analisis. Jadi hasil ITT mencerminkan hasil randomisasi dan menunjukkan efektivitas (effectiveness) intervensi ketika diterapkan pada populasi yang sesungguhnya. Pada realitas sehari-hari, karena suatu alasan tidak semua pasien minum obat dengan teratur dan tidak semua menyelesaikan waktu pengobatan sesuai dengan yang diinginkan. Jika analisis data pada keadaan seperti itu tetap menunjukkan efektivitas terapi, maka bisa disimpulkan bahwa terapi tersebut benar-benar efektif ketika digunakan pada populasi pasien yang sesungguhnya.

Dalam epidemiologi dikenal eksperimen alamiah (“natural experiment”). Dengan eksperimen alamiah peneliti hanya mengamati efek intervensi yang telah diberikan oleh pihak lain, bukan oleh peneliti sendiri. Penyelidikan wabah kolera yang dilakukan John Snow di London merupakan contoh “natural experiment”. Karena peran peneliti bersifat observasional, maka “natural experiment” hakikatnya identik dengan studi kohor prospektif (Rothman, 2002).

HIRARKI BUKTI KAUSASI

Gugus Tugas Pemeriksaan Kesehatan Periodik Kanada (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination) tahun 1994 dan Gugus Tugas Pelayanan

Preventif AS (US Preventive Service Task Force) tahun 1999 melakukan evaluasi kualitas bukti epidemiologis untuk menentukan hubungan kausal. Gugus tugas merumuskan hirarki bukti kausal, berturut-turut dari bukti terkuat ke bukti yang lebih lemah sebagai berikut (Davies dan Crombie, 2006) (Tabel 2).

Tabel 2 Hirarki bukti kausal

I-1:	Systematic review/ meta-analisis dari beberapa randomized controlled trial (RCT) dengan pembutaan ganda
I-2:	Randomized controlled trial (RCT) dengan pembutaan ganda, tunggal atau multisenter, berskala besar yang didesain dan dilakukan dengan baik
II-1:	Eksperimen non-random (kuasi), studi kohor tunggal atau multisenter, yang didesain dan dilakukan dengan baik.
II-2:	Studi kasus kontrol tunggal atau multisenter, yang didesain dan dilakukan dengan baik.
II-3:	Multiple time-series dengan atau tanpa intervensi, hasil dramatis dari eksperimen tanpa kontrol
III:	Studi deskriptif (studi potong-lintang, case series, case report), pendapat pakar, pendapat pihak berwewenang dan berkompeten, laporan komite pakar, konsensus konferensi
IV	Pengalaman pribadi, testimoni pasien.

Sumber: Davies dan Crombie, 2006

Tabel 2 tentang hirarki kausasi menunjukkan, RCT dengan pembutaan ganda (double-blinded randomized-controlled trial) merupakan desain studi tunggal yang memberikan bukti terkuat tentang hubungan kausal. Karena itu dalam kemampuannya memberikan bukti kausal yang kuat, RCT sering disebut desain studi standar emas. Bukti kausal yang kuat diberikan oleh RCT karena desain ini dapat menunjukkan salah satu kondisi untuk menarik kesimpulan kausal seperti yang dikemukakan Hill, yaitu “dose-response relationship”. Keyakinan bahwa sebuah intervensi memberikan efek kausal makin kuat jika setiap perubahan level intervensi diikuti oleh perubahan efek intervensi yang sesuai dengan level intervensi tersebut (Kleinbaum et al., 1988).

Tabel 2 menempatkan systematic review pada hirarki teratas bukti kausasi. Systematic review merupakan studi epidemiologi yang mengkaji dan merangkum secara sistematis bukti-bukti dari berbagai studi (khususnya RCT) tentang masalah penelitian yang sama. Systematic review menganalisis data sekunder yang telah dikumpulkan dan disimpulkan oleh studi epidemiologi tunggal primer. Jika hasil-hasil dari studi tunggal itu dirangkum secara kuantitatif, maka systematic review disebut meta-analisis. Pada jurnal internasional, istilah systematic review sering digunakan sebagai sinonim meta-analisis. Berbeda dengan kajian tradisional, systematic review menggunakan metode yang secara sistematis bertujuan untuk meminimalkan bias, dengan menerapkan kriteria admisibilitas (kriteria inklusi dan eksklusi) terhadap kandidat RCT yang akan dikaji (Greenhalgh, 1997; Smith dan Egger, 1998;

Delgado-Rodriguez, 2001; Davies dan Crombie, 2006). Dengan merangkum hasil dari sejumlah studi serupa, maka meta-analisis meningkatkan ukuran sampel (sample size), sehingga meningkatkan presisi (ketelitian) estimasi efek intervensi dan kuasa statistik (statistical power) studi, yaitu kemampuan studi dalam mengidentifikasi efek intervensi ketika memang terdapat efek intervensi (Walker et al., 2008). Selain itu hasil meta-analisis menunjukkan konsistensi temuan dari berbagai studi tunggal dari berbagai setting. Jika variasi temuan berbagai studi tidak terlalu lebar, maka sesuai dengan kriteria kausasi Hill konsistensi temuan merupakan salah satu kriteria yang memperkuat keyakinan bukti kausal.

Meskipun desain studi bisa dibedakan dalam hirarki kausasi, kelebihan suatu desain studi tidak berlaku jika peneliti gagal mencegah atau mengendalikannya kesalahan sistematis (bias) yang berpotensi terjadi pada masing-masing desain studi, baik bertalian dengan pemilihan subjek (bias seleksi), pengumpulan data (bias informasi), maupun pengaruh faktor ketiga yang merancukan kesimpulan (confounding factor). Sebagai contoh, meskipun RCT disebut standar emas, sama halnya dengan desain studi lainnya, sebuah RCT harus direncanakan dan dilakukan dengan baik agar RCT dapat memberikan bukti kausal yang kuat seperti yang diinginkan. Pada RCT prosedur randomisasi berguna untuk mengontrol kerancuan dengan cara mendistribusikan faktor perancu secara seimbang ke dalam kelompok eksperimental dan kelompok kontrol. Tetapi jika ukuran sampel yang akan dialokasikan ke dalam kelompok studi tidak cukup besar, maka randomisasi akan gagal mendistribusikan faktor perancu dengan ekuivalen (seimbang) ke dalam kelompok-kelompok studi. Beberapa penulis mengemukakan, keunggulan RCT dibandingkan dengan studi observasional (yaitu, studi kohor dan studi kasus kontrol) baru ditunjukkan pada tataran metodologis. Pada tataran empiris, beberapa studi tidak menunjukkan bukti yang konsisten tentang keunggulan empiris RCT dibandingkan dengan studi observasional (Doll, 1994; Benson dan Harz, 2000; Concato et al., 2000).

Contoh lain, meta-analisis merupakan desain studi yang memberikan bukti kausal terkuat di antara semua desain studi. Tetapi apakah pernyataan tersebut bersifat absolut? Tidak. Perlu diketahui, banyak peneliti dan redaktur jurnal memiliki kebiasaan yang salah, yaitu kecenderungan untuk hanya menerbitkan hasil studi yang menemukan efek intervensi (atau secara statistik signifikan) dan tidak menerbitkan hasil studi yang tidak menemukan efek intervensi (atau secara statistik tidak signifikan). Kebiasaan yang salah tersebut menyebabkan suatu jenis bias seleksi dalam publikasi yang disebut bias publikasi. Bias publikasi menyebabkan kesimpulan yang membesar-besarkan efek intervensi yang sesungguhnya. Jika sebuah meta-analisis hanya merangkum hasil studi yang diterbitkan dan mengeksklusi hasil studi yang tidak diterbitkan, maka meta-analisis bisa mengalami bias seleksi yang disebut bias publikasi (Walker et al., 2008).

MEMILIH DESAIN STUDI

Tak satupun desain studi yang superior untuk segala masalah penelitian. Pilihan desain studi yang tepat perlu memperhatikan masalah penelitian (Tabel 3). Bertalian dengan pemilihan desain studi, Carl Jung mengemukakan sebuah

kalimat yang relevan untuk diperhatikan, "The shoe that fits one person pinches another; there is no recipe for living that suits all cases" – "Sepatu yang nyaman bagi seorang bisa menyebabkan lecet bagi orang lain; tidak ada sebuah resep yang cocok untuk semua kasus". Artinya, setiap desain studi memiliki kekuatan dan kelemahan masing-masing yang perlu diketahui peneliti.

Tabel 3 Masalah penelitian dan desain studi

No.	Masalah penelitian	Desain studi
1	Mendeskripsikan spektrum penyakit (riwayat alamiah penyakit)	Case series Case report
2	Mengestimasi prevalensi penyakit	Studi potong lintang
3	Mengestimasi insidensi penyakit	Studi kohor
4	Meneliti riwayat alamiah penyakit	Studi kohor
5	Mentukan prognosis penyakit	Survival analysis
6	Menentukan hubungan sebab-akibat	Randomized controlled trial (RCT) Studi kohor Studi kasus kontrol
7	Mengeksplorasi dan merumuskan hipotesis	Studi kasus kontrol Studi potong lintang Studi ekologis
8	Menentukan efektivitas intervensi	Randomized controlled trial (RCT)
9	Mengevaluasi efektivitas program kesehatan	Eksperimen kuasi
10	Mengevaluasi efisiensi intervensi	Cost-effectiveness analysis
11	Menganalisis faktor risiko lintas level	Analisis multilevel
12	Membuat ikhtisar dan merangkum secara kuantitatif hasil studi serupa	Systematic review Meta-analisis

Peneliti dituntut untuk mampu memilih desain studi yang sesuai dengan masalah penelitian, lalu meminimalisasi kekurangan dan mengoptimisasi kelebihan desain studi yang dipilih, agar dapat diperoleh hasil penelitian yang valid dan reliabel.

REFERENSI

- Benson K, Harz KJ (2000). A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med*, 342:1878-86.
- Bosma H, Marmot MG, Hemingway H, Nicholson AC, Brunner E, Stansfeld SA (1997). Low job control and risk of coronary heart disease in whitehall ii (prospective cohort) study *BMJ*, 314:558 (22 February)
- Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000). Randomised controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*, 342: 1887-92.
- Davies HT, Crombie IK (2006). What is a systematic review? www.evidence-based-medicine.co.uk
- Doll R (1994). Summation of conference. Doing more good than harm: the evaluation of health care interventions. *Ann N Y Acad Sci*, 703:313.
- Gerstman BB (1998). *Epidemiology kept simple*. New York: Wiley-Liss

- Greenhalgh T (1997). How to read a paper: getting your bearings (deciding what paper is about). *BMJ*, 315: 243-246.
- Hennekens, C.H. dan Buring, J.E. (1987). *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Company.
- Ibrahim M, Alexander L, Shy C, Deming S (2001). *Causality*. ERIC (Epidemiologic Research & Information Center), University of North Carolina School of Public Health, Department of Epidemiology, Durham, NC. www.sph.unc.edu/courses/eric/Notebooks
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H (1982). *Epidemiologic research: principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE (1988). *Applied regression analysis and other multivariable methods*. Boston: PWS-KENT Publishing Company.
- Kothari CR (1990). *Research methodology: methods and techniques*. New Delhi: Wiley Eastern Limited.
- Kramer Ms, Baivin JF (1987). Toward an “unconfounded” classification of epidemiologic research design. *J Chron Dis*, 40: 683-88.
- Last, JM (2001). *A dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press, Inc.
- Okasha M, McCarron P, McEwen J, Smith GD (2002). Body mass index in young adulthood and cancer mortality: a retrospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*, 56: 780-84.
- Rothman KJ (2002). *Epidemiology: An introduction*. New York: Oxford University Press.
- Smith GD, Egger M (1998). Meta-analysis: Unresolved issues and future developments. *BMJ* ;316:221-225 (17 January)
- Walker E, Hernandez AV, Kattan MW (2008). Meta-analysis: its strengths and limitations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 75(6): 431-439.
- Wikipedia (2011). Nested case-control study. http://en.wikipedia.org/wiki/Nested_case-control_study. Diakses Juni 2011.