

men**DESAIN** PENELITIAN KLINIS

AWAL PRASETYO



Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Semarang

2020

*men*DESAIN PENELITIAN KLINIS

AWAL PRASETYO



Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Semarang

2020





*men***DESAIN** PENELITIAN KLINIS

Oleh:
Awal Prasetyo

Pertama kali diterbitkan oleh:
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

ISBN : 978-623-6528-17-4

Cetakan I : 2020

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seijin penyunting, penulis dan penerbit.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

KATA PENGANTAR

Penelitian klinis merupakan tahapan amat penting dalam penelitian kedokteran, karena tujuannya langsung menerapkan pada populasi manusia. Studi ini menjadi cara paling tepat untuk menguji efektivitas upaya preventif maupun manajemen terapi, misalnya untuk memperoleh informasi ilmiah tentang obat atau prosedur pengobatan yang lebih baik yang akan diterapkan pada pasien. Apabila dilakukan dengan desain riset yang adekuat, maka penelitian ini akan menghasilkan bukti terkuat sebagai dasar aplikasinya. Berbagai syarat metodologis yang rigid, mahal, lama, dengan beratnya pertimbangan etis dan rumitnya pengorganisasiannya, berakibat hanya sedikit peneliti yang tertarik untuk menggunakan desain penelitian klinis.

Buku ini membahas tentang bagaimana cara mendesain penelitian klinis dalam berbagai bentuk, misalnya; riset translasional, uji klinis, penelitian yang berorientasi pada pasien, studi epidemiologi, riset tentang ilmu perilaku (*behavioral*) serta layanan kesehatan. Di dalamnya, terdapat prinsip-prinsip dasar dan syarat epidemiologi dalam praktek, dengan menekankan pada pendekatan sistematis yang masuk akal terhadap berbagai aspek yang akan diteliti.

Bahasan tentang uji klinis mengenalkan desain yang adaptif, dan mempelajari tes-tes medis serta pemanfaatan data yang sudah ada sehingga akan menjadi daya tarik bagi para peneliti mula. Bahasan lainnya tentang etika penelitian, manajemen data dengan memanfaatkan teknologi informasi. Topik tentang implementasi penelitian dan kontrol kualitas menunjukkan betapa praktisnya bahasan ini, karena juga dilengkapi dengan contoh serta referensi terkini.

Diskusi dalam buku ini masih menyisakan hal-hal yang secara teknis tidak diperlukan, namun para peneliti diharapkan tetap fokus pada beberapa hal penting, yaitu; 1) membuat pertanyaan penelitian yang bagus, dan 2) merencanakan desain studi yang efisien, efektif dan memenuhi etika.

Para peneliti baru seringkali menemukan beberapa alternatif rumusan permasalahan, sehingga sulit untuk menentukan pilihan tersebut, dan mulai mendesain risetnya. Oleh karena itu, terdapat materi untuk membantu para peneliti dalam menjawab kesulitan itu, sehingga kesadaran dan pengalaman para peneliti menjadi semakin meningkat, terutama dalam membuat pertanyaan penelitian yang dapat diteliti (*feasible*).

Manfaat lain dari tulisan ini adalah bahwa riset klinis menjadi lebih mudah dan lebih dihargai oleh para peneliti, terutama terkait dengan peningkatan kemampuan peneliti tentang rekrutmen subyek, pengukuran dan desain di area spesialisasinya. Semoga bermanfaat.

Penulis

Awal Prasetyo

SAMBUTAN KAPRODI MAGISTER ILMU BIOMEDIK FK UNDIP

Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro sangat mengapresiasi diterbitkannya buku Mendesain Penelitian Klinis ini. Mahasiswa Biomedik dididik untuk menjadi ilmuwan-ilmuwan peneliti yang unggul, sehingga diperlukan literatur acuan dalam menjalani pendidikan dan dalam merancang serta melaksanakan penelitian. Buku ini disusun oleh staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik sehingga lebih memahami keinginan mahasiswa untuk memiliki acuan yang sistematis mendalam namun mudah dipahami.

Atas nama Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, kami mengucapkan selamat dan terimakasih kepada penulis, dan berharap akan ditulis dan diterbitkannya buku-buku acuan sejenis.

Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi mahasiswa kedokteran dan Kesehatan, baik untuk strata satu maupun untuk mahasiswa pascasarjana. Dan akan memacu pembuatan produk-produk literasi berkualitas yang dapat dipakai sebagai acuan belajar mengajar untuk mahasiswa dan pengajar.

Semarang, September 2020

Kaprodi



Dr.dr. Yan Wisnu Prajoko, MKes, SpB(K)Onk

DAFTAR ISI

Cover	i
Halaman Judul	ii
Kata Pengantar	iii
Sambutan Kaprodi Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP	v
Daftar Isi	vi

BAB 1 Konsep Dasar dalam Mendesain Penelitian

Klinis	1
1.1. Anatomi & Fisiologi Penelitian Klinis.....	2
1.1.1. Anatomi penelitian klinis.....	3
a) Kerangka protokol penelitian	
b) Rumusan permasalahan	
c) Latar belakang dan signifikansi	
d) Tujuan	
e) Hipotesis	
f) Desain	
g) Subyek	
h) Variabel	
i) Statistik	
1.1.2. Fisiologi penelitian: bagaimana perannya?	20
a) Desain penelitian	
b) Implementasi penelitian	
c) Inferensi (kesimpulan) kausal	
d) Kesalahan (<i>errors</i>) penelitian	

BAB 2 Desain Penelitian Klinis	23
2.1. Implementasi Penelitian	26
2.2. Inferensi (kesimpulan) Kausal	29

2.3.	Kesalahan (<i>errors</i>) Penelitian	29
2.4.	Protokol Penelitian	34
2.4.1.	Format protokol penelitian	36
2.4.2.	Populasi dan sampel	38
2.4.3.	Kriteria pemilihan sampel: inklusi dan eksklusi	39
2.4.4.	Randomisasi	39
2.5.	<i>Trade-offs</i>	40
	Ringkasan	41
	Lampiran	43
BAB 3	Desain Studi Kohort	45
3.1.	Studi Kohort Prospektif	46
3.1.1.	Struktur	46
3.1.2.	Contoh studi kohort prospektif	47
3.1.3.	Kekuatan dan kelemahan	48
3.2.	Studi Kohort Retrospektif	50
3.2.1.	Struktur.....	50
3.2.2.	Contoh studi kohort retrospektif	51
3.2.3.	Kekuatan dan kelemahan.....	52
3.3.	Studi Kohort ' <i>Nested</i> ' Kasus-Kontrol'.....	52
3.3.1.	Struktur	52
3.3.2.	Contoh studi kasus-kontrol ' <i>nested</i> '.....	55
3.3.3.	Kekuatan dan kelemahan	56
3.4.	Studi Kohort Kohort-Multipel dan Kontrol Eksternal	57
3.4.1.	Struktur.....	57
3.4.2.	Contoh studi kohort-multipel	58
3.4.3.	Kekuatan dan kelemahan	60
3.5.	Masalah Lain pada Studi Kohort	61
3.6.	Ringkasan.....	62

BAB 4 Menangani Masalah Etis	67
4.1. Prinsip Etika	67
4.2. Peraturan untuk Penelitian Tentang Subyek Manusia	69
4.3. Persetujuan Komite Etik.....	71
4.4. Pengecualian untuk Komite Etik	72
4.5. <i>Informed and Voluntary Consent</i>	74
4.5.1. Pengungkapan (<i>disclosure</i>) informasi kepada partisipan (subyek)	74
4.5.2. Formulir persetujuan	77
4.5.3. Pemahaman subyek tentang informasi yang diungkapkan	77
4.5.4. Sifat persetujuan yang sukarela	78
4.5.5. Pengecualian untuk menyetujui	79
4.5.6. Subyek yang kurang kapasitas pengambilan keputusan	79
4.5.7. Risiko dan Manfaat.....	81
4.6. Kerahasiaan	81
4.7. Subyek Penelitian yang Memerlukan Perlindungan Tambahan	83
4.7.1. Jenis kerentanan	83
4.7.2. Gangguan kognitif atau komunikatif	83
4.7.3. Kerentanan karena perbedaan power	83
4.7.4. Kerugian sosial dan ekonomi	84
4.8. Peraturan Khusus untuk Para Partisipan yang Rentan	85
4.8.1. Penelitian tentang anak-anak	85
4.8.2. Penelitian pada tahanan	85
4.8.3. Penelitian tentang wanita hamil, janin, dan embrio..	86
4.9. Tanggung Jawab Peneliti	86
4.9.1. Pelanggaran ilmiah	86
4.9.2. <i>Authorship</i>	87

4.9.3. Konflik kepentingan dan jenis konflik kepentingan	89
4.9.4. Menanggapi Konflik Kepentingan	90
4.10. Masalah Etis Khusus untuk Jenis Penelitian Tertentu	93
4.10.1. Uji klinis acak (<i>randomized clinical trials</i>)	93
4.10.2. Penelitian pada spesimen dan data yang dikumpulkan sebelumnya	95
4.10.3. Masalah lain: honor untuk subyek penelitian	96
4.11. Ringkasan	97
 KEPUSTAKAAN	 99

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kerangka protokol penelitian	4
Tabel 2. Contoh untuk desain penelitian klinis yang dipakai untuk membuktikan 'apakah asupan ekstrak kulit buah manggis mengurangi risiko penyakit jantung koroner?'	15
Tabel 3. Strategi untuk Meminimalkan Kehilangan Subyek Penelitian selama <i>Follow-up</i>	64
Tabel 4. Apa Penelitian yang Dibebaskan dari Tinjauan Review?	74
Tabel 5. Apakah <i>Informed Consent</i> yang Dibutuhkan	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hasil penelitian yang diinferensikan ke dunia luar.....	21
Gambar 2. Proses desain dan implementasi proposal penelitian untuk membuat tahapan dalam menarik simpulan dari hasil penelitian	21

- Gambar 3. Desain *errors*: sampel dan variabel yang dimaksudkan tidak mewakili populasi target dan fenomena yang menarik, *errors* ini bisa mendistorsi (membiaskan) kesimpulan (inferensi) tentang apa yang sebenarnya terjadi di populasi 26
- Gambar 4. Implementasi *errors*: jika subyek dan pengukuran yang sebenarnya tidak mewakili sampel dan variabel yang dimaksudkan, *errors* ini dapat mendistorsi (membiaskan) kesimpulan tentang apa yang sebenarnya terjadi dalam suatu penelitian 28
- Gambar 5. Kesalahan (*Errors*) Penelitian. Skema ini adalah pengembangan dari Gambar 3 dan 4 yang memuat strategi untuk mengendalikan random dan *systematic error* selama fase desain, implementasi dan analisis penelitian ... 30
- Gambar 6. Ringkasan penelitian fisiologik – bagaimana cara kerjanya 32
- Gambar 7. Dalam sebuah studi kohort prospektif, peneliti (a) memilih sampel dari populasi (garis putus-putus yang menandakan besarnya ukuran dan tidak terdefinisi) (b) mengukur variabel prediktor (apakah ada faktor risiko/faktor risiko positif [diarsir gelap]), dan (c) mengukur variabel hasil selama masa *follow-up* (apakah suatu penyakit ada/terjadi/muncul [dikotak *arsiran*]) 46

- Gambar 8. Pada penelitian kohort retrospektif, peneliti (a) mengidentifikasi kohort yang telah dirancang di masa lalu, (b) mengumpulkan data pada variabel prediktor (diukur di masa lalu), dan (c) mengumpulkan data pada variabel *outcome* (diukur saat kini) 50
- Gambar 9. Pada studi kasus-kontrol '*nested*', peneliti (a) mengidentifikasi kohort dengan *banked* spesimen, gambar, atau informasi; (b) mengidentifikasi partisipan yang mengalami *outcome* selama masa *follow-up* (kelompok kasus); (c) memilih sampel dari sisa kohort (kelompok kontrol); dan (d) mengukur variabel prediktor dalam kelompok kasus dan kontrol 54
- Gambar 10. Dalam penelitian prospektif *double-cohort*, peneliti (a) memilih kohort dari dua populasi dengan berbagai tingkat prediktor, dan (b) mengukur variabel *outcome* selama masa *follow-up*. (Studi kohort ganda juga dapat dilakukan secara retrospektif) 59

BAB 1

Konsep Dasar dalam Mendesain Penelitian Klinis

Oleh karena tujuannya tersebut, maka suatu desain penelitian klinis uji klinis sebaiknya berlandaskan pada *setting* praktik sehari-hari dalam keadaan nyata, bukan kondisi yang dibuat "ideal". Subyek penelitian bisa saja tidak homogen, yang berarti bahwa nantinya, *outcome* dapat dicemari oleh kondisi klinis yang lain. Namun demikian, uji klinis dapat dilakukan dalam keadaan atau lingkungan yang (dibuat) ideal dengan maksud untuk membuktikan efikasi obat atau prosedur pengobatan (disebut; uji eksplanatori), walaupun hasil penelitian hanya dapat diterapkan pada pasien dengan pelbagai pembatasan tersebut.

Secara pragmatis, penerapan kriteria inklusi yang cukup longgar menyebabkan hasil penelitian dapat diterapkan dalam praktik, sehingga hasilnya lebih efektif (disebut; uji efektivitas). Uji klinis yang menggunakan kriteria sampel yang amat ketat akan memperbesar validitas interna, namun mengecilkan validitas eksterna, dan menghasilkan generalisasi *outcome* yang terbatas. Hal yang perlu dicatat pada uji efektivitas terdapat kondisi yang nyata amat berpengaruh terhadap *outcome*. Kondisi tersebut harus dibatasi supaya menghasilkan simpulan yang

sahih sekaligus juga dapat diterapkan dalam praktik. Seringkali, uji klinis untuk membuktikan efikasi dan efektivitas bukan hal yang terpisah tegas, namun merupakan kelanjutan yang saling mendukung dan melengkapi.

1.1. ANATOMI & FISILOGI PENELITIAN KLINIS

Anatomi penelitian klinis adalah tentang 'terdiri dari apa itu penelitian klinis?', termasuk di dalamnya unsur rencana riset yang berisi pertanyaan penelitian, desain, subyek, pengukuran, penghitungan besar sampel dll. Para peneliti diharapkan dapat membuatnya dengan mengisi unsur-unsur tersebut, sehingga proposalnya menjadi *feasible*, efisien dan *cost-effective*.

Fisiologi penelitian klinis berupa 'bagaimanakah cara kerja dalam penelitian klinis?', yang menjelaskan bahwa suatu studi amat berguna untuk meng-generalisasi hasil, sejauh kesimpulannya valid. Sebagai misal, apa yang terjadi pada sampel penelitian dan bagaimana hasil studinya bisa diberlakukan secara umum (generalisasi) bagi subyek di luar sampel penelitian itu. Tujuan pemahaman fisiologi penelitian ini adalah untuk meminimalkan kesalahan (*errors*), *random* dan *systematic*, yang mengancam kesimpulan berdasarkan inferensi yang ada.

Kedua sudut pandang yang merupakan kesatuan tersebut, dapat memudahkan peneliti dalam memperjelas pemahaman

tentang penelitian klinis dengan berbagai kompleksitas topiknya.

1.1.1. Anatomi penelitian klinis

a) Kerangka protokol penelitian

Struktur proyek/proposal penelitian ditetapkan dalam protokol penelitian, yang menuliskan rencana riset, sehingga memiliki fungsi ilmiah yang vital, yaitu membantu peneliti untuk mengorganisasi risetnya secara logis, fokus, dan efisien. Protokol penelitian perlu dibuat dengan kerangka seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Kerangka protokol penelitian

Unsur	Tujuan
Pertanyaan penelitian	Apa pertanyaan penelitian yang akan diajukan?
Latar belakang dan signifikansinya	Mengapa pertanyaan penelitian itu penting untuk diajukan?
Desain Jangka waktu Pendekatan epidemiologi	Bagaimanakah struktur penelitiannya?
Subyek Kriteria seleksi Desain sampling	Siapa yang menjadi subyek penelitian dan bagaimana seleksinya?
Variabel Variabel prediktor Variabel perancu (<i>confounding</i>) Variabel <i>outcome</i>	Apakah akan dilakukan pengukuran?
Isu statistik Hipotesis Besarnya sampel Pendekatan analitik	Seberapa besar penelitian ini dan bagaimanakah analisisnya?

Kerangka protokol penelitian yang dibuat secara terinci merupakan cara terbaik untuk memulai menyusun proposal, namun sebelumnya harus tetap berfokus utama pada rumusan masalah penelitiannya. Rumusan permasalahan seringkali perlu dipecah menjadi beberapa kalimat tanya yang lebih spesifik, yang selanjutnya akan menghasilkan protokol-protokol tambahan lain yang lebih menjelaskan pokok rumusan masalahnya. Berikut ini contoh pemecahan rumusan

masalah itu;

- Seberapa sering orang Indonesia memiliki kebiasaan membersihkan telinga dengan *cotton bud*?
- Apakah kebiasaan membersihkan telinga dengan *cotton bud* meningkatkan risiko penyakit otitis eksterna akuta?
- Adakah ada risiko infeksi pseudomonas akibat kebiasaan membersihkan telinga dengan *cotton bud* pada orang dewasa?
- Apakah kebiasaan memakai tetes telinga karbol gliserin memiliki efek yang sama terhadap kejadian otitis eksterna akuta seperti pada kebiasaan membersihkan telinga dengan *cotton bud*?

b) Rumusan permasalahan

Rumusan permasalahan yang baik seharusnya bisa menjawab pertanyaan 'lalu selanjutnya bagaimana?' dan memenuhi kriteria 'FINER' (*feasible, interesting, novel, ethical, and relevant*). Lulus dalam menjawab 'lalu selanjutnya bagaimana' menunjukkan bahwa rumusan permasalahan yang ada dapat dipecah menjadi pertanyaan-pertanyaan detail (*5W+1 H; what, who, when, why, where, and how*), yang semuanya bisa dijawab oleh peneliti.

Feasible berarti; apakah pertanyaan penelitian bisa dijawab?, apakah peneliti memiliki akses terhadap semua materi yang diperlukan untuk menjalankan penelitiannya, apakah peneliti mempunyai akses terhadap kecukupan subyek?, apakah peneliti punya waktu dan dana?, dan apakah peneliti memiliki keahlian untuk mengerjakan penelitian itu atau apakah dapat berkolaborasi dengan ahli yang berkompeten?.

Interesting artinya bahwa rumusan masalah harus tidak hanya menarik bagi peneliti saja, namun juga menarik bagi orang lain.

Novel menunjukkan kebaruan topik penelitian dengan menjawab pertanyaan; apakah penelitian ini pernah dilakukan sebelumnya?, dan apakah penelitian ini menambah khasanah keilmuan kedokteran masa kini?.

Ethical berarti rumusan permasalahan penelitian memenuhi pertimbangan etika dengan mempertimbangkan rasio risiko/benefit, apakah penelitian ini dapat dilakukan dengan risiko minimal?, dan akankah komite etik akan meloloskan atau memberi persetujuan etik untuk penelitian ini?.

Relevant berarti, apakah hasil penelitian ini akan mengubah praktek klinik, kebijakan kesehatan, atau merekomendasikan perlunya penelitian lanjutan?, dan

akankah penelitian ini memajukan ilmu kedokteran?.

Rumusan permasalahan juga harus diajukan dalam bentuk pertanyaan yang sederhana, jelas mana variabel independen dan variabel dependen sehingga tidak bermakna ganda. Sebagai contoh;

- Pada pasien tonsilitis kronik eksaserbasi akut, apakah prosedur kumur dengan larutan garam fisiologis dapat mempercepat waktu penyembuhan?
- Pada pasien rhinitis kronik alergi apakah pemberian inhalasi larutan garam fisiologis dapat menurunkan frekuensi kekambuhan?

Rumusan permasalahan pada uji klinis juga mesti sesuai dengan pola dalam praktik manajemen EBM (*Evidence-Based Medicine*), yaitu; PICO (*Patient or Problem, Intervention, Comparative intervention, Outcome*). Contoh nomor 1 diatas, P (*Patient*)-nya adalah pasien tonsilitis kronik eksaserbasi akut, I (*Intervention*) obat standar plus obat larutan garam fisiologis, C (*Comparative intervention*)-nya obat standar tanpa larutan garam fisiologis, dan O (*Outcome*) yang dinilai adalah lama waktu penyembuhan. Pola rumusan permasalahan seperti itu akan menghasilkan arah penelitian yang lebih baik.

Rumusan permasalahan penelitian dapat lebih dari

satu, namun sebaiknya ditentukan satu pertanyaan utama, dan pertanyaan lain dapat ditambahkan sepanjang dapat dijawab (setidaknya sebagian) dengan desain yang direncanakan.

c) Latar belakang dan signifikansi

Sub bahasan latar belakang dan signifikansi pada protokol penelitian menetapkan konteks penelitian yang diusulkan dan menjelaskan rasionalisasinya, sehingga menjawab pertanyaan sebagai berikut; Apakah yang telah diketahui tentang topik yang ada?; Mengapa pertanyaan penelitian (rumusan masalah) tersebut penting?, dan apakah hasil atau jawaban yang akan diperoleh dari penelitian ini?. Hal penting dalam bagian ini adalah bahwa peneliti harusnya menjelaskan dengan meyakinkan bahwa penelitian yang dirancang memang diperlukan.

Pada bagian ini terdapat penelitian sebelumnya yang relevan untuk dikutip sebagai referensi (termasuk penelitian yang sebelumnya telah dilakukan oleh peneliti sendiri). Penelitian yang bersifat replikatif (mengulang penelitian yang telah dilakukan) mesti menyertakan alasannya (misalnya adanya kelemahan desain, subyek yang kurang, perbedaan karakteristik subyek, dll.). Penelitian yang mengulang studi

sebelumnya dapat dibenarkan bila baru sedikit uji yang sejenis, atau diyakinkan bahwa penelitian yang akan dilakukan memberi kontribusi lebih besar, atau apabila hasil penelitian yang sudah ada masih kontroversial. Oleh karena uji klinis umumnya rumit, lama, memerlukan energi (pikiran, tenaga, dan biaya) besar, maka penelitian ini dihindarkan untuk hal-hal yang sudah mapan.

Pada bagian ini, ditunjukkan kesenjangan (masalah) dengan penelitian sebelumnya, dan apakah hal yang masih terdapat ketidak pastian. Bagian ini menentukan bagaimana temuan penelitian yang diajukan akan membantu memecahkan ketidak-pastian itu dan menuju ke pengetahuan ilmiah baru yang mempengaruhi pedoman/panduan praktis atau kebijakan kesehatan masyarakat. Seringkali, saat mengerjakan bagian ini, rumusan permasalahan bisa berubah dan mengalami modifikasi, namun hal itu tidak perlu dirisaukan dan tetap kerjakan saja.

d) Tujuan

Tujuan uji klinis ditulis dengan menghubungkannya dengan praktik, biasanya ada tujuan umum (dalam jangka panjang atau dalam kerangka yang lebih luas), dan khusus (tertuju pada apa yang benar-benar diukur

dalam uji klinis yang direncanakan). Sebagai contoh pada uji klinis yang membandingkan *efektivitas prosedur kumur dengan larutan garam fisiologis dengan antibiotik standar dalam pengobatan tonsilitis*. Tujuan umumnya adalah "mempercepat waktu penyembuhan akibat tonsilitis", sedangkan tujuan khususnya adalah membandingkan efektivitas prosedur kumur dengan larutan garam fisiologis dengan tanpa prosedur kumur dengan larutan garam fisiologis (kumur dengan aqua atau plasebo). Pada umumnya tujuan khusus sejalan dengan pertanyaan penelitian dan hipotesis.

e) Hipotesis

Secara implisit, hipotesis dan tujuan penelitian telah dimuat dalam rumusan permasalahan tersebut diatas, namun demikian tetap perlu dituliskan secara eksplisit. Hipotesis penelitian adalah jawaban sementara atas pertanyaan penelitian yang harus diuji validitasnya. Hipotesis juga harus mengandung variabel independen (intervensi atau obat yang diuji) dan variabel dependen (hasil luaran/*outcome* yang diharapkan).

Hipotesis yang baik harus memenuhi kriteria umum, yakni; a) dinyatakan dalam kalimat berita, b) ringkas dan spesifik, c) dapat divalidasi secara

empiris, dan d) dinyatakan *apriori*, artinya harus dirumuskan sebelum penelitian dimulai. Hipotesis yang sesuai untuk rumusan permasalahan tersebut di atas adalah:

- Pada pasien tonsilitis kronik eksaserbasi akut, prosedur kumur dengan larutan garam fisiologis dapat mempercepat waktu penyembuhan.
- Pada pasien rhinitis kronik alergi, pemberian inhalasi larutan garam fisiologis dapat menurunkan frekuensi kekambuhan.

Rumusan hipotesis menyesuaikan rumusan permasalahan, yang bisa lebih dari satu. Hipotesis juga demikian, sesuai dengan rumusan permasalahannya. Dalam praktiknya, seringkali membagi hipotesis menjadi mayor (utama atau terpenting yang akan diuji), dan minor (tambahan atau yang menarik peneliti namun bukan hal utama yang akan diuji). Fokus utama tetap memvalidasi hipotesis mayor, dengan mengerahkan semua sumber daya (dana, fasilitas, waktu, jumlah subyek, dsb.) Bila semua dianggap penting dan sama bobotnya, maka perlu upaya untuk menjamin bahwa pertanyaan-pertanyaan tersebut dapat dijawab dengan kesahihan yang sama baiknya.

f) Desain

Desain penelitian merupakan isu kompleks yang menarik. Keputusan mendasar yang harus dibuat adalah apakah penelitian yang dilakukan hanya bersifat pasif (dalam hal ini adalah studi observasional), atau melakukan intervensi dan memeriksa efeknya (dalam hal ini adalah uji klinis) (Tabel 2). Di antara studi-studi observasional, dua desain yang paling sering dipakai adalah kohort dan belah-lintang (*cross-sectional*). Studi kohort mengobservasi satu kelompok subyek yang diikuti dari waktu ke waktu, sedangkan *cross-sectional* pengamatan dilakukan hanya sekali kesempatan. Studi kohort ada dua jenis, prospektif yang dimulai di masa sekarang dan diikuti sampai masa mendatang, dan restrospektif yang memeriksa/menggali informasi dan spesimen yang telah dikumpulkan di masa lalu. Opsi tersering ketiga adalah desain kasus-kontrol, dimana peneliti membandingkan sekelompok orang yang mengalami penyakit atau kondisi tertentu dengan kelompok lain yang tidak mengalaminya. Di antara pilihan desain uji klinis, *randomized blinded trial* adalah desain yang terbaik, tetapi desain *non randomized* atau *unblinded* mungkin lebih cocok untuk beberapa rumusan masalah. Semua desain penelitian itu, tidak satu pun desain selalu lebih

baik dari yang lain, dan setiap pertanyaan/rumusan masalah memerlukan penilaian tentang desain manakah yang paling efisien untuk mendapatkan jawaban yang memuaskan.

Randomized blinded trial seringkali diangkat sebagai desain terbaik untuk menentukan kausalitas dan efektivitas intervensi, tetapi terdapat banyak situasi dimana studi observasional merupakan pilihan terbaik atau hanya opsi yang feasible. Studi kasus-kontrol yang relatif murah biaya dan sesuai untuk kasus yang jarang, menyebabkan desain ini menarik untuk beberapa pertanyaan penelitian. Desain uji diagnostik memerlukan pertimbangan khusus (dibahas tersendiri).

Urutan khas untuk mempelajari suatu topik dimulai dengan studi observasional, yaitu yang disebut deskriptif. Tipe penelitian ini mengeksplorasi letak masalahnya, sebagai misal, untuk menggambarkan distribusi dan karakteristik penyakit yang terkait dengan kesehatan dalam populasi dengan rumusan permasalahan ini:

“Berapa rerata jumlah konsumsi/asupan ekstrak kulit manggis per minggu pada diet orang Indonesia dengan riwayat penyakit jantung koroner (PJK)?”

Studi deskriptif biasanya dilanjutkan atau dibarengi

dengan penelitian analitik yang mengevaluasi keterkaitan untuk menarik kesimpulan tentang hubungan antara kausa-dan efek:

“Apakah ada keterkaitan antara asupan ekstrak kulit manggis dan risiko berulang infark miokard rekuren pada penderita dengan riwayat PJK?”

Tahap final seringkali berupa uji klinis untuk menetapkan efek suatu intervensi:

“Apakah pengobatan dengan asupan ekstrak kulit manggis mengurangi mortalitas total pada orang dengan PJK?”

Tabel 2. Contoh untuk desain penelitian klinis yang dipakai untuk membuktikan ‘apakah asupan ekstrak kulit buah manggis mengurangi risiko penyakit jantung koroner?’

Desain studi	Fitur pokok	Contoh
DESAIN OBSERVASIONAL		
Kohort	Satu kelompok yang diikuti terus, dari waktu ke waktu	Peneliti menghitung/mengukur asupan ekstrak kulit buah manggis pada awal penelitian. Secara periodik di setiap kunjungan tindak lanjut (<i>follow-up</i>), peneliti memeriksa apakah subyek yang mendapat asupan ekstrak kulit buah manggis lebih banyak mengalami kejadian penyakit jantung koroner (PJK) yang lebih sedikit?
Belah lintang (<i>Cross-sectional</i>)	Satu kelompok diperiksa pada satu saat yang sama	Peneliti mewawancarai/menggali riwayat dulu dan saat ini kepada subyek tentang asupan ekstrak kulit buah manggis dan menghubungkan hasilnya dengan riwayat PJK.
Kasus-kontrol	Dua kelompok terseleksi berdasarkan ada atau tidaknya suatu 'hasil' (<i>outcome</i>)	Peneliti memeriksa satu kelompok pasien dengan PJK (kelompok pengamatan) dan membandingkannya dengan kelompok yang tidak mengalami PJK (kelompok kontrol), ditanya tentang riwayat asupan ekstrak kulit manggis di masa lalu.
DESAIN UJI KLINIS		
<i>Randomized blinded trial</i>	Dua kelompok dibagi secara acak, dan diberikan intervensi (perlakuan) secara membuta (<i>blinded</i>)	Peneliti secara acak (<i>random</i>) menentukan subyek yang menerima asupan suplemen ekstrak kulit manggis atau plasebo, lalu mengikuti kedua kelompok itu selama beberapa tahun untuk mengamati insidensi PJK.

Dalam suatu rangkaian penelitian, uji klinis biasanya relatif terlambat dilakukan dalam menjawab permasalahan yang ditetapkan. Uji klinis cenderung lebih sulit dan mahal, namun dapat menjawab secara lebih definitif pertanyaan penelitian yang lebih fokus pada hasil yang diperoleh dari studi observasional.

Karakterisasi penelitian dalam satu kalimat tunggal yang merangkum desain dan rumusan permasalahan amat diperlukan. Jika penelitian terdiri atas dua fase utama, desain keduanya harus disebutkan, contohnya sebagai berikut;

“Studi *cross-sectional* tentang kebiasaan makan pada orang berusia 50-sampai 60 tahun dengan riwayat PJK, diikuti dengan studi kohort prospektif tentang apakah ekstrak kulit manggis berhubungan dengan rendahnya risiko berulang penyakit jantung koroner”

Kalimat ini merupakan analog dengan kalimat pembuka suatu laporan residen tentang pasien yang baru masuk rumah sakit, yaitu seperti ini; “Seorang polwan berusia 52 tahun yang 2 jam sebelumnya sehat dan baik saja sebelum masuk rumah sakit,tiba-tiba mengalami nyeri dada hebat menjalar ke bahu kiri”. Beberapa desain penelitian tidak mudah cocok dengan kategori yang dimuat dalam tabel di atas, dan sulit untuk mengklasifikasikan desain tersebut dengan hanya satu kalimat saja.

Hal ini sepadan dengan usaha 'deskripsi desain dan pertanyaan penelitian yang tepat mengklarifikasi pendapat peneliti dan amat berguna untuk orientasi para kolega dan konsultan'.

g) Subyek

Dua keputusan penting yang harus dibuat dalam menentukan subyek penelitian. Pertama adalah menetapkan spesifikasi kriteria inklusi dan eksklusi yang menentukan populasi target (tipologi pasien yang cocok dengan pertanyaan/rumusan permasalahan). Kedua, berkenaan dengan bagaimana cara rekrutmen sejumlah orang yang cukup, dari suatu subset populasi, untuk menjadi subyek penelitian. Sebagai misal, studi tentang asupan ekstrak kulit manggis pada pasien dengan PJK harus mengidentifikasi subyek yang datang ke klinik dengan kode diagnosis infark miokard, angioplasti, atau '*bypass*' arteri koronaria pada catatan rekam medisnya. Keputusan tentang pasien mana sebagai subyek penelitian, yang mewakili populasi, adalah dengan randomisasi sampel pasien dengan PJK di seluruh negara (atau paling tidak berasal dari provinsi yang berbeda dan manajemen medis yang berbeda pula). Cara ini akan meningkatkan derajat generalisasinya, walaupun jauh lebih sulit dan berbiaya besar.

h) Variabel

Serangkaian keputusan penting lain dalam mendesain penelitian berkenaan dengan pemilihan variabel-

variabel yang diukur. Sebagai contoh, penelitian tentang asupan ekstrak kulit manggis, mungkin ditanya tentang macam jenis manggis dengan persentase kandungan ekstrak *alfa-manggosteen*. Pertanyaan lainnya termasuk dosisnya, bagaimana proses ekstraksinya, dan apakah subyek juga mengkonsumsi ekstrak suplemen lain.

Suatu studi analitik, dimana peneliti meneliti asosiasi antar variabel-variabel untuk memprediksi hasil (*outcome*) dan untuk menarik kesimpulan tentang 'kausa' dan 'efek'. Dengan mempertimbangkan hubungan antar dua variabel, satu variabel yang terjadi lebih dulu atau lebih mungkin menjadi latar belakang biologis 'kausal' dinamakan variabel 'prediktor'. Variabel lainnya disebut variabel '*outcome*'.

Sebagian besar studi observasional memiliki banyak variabel prediktor (usia, ras, seks, riwayat merokok, asupan suplemen ekstrak kulit manggis, dll), dan beberapa variabel *outcome* (serangan jantung, stroke, *quality of life*, bau mulut). Uji klinis membuktikan tentang efek dari suatu intervensi (satu jenis variabel prediktor spesifik yang dimanipulasi oleh peneliti), misalnya; asupan kapsul ekstrak kulit manggis. Desain ini memungkinkan peneliti untuk mengobservasi efek pada variabel *outcome* dengan

menggunakan randomisasi terhadap kontrol untuk menghilangkan pengaruh variabel prediktor perancu (*confounding*) lainnya terhadap variabel 'outcome'. Variabel perancu tersebut misalnya 'intake' daging merah atau asupan lain yang dapat berhubungan dengan asupan ekstrak kulit manggis dan bisa berpengaruh pada hasilnya.

i) Statistik

Peneliti harus merencanakan estimasi besar sampel dan pengolahan serta analisis data penelitian. Biasanya, hal ini terkait dengan hipotesis yang spesifik, misalnya;

“Hipotesis : wanita berusia 50- sampai 69-tahun dengan PJK yang mengkonsumsi suplemen ekstrak kulit manggis berisiko lebih rendah mengalami infark miokard dibanding yang tidak”.

Hipotesis itu merupakan suatu versi pertanyaan/rumusan masalah yang mendasari signifikansi uji statistik dari suatu hasil penelitian. Hipotesis juga memungkinkan peneliti untuk menghitung besar sampel (jumlah subyek yang diperlukan untuk mengamati perbedaan hasil penelitian yang diharapkan antar kelompok pengamatan dengan probabilitas atau power yang

dapat dipertanggung-jawabkan).

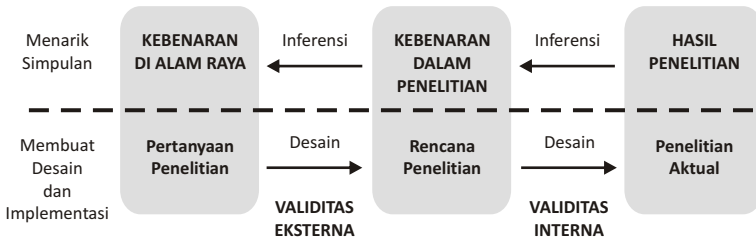
Studi deskriptif murni (contohnya untuk mengetahui; berapakah proporsi pasien dengan PJK yang mengkonsumsi suplemen ekstrak kulit manggis), tidak memerlukan uji signifikansi statistik, sehingga tidak memerlukan hipotesis; kecuali jika diperlukan sejumlah subyek untuk menghasilkan akseptabilitas *confidence interval* yang sempit untuk *means*, proporsi, atau statistik deskriptif lain yang dapat dihitung.

1.1.2. Fisiologi penelitian: bagaimana perannya?

Tujuan riset klinis adalah untuk menarik kesimpulan (inferensi) dari hasil penelitian tentang sifat alam semesta di sekitar kita (Gambar 1). Dua kesimpulan penting dalam interpretasi suatu penelitian diilustrasikan pada Gambar 2. Inferensi #1 berkenaan dengan validitas internal (suatu derajat dimana peneliti menarik simpulan yang benar tentang apakah yang sebenarnya terjadi pada penelitiannya). Inferensi #2 berkaitan dengan validitas eksternal (juga disebut generalisabilitas, kapasitas generalisasi), yaitu suatu derajat dimana simpulan dapat cocok untuk diterapkan bagi semua orang dan hal lain di luar subyek penelitian.



Gambar 1. Hasil penelitian yang diinferensikan ke dunia luar



Gambar 2. Proses desain dan implementasi proposal penelitian untuk membuat tahapan dalam menarik simpulan dari hasil penelitian.

Saat peneliti merencanakan suatu penelitian, peneliti membalik prosesnya, bekerja dari kiri ke kanan (di bawah garis putus-putus merah di Gambar 2). Tujuannya untuk memaksimalkan validitas proses inferensi di akhir penelitian. Peneliti mendesain rencana penelitian dimana pilihan pertanyaan penelitian, subyek dan pengukurannya dapat meningkatkan validitas eksternal penelitian, dan kondusif untuk implementasinya, dengan derajat tinggi validitas internal. Di bagian selanjutnya, akan dijelaskan desain dan implementasinya sebelum beralih ke kesalahan (*errors*) yang mengancam validitas dalam pengambilan kesimpulan.

BAB 2

Desain Penelitian Klinis

Sebelum membahas desain penelitian klinis, terlebih dahulu pertimbangkan pertanyaan deskriptif sederhana ini:

“Berapakah prevalensi pemakaian suplemen ekstrak kulit manggis di antara para pasien PJK?”.

Pertanyaan ini tidak dapat dijawab dengan akurasi yang sempurna, karena tidaklah mungkin untuk meneliti semua pasien dengan PJK dan menemukan apakah pasien tersebut mengonsumsi ekstrak kulit manggis. Jadi, peneliti mengendapkan pertanyaan yang dapat dijawab oleh penelitian ini:

“Di antara sampel pasien yang datang ke klinik peneliti, dan sebelumnya mengalami diagnosis PJK serta merespon kuesioner yang dikirim, berapa proporsi pasien yang mengonsumsi suplemen ekstrak kulit manggis?”.

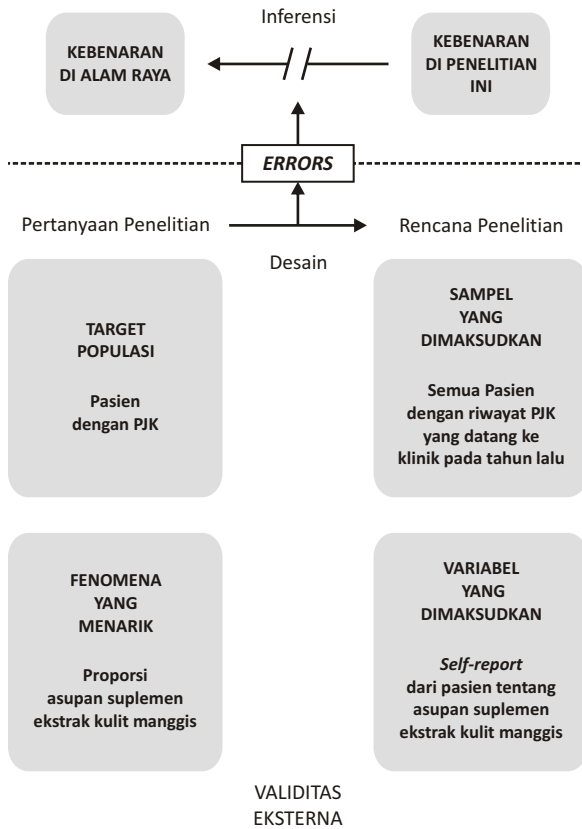
Transformasi dari pertanyaan penelitian menjadi rencana/proposal penelitian diilustrasikan pada Gambar 3. Satu

komponen utama dari transformasi itu adalah pemilihan sampel subyek penelitian yang akan merepresentasikan populasi. Kelompok subyek yang ditentukan dalam protokol hanya bisa jadi sampel dari populasi yang diminati karena terdapat hambatan praktis untuk mempelajari seluruh populasi (bias seleksi, yaitu kesalahan sistematis pada sebuah studi yang berasal dari prosedur-prosedur yang digunakan untuk memilih subyek dan faktor yang mempengaruhi keikutsertaan responden dalam penelitian). Keputusan untuk meneliti pasien di klinik peneliti yang diidentifikasi melalui sistem rekam medis elektronik merupakan kompromi dari hambatan itu. Contoh ini merupakan penelitian yang feasibel namun mungkin menghasilkan prevalensi yang berbeda dari asupan ekstrak kulit manggis yang ditemukan pada semua pasien dengan PJK.

Komponen utama lainnya dari transformasi itu adalah pemilihan variabel yang mewakili fenomena ketertarikan. Variabel yang ditentukan dalam rencana studi biasanya mewakili fenomena ini. Keputusan untuk menggunakan kuesioner *self-report* untuk menilai penggunaan ekstrak kulit manggis adalah cara cepat dan murah untuk mengumpulkan informasi, tapi hal itu tidak akan sempurna akurat. Beberapa orang mungkin tidak persis mengingat atau mencatat berapa banyak suplemen ekstrak kulit manggis yang mereka makan di minggu biasa (bias *recall* adalah sebuah kesalahan sistematis responden dalam mengingat dan melaporkan faktor risiko/paparan yang telah dia

alami). Subyek yang lain mungkin melaporkan berapa banyak yang mereka pikir harus dituliskan, sementara itu beberapa sampel mungkin menuliskan suplemen lain yang tidak mereka sadari harus disertakan (bias informasi, merupakan kesalahan sistematik dalam sebuah penelitian yang bisa muncul karena informasi yang dikumpulkan tentang atau dari subjek penelitian yang salah atau tidak tepat).

Singkat kata, setiap perbedaan pada Gambar 3, antara pertanyaan penelitian dan rencana penelitian bertujuan agar penelitian lebih praktis. Namun demikian, meningkatnya ongkos dari kepraktisan ini membawa risiko dimana perubahan desain dapat menyebabkan penelitian menghasilkan kesimpulan yang salah atau menyesatkan, akibat desain penelitian menjawab hal yang berbeda dengan pertanyaan penelitian yang diajukan.



Gambar 3. Desain *errors*: sampel dan variabel yang dimaksudkan tidak mewakili populasi target dan fenomena yang menarik, *errors* ini bisa mendistorsi (membiaskan) kesimpulan (inferensi) tentang apa yang sebenarnya terjadi di populasi.

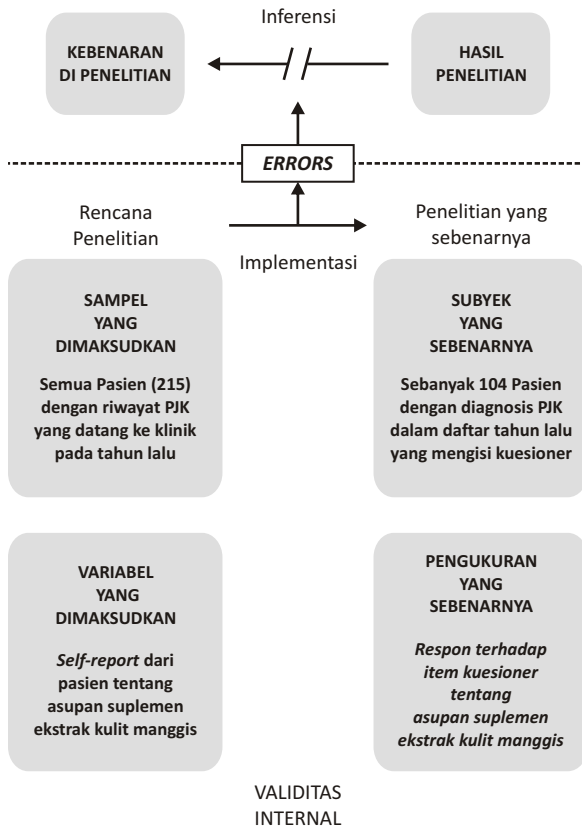
2.1. IMPLEMENTASI PENELITIAN

Pada Gambar 4, di bagian sisi kanan, berkaitan dengan implementasi dan derajat dimana penelitian yang sebenarnya cocok atau sesuai dengan rencana/proposal penelitian. Hal yang menjadi masalah dalam hal ini adalah jawaban yang salah terhadap pertanyaan penelitian karena cara sampling dan

pengukuran yang sebenarnya dilakukan secara amat berbeda dengan cara yang direncanakan dalam proposal penelitian.

Sampel yang aktual (sebenarnya) dari subyek penelitian hampir selalu berbeda dari sampel yang dimaksudkan. Sebagai contoh, rencana penelitian menggunakan semua pasien PJK yang memenuhi syarat, dapat terganggu dengan diagnosis dari rekam medis elektronik yang tidak lengkap (inkomplit). Salah alamat pada kuesioner yang dikirimkan dan menolak sebagai partisipan. Subyek-subyek penelitan yang terjangkau dan setuju berpartisipasi mungkin memiliki prevalensi asupan suplemen ekstrak kulit manggis yang berbeda dibanding subyek yang tidak terjangkau dan tidak tertarik untuk ikut dalam penelitian ini.

Sebagai tambahan masalah lain tentang subyek penelitian adalah, pengukuran yang sebenarnya dapat berbeda dari pengukuran yang dimaksudkan. Jika format kuesioner untuk pengukuran tidak jelas dan membingungkan, dan subyek salah mengisi kotak jawaban, atau mungkin mengabaikan pertanyaan itu.



Gambar 4. Implementasi *errors*: jika subyek dan pengukuran yang sebenarnya tidak mewakili sampel dan variabel yang dimaksudkan, *errors* ini dapat mendistorsi (membiaskan) kesimpulan tentang apa yang sebenarnya terjadi dalam suatu penelitian.

Perbedaan antara rencana penelitian dengan studi yang sebenarnya, dapat mengubah jawaban atas pertanyaan penelitian. Gambar 4 mengilustrasikan bahwa *errors* dalam implementasi penelitian mengikuti *errors* pada desain

penelitian, sehingga menimbulkan kesesatan atau jawaban yang salah terhadap pertanyaan penelitian.

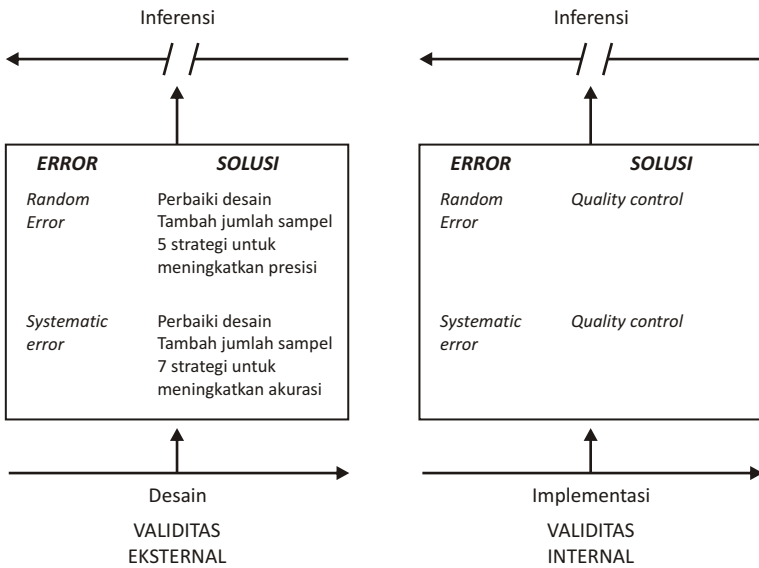
2.2. INFERENSI (KESIMPULAN) KAUSAL

Problem validitas yang khusus dalam suatu penelitian adalah membuktikan hubungan antara variabel prediktor dan *outcome*, dengan tujuan untuk menarik kesimpulan (inferensi) kausal. Jika suatu studi kohort menemukan asosiasi antara asupan ekstrak kulit manggis dan kejadian PJK, maka apakah hubungan itu menunjukkan sebab (kausa) dan akibat (efek). Pertanyaan kebalikannya adalah, apakah ekstrak kulit manggis bukan merupakan faktor yang berhubungan sebagai sebab-akibat, karena ada variabel-variabel lain yang terlibat? Oleh karena itu, upaya untuk mengurangi faktor perancu dan pembias lainnya merupakan tantangan utama dalam mendesain suatu studi observasional.

2.3. KESALAHAN (ERRORS) PENELITIAN

Tidak satu pun penelitian bebas dari kesalahan (*errors*), dan dalam hal ini tujuan peneliti adalah memaksimalkan validitas pengambilan kesimpulan (inferensi) dari apa yang terjadi pada sampel studi untuk digeneralisasikan dalam populasi. Kesalahan inferensi bisa diatasi dalam fase analisis, namun suatu strategi yang lebih baik adalah berfokus pada desain dan implementasi (Gambar 5), mencegah *errors* yang terjadi di tempat yang

pertama kali agar tidak meluas ke hal yang praktis. Ada 2 jenis *error* yang mengganggu inferensi penelitian, yaitu; *random error* dan *systematic error*. Perbedaan itu penting sebab strategi untuk meminimalkannya cukup berbeda.



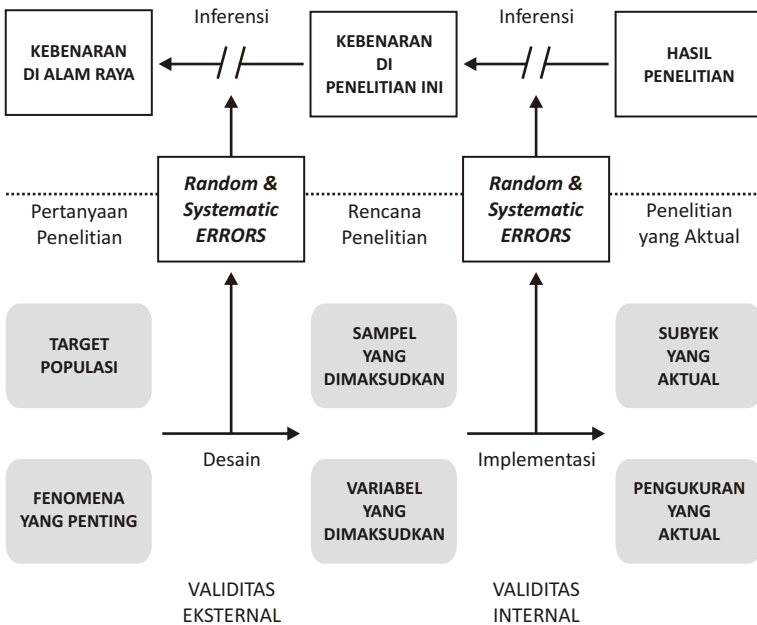
Gambar 5. Kesalahan (*Errors*) Penelitian. Skema ini adalah pengembangan dari Gambar 3 dan 4 yang memuat strategi untuk mengendalikan *random* dan *systematic error* selama fase desain, implementasi dan analisis penelitian.

Random error adalah hasil yang salah karena suatu kebetulan—suatu sumber variasi yang sama-sama cenderung mendistorsi perkiraan dari penelitian di kedua arah. Contohnya, jika prevalensi yang benar tentang suplemen ekstrak kulit manggis yang digunakan oleh pasien PJK usia 50 - 69 tahun sebesar 20%

sebanyak 100 sampel yang dirancang dengan baik dari populasi, maka mungkin berisi persis 20 pasien yang menggunakan suplemen itu. Namun demikian, kemungkinan lainnya yang lebih mungkin adalah sampel terdiri atas jumlah yang di dekatnya (18, 19, 21 atau 22). Kadang, ada peluang juga untuk menghasilkan angka yang jauh berbeda, misalnya; 12 atau 28. Di antara beberapa teknik untuk mengurangi pengaruh *random error*, cara tersederhana adalah dengan menambah besar sampel. Sampel yang lebih banyak, mengurangi kemungkinan hasil yang salah karena meningkatkan ketepatan perkiraan (presisi estimasi), yaitu suatu derajat dimana prevalensi yang diobservasi mendekati 20% di setiap kali sampel diambil.

Systematic error adalah hasil yang salah akibat bias – suatu sumber variasi yang mendistorsi temuan penelitian dalam satu arah. Ilustrasinya seperti pada Gambar 3, dimana keputusan untuk meneliti pasien di klinik peneliti, dimana dilakukan cara manajemen terapi yang telah memakai ekstrak kulit manggis, dan banyaknya kolega yang berminat dan merekomendasikan asupan ekstrak kulit manggis, tentu menghasilkan hasil yang signifikan. Penambahan jumlah sampel tidak berpengaruh pada *systematic error*. Salah satu cara untuk meningkatkan akurasi estimasi (tingkatan yang mendekati nilai sebenarnya) adalah dengan desain penelitian yang mengurangi berbagai bias atau memberikan informasi tentang peluang bias yang mungkin terjadi. Satu contohnya adalah dengan membandingkan hasil

penelitian dengan hasil dari sampel kedua pasien PJK yang diambil dari *setting* yang berbeda. Misalnya, memeriksa apakah hasil temuan pada pasien di klinik kardiologi berbeda dengan pasien yang diperoleh dari klinik ginekologi.



Gambar 6. Ringkasan penelitian fisiologik – bagaimana cara kerjanya

Contoh *random* dan *systematic error* di paragraf tersebut di atas merupakan komponen *sampling error*, yang mengancam inferensi subyek penelitian terhadap populasi.

Baik *random* dan *systematic error* juga bisa berkontribusi terhadap kesalahan pengukuran (*measurement error*), mengancam inferensi pengukuran terhadap fenomena yang diminati.

Ilustrasi untuk *random measurement error* adalah variasi dalam respon ketika kuesioner diet diberikan kepada pasien pada beberapa kesempatan. Contoh *systematic measurement error* adalah meremehkan prevalensi penggunaan ekstrak kulit manggis karena kurang jelasnya informasi tentang bagaimana pertanyaan itu diajukan dalam kuesioner. Strategi tambahan untuk mengendalikan semua sumber error tersebut disajikan pada Bab selanjutnya.

Konsep skematik yang disajikan pada Gambar 6 adalah untuk mendapatkan jawaban yang tepat atas pertanyaan penelitian, dimana desain dan implementasi penelitian dijaga tingkat kesalahan inferensialnya pada tingkat yang dapat diterima.

2.4. PROTOKOL PENELITIAN

Proses pengembangan rencana penelitian dimulai dengan satu-kalimat pertanyaan penelitian. Selanjutnya, secara berurutan dibuat tiga versi rencana studi, masing-masing lebih besar dan lebih rinci daripada yang sebelumnya;

1. **Garis besar (kerangka) elemen penelitian** (Tabel 1 dan Lampiran 1). Format halaman ini berfungsi sebagai daftar periksa (*checklist*) standar untuk mengingatkan peneliti agar memasukkan semua komponen penelitiannya. Daftar tersebut sama pentingnya, dan memiliki urutan logis yang membantu memperjelas pemikiran peneliti mengenai topik penelitiannya.
2. **Protokol penelitian.** Bagian yang merupakan perluasan dari kerangka penelitian, berkisar antara 5 sampai 25 halaman atau lebih, dan dipakai untuk merencanakan penelitian dan untuk mengajukan permohonan bantuan hibah. Bagian-bagian dari protokol penelitian dibahas dalam uraian selanjutnya di buku ini.
3. **Manual operasional.** Kumpulan instruksi prosedural khusus, kuesioner dan material lain yang dirancang untuk memastikan pendekatan seragam dan standar dalam melakukan penelitian dengan kontrol kualitas yang baik.

Pertanyaan dan kerangka penelitian seharusnya ditulis lebih dahulu. Dengan mencatat pemikiran tersebut di atas kertas, maka akan memandu peneliti dari suatu gagasan yang samar ke rencana tertentu. Hal ini memberikan dasar konkrit untuk mendapatkan saran dari rekan kerja dan konsultan. Tahapan inilah tantangan untuk melakukannya (ide lebih mudah diomongkan daripada ditulis), tapi imbalannya adalah peneliti akan memperoleh awal yang lebih cepat dan proyek yang lebih baik.

Lampiran 1 memberikan contoh tentang garis besar (kerangka) penelitian. Rencana ini lebih sesuai dengan anatomi penelitian (Tabel 1) dibanding dengan fisiologi penelitian (Gambar 6). Peneliti harus mengingatkan diri sendiri untuk mengkhawatirkan tentang kesalahan yang mungkin timbul saat menarik kesimpulan tentang apa yang terjadi dalam sampel penelitian dan bagaimana penerapannya pada populasi. Kebajikan dan masalah penelitian dapat diungkap secara eksplisit, dengan mempertimbangkan bagaimana pertanyaan penelitian yang mungkin akan dijawab berbeda dengan rumusan masalah penelitian, mengingat rencana untuk memperoleh subyek dan melakukan pengukuran, serta mempertimbangkan kemungkinan masalah dalam penerapannya.

Dengan kerangka penelitian yang sudah di tangan, dan kesimpulan yang dimaksudkan berada dalam pikiran, maka peneliti dapat melanjutkannya dengan rincian protokol

penelitian. Hal ini termasuk mendapatkan saran dari rekan kerja, merancang metode rekrutmen dan pengukuran khusus, dengan mempertimbangkan kelayakan dan etika ilmiah, mengubah pertanyaan dan kerangka studi, metode perekrutan dan pengukuran spesifik yang tepat, membuat lebih banyak perubahan, mendapatkan lebih banyak saran, dan sebagainya.

Protokol uji klinis merupakan rencana komprehensif tentang bagaimana tepatnya uji klinis akan dilakukan, bagaimana data akan dikumpulkan, serta bagaimana data atau hasil akan dianalisis dan disajikan. Protokol uji klinis harus dibuat dengan rinci dan cermat, dan seyogianya dapat mengakomodasi semua pemangku kepentingan (*stakeholders*), yakni para peneliti, peserta, sponsor, serta komunitas ilmiah.

Suatu protokol yang baik tidak hanya menguraikan apa saja yang akan dilakukan, namun juga bagaimana hal-hal tersebut dilakukan, serta upaya agar semua rencana tersebut dapat dilaksanakan dengan sebaik-baiknya. Demikian pula harus ditulis rencana tindakan apa yang harus dilakukan bila terjadi keadaan yang tidak diharapkan, termasuk efek samping obat atau prosedur.

2.4.1. Format protokol penelitian

Protokol penelitian sebaiknya dibuat serinci mungkin. Protokol yang ringkas dan hanya memuat garis besar saja akan menimbulkan banyak hal yang harus diatasi selama uji klinis

berlangsung. Langkah penyesuaian yang terlalu banyak dilakukan di saat menjalankan penelitian, padahal sebelumnya tidak diantisipasi dalam protokol yang detail, kemungkinan besar dapat memengaruhi hasil yang diharapkan. Hal yang sebelumnya tidak diatur membuka peluang kepada peneliti untuk tidak taat-asas dalam menangani masalah yang timbul. Sebagai contoh, apabila dalam protokol tidak diuraikan upaya antisipasi efek samping obat, maka peneliti atau dokter yang merawat akan mengambil sikap yang berbeda, ada yang menghentikan prosedur, menurunkan dosis perlakuan atau ada yang tetap melanjutkan, dan sebagainya. Hal seperti ini tentu saja akan mengurangi validitas *outcome*.

Walaupun format protokol penelitian amat bervariasi dan tergantung pada institusi atau penyanggah dana, namun secara umum berisi elemen-elemen yang terstruktur berikut; a) Latar belakang, b) Tujuan, pertanyaan penelitian dan hipotesis, c) Desain, d) Populasi, sampel, cara penarikan sampel, besar sampel, e) Kriteria inklusi dan eksklusi, f) Randomisasi, g) Penyamaran, h) Uraian lengkap tentang bagaimana intervensi dan pemantauan, i) Rincian hal yang dilakukan pada *follow-up*, j) Uraian rinci tentang rencana manajemen dan analisis data, k) Uraian tentang administrasi uji klinis, termasuk riwayat hidup, l) Daftar istilah atau definisi terminologi yang digunakan, m) Lampiran lembar persetujuan setelah penjelasan, dan n) Lampiran lain yang relevan. Konten di dalam elemen-elemen

protokol penelitian telah dijelaskan di sub bab sebelumnya.

2.4.2. Populasi dan sampel

Deskripsi lengkap dan jelas populasi penelitian (populasi target dan populasi terjangkau) harus disebutkan dalam protokol penelitian. Hasil uji klinis dimaksudkan untuk diterapkan pada populasi target (*target population*) yang ditandai oleh karakteristik demografis dan klinis (misalnya; PJK pada perempuan pasca-menopause, obesitas pada geriatri, hiperkolesterolemia pada pasien malnutrisi). Populasi terjangkau (*accessible population, source population*) adalah populasi tempat peneliti memperoleh peserta, yang dibatasi oleh tempat dan waktu. Pada umumnya penentuan populasi terjangkau didasarkan pada alasan praktis, misalnya karena peneliti bekerja di rumah sakit tersebut, atau kelurahan ABC yang dekat dengan institusi tempat peneliti bekerja di area penelitian. Pemilihan peserta dari populasi terjangkau harus disebutkan.

Besar sampel ditentukan berdasarkan cara yang lazim dan logis sesuai dengan desain, tujuan penelitian, serta skala variabel yang diteliti. Bila tujuan penelitian lebih dari satu, maka yang harus mendapat perhatian adalah pertanyaan penelitian utama. Untuk tujuan yang lain peneliti dapat melakukan perhitungan sampel secara terpisah. Tingkat kesalahan yang ditetapkan (kesalahan tipe I dan tipe II) harus disebutkan dalam penetapan besar sampel.

2.4.3. Kriteria pemilihan sampel: inklusi dan eksklusi

Pemilihan peserta uji klinis merupakan hal yang sangat menentukan dalam uji klinis. Setelah populasi terjangkau ditentukan, harus disebutkan secara kategoris dan rinci apa saja kriteria inklusi dan eksklusi yang diterapkan pada uji klinis yang direncanakan, sehingga siapapun yang membaca dapat menerapkan dalam pelaksanaan penelitian. Hindarkan penulisan kriteria yang "*multi-interpretable*" misalnya "*semua subyek dengan kelainan bawaan tidak disertakan dalam penelitian*", Bagaimana dengan kelainan bawaan "*minor*" seperti polidaktili?

2.4.4. Randomisasi

Randomisasi merupakan kata kunci untuk suatu uji klinis; prosedur ini dapat meniadakan atau meminimalkan bias seleksi dan bias perancu. Karena itulah segala sesuatu yang menyangkut proses randomisasi harus dijelaskan secara rinci, termasuk jenisnya (randomisasi sederhana, randomisasi dalam strata, randomisasi blok, dan lain-lain) serta cara yang digunakan untuk randomisasi (melempar koin, menggunakan tabel angka random, randomisasi dengan komputer). Perlu juga dijelaskan rencana untuk mencegah agar peneliti atau setiap orang yang terlibat dalam penelitian tidak dapat mengakses tabel randomisasi tersebut (*randomization with concealment*).

2.5. *TRADE-OFFS*

Kesalahan adalah bagian yang melekat pada semua penelitian. Masalah utamanya adalah apakah kesalahan akan cukup besar untuk mengubah kesimpulan? Saat merancang sebuah penelitian, peneliti diumpamakan berada dalam posisi yang sama seperti perundingan resmi serikat pekerja untuk kontrak baru. Pemimpin serikat pekerja mulai menulis daftar keinginan-jam yang lebih pendek, uang yang lebih banyak, tunjangan perawatan kesehatan dan sebagainya. Peneliti (pemimpin serikat pekerja) kemudian harus membuat konsesi, berpegang pada hal-hal yang paling penting dan melepaskan yang tidak penting. Akhir negosiasi adalah langkah penting: dia melihat kontrak terbaik yang bisa dinegosiasikan dan memutuskan apakah telah ada kejadian yang sangat buruk, sehingga tidak layak lagi dilakukan. Konsesi yang sama harus dilakukan oleh peneliti saat dia mengubah pertanyaan penelitian ke rencana studi dan mempertimbangkan masalah potensial dalam penerapannya (implementasi). Di satu sisi ada isu validitas internal dan eksternal; di sisi lain, kelayakan penelitian. Langkah penting terakhir dari perundingan serikat pekerja kadang diabaikan.

Setelah rencana penelitian telah dirumuskan, peneliti harus memutuskan apakah pertanyaan tersebut cukup sesuai dengan rumusan masalah penelitian, dan apakah dapat diterapkan dengan tingkat kesalahan yang dapat diterima.

Seringkali jawabannya tidak, dan ada kebutuhan untuk memulai prosesnya lagi, maka sabar saja, jangan diambil hati!. Ilmuwan yang baik bisa membedakan bahwa diri mereka tidak begitu banyak memiliki gagasan riset yang seragam dan baik. Namun, karena dengan kegigihannya, mereka menyerah pada hal-hal yang tidak akan berhasil dan mencobanya lagi.

RINGKASAN

- Anatomi penelitian adalah serangkaian elemen-elemen terukur yang menyusun rencana studi: pertanyaan penelitian dan signifikansinya, desain, subyek penelitian dan pendekatan pengukurannya. Tantangannya adalah untuk mendesain elemen-elemen yang cepat, murah dan mudah untuk diimplementasikan.
- Fisiologi penelitian adalah bagaimana penelitian itu dilakukan. Hasil penelitian yang dipakai untuk menarik inferensi tentang apa yang terjadi pada sampel penelitian (validitas internal), dan tentang kejadian apa yang terdapat di dunia luar (validitas eksternal). Tantangannya adalah untuk mendesain dan mengimplementasikan suatu rencana penelitian dengan kontrol adekuat terhadap dua ancaman mayor inferensi tersebut, yaitu: *random error* (peluang) dan *systematic error* (bias).
- Dalam mendesain penelitian, peneliti amat perlu mempertimbangkan hubungan antara pertanyaan penelitian (apa yang ingin dijawab), rencana penelitian (penelitian seperti apa yang didesain untuk menjawab

pertanyaan itu), dan penelitian yang sebenarnya/ aktual (apakah penelitian itu akan benar-benar menjawab pertanyaan penelitian, membuat *errors* implementasi yang bisa diantisipasi).

- Cara yang baik dalam mengembangkan rencana penelitian adalah mulai dengan versi satu kalimat pertanyaan penelitian, dan lalu mengembangkannya menjadi kerangka penelitian yang menempatkan elemen-elemen studi dalam tahapan terstandarisasi. Akhirnya, rencana studi akan diperluas menjadi protokol penelitian dan manual operasional.

Penilaian yang baik oleh peneliti dan nasehat dari para kolega diperlukan untuk banyak trade-offs yang dilibatkan, dan untuk menentukan viabilitas proyek secara keseluruhan.

LAMPIRAN

Kerangka Penelitian*	
Elemen	Contoh
Judul	Hubungan antara Tingkat Pengalaman dan Derajat Utilitas Klinis Auskultasi <i>Third Heart Sound</i> .
Pertanyaan penelitian	Apakah asesmen auskultasi <i>third heart sound</i> oleh dokter berpengalaman menghasilkan sensitivitas dan spesifisitas untuk mendeteksi disfungsi ventikel kiri dibandingkan asesmen oleh dokter yang kurang berpengalaman?
Signifikansi	<ol style="list-style-type: none">1. Auskultasi <i>third heart sounds</i> adalah indikator standar pemeriksaan fisik gagal jantung yang telah dipelajari oleh semua mahasiswa kedokteran selama 100 tahun terakhir.2. The degree to which this clinical assessment, which many physicians find difficult, actually detects abnormal left ventricular function has not been studied.3. Tidak ada penelitian tentang apakah pengukuran auskultasi <i>third heart sounds</i> oleh residen dan ahli kardiologi lebih akurat dibandingkan residen lain dan mahasiswa kedokteran.
Desain studi	Studi analitik dengan <i>cross-sectional</i>
Subyek	
• Kriteria inklusi	Pasien dewasa yang dirujuk untuk kateterisasi jantung kiri
• Desain sampling	<i>Consecutive sampling</i> dari pasien-pasien yang masuk kriteria (disetujui)

Kerangka Penelitian*

Elemen	Contoh
Variabel-variabel	
• Prediktor	Tingkat kemampuan dan pengalaman dokter
• <i>Outcome</i>	<ol style="list-style-type: none">1. <i>Area under the receiver operating characteristic curve</i> untuk <i>third heart sound score</i> (AUC) dalam hubungannya dengan tekanan diastolik LV yang lebih tinggi dengan kateterisasi.2. AUC dalam hubungannya dengan <i>ejection fraction</i> yang lebih rendah dengan ekhokardiografi.3. AUC dalam hubungannya dengan protein B natriuretik.
Isu Statistik	Hipotesis : Dokter yang lebih berpengalaman akan memiliki <i>more favorable</i> AUCs Besar <i>Sample size</i> (akan diisi pada bab lain)

*Keuntungan pada penelitian ini, didesain dan diimplementasikan oleh peneliti klinisi yang mendapatkan bahwa dokter yang lebih berpengalaman secara klinis dan signifikan lebih baik dalam mendeteksi *third heart sounds* (1).

BAB 3

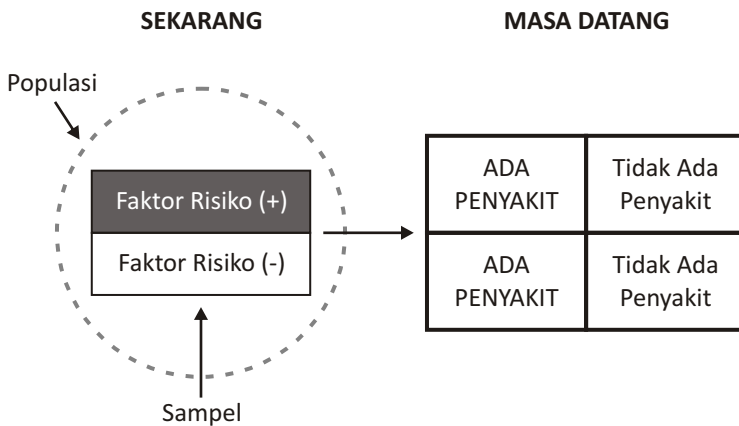
Studi Kohort

Studi kohort melibatkan kelompok subjek yang diikuti dari suatu waktu ke waktu lain. Ada dua tujuan utama studi ini: 1) deskriptif, dilakukan untuk menggambarkan terjadinya hasil tertentu dari suatu waktu ke waktu lain; dan 2) analitik, untuk menganalisis hubungan antara prediktor dan *outcome*. Sub bahasan ini akan menguraikan **studi kohort prospektif** yang klasik, di mana peneliti mendefinisikan sampel dan mengukur variabel prediktor sebelum melakukan waktu tindak lanjut untuk mengamati *outcome*. Pada **studi kohort retrospektif** (yang menghemat waktu dan uang karena masa tindak lanjut dan *outcome* telah terjadi saat studi berlangsung), dan termasuk opsi '**nested kasus-kontrol**' yang sangat efisien serta **kohort-kasus**. Di akhir bahasan, dijelaskan studi **kohort-multipel** dan mengkaji ulang metode untuk mengoptimalkan bahan utama untuk semua penelitian berdesain kohort, **kohort-retensi** selama masa *follow-up*.

3.1. STUDI KOHORT PROSPEKTIF

3.1.1. Struktur

Kohort adalah istilah dalam penelitian klinis, dimana ada sekelompok subyek yang diikuti dari waktu ke waktu. Studi Kohort dibagi dua, prospektif dan retrospektif. Dalam sebuah studi kohort prospektif, peneliti memulai dengan mengumpulkan sampel subyek (**Gambar 7**). Peneliti mengukur karakteristik di setiap subyek, yang dapat memprediksi hasil selanjutnya, dan mengikuti subyek tersebut dengan pengukuran berkala dari hasil yang diminati.



Gambar 7. Dalam sebuah studi kohort prospektif, peneliti (a) memilih sampel dari populasi (garis putus-putus yang menandakan besarnya ukuran dan tidak terdefinisi) (b) mengukur variabel prediktor (apakah ada faktor risiko/faktor risiko positif [diarsir gelap]), dan (c) mengukur variabel *outcome* selama masa *follow-up* (apakah suatu penyakit ada/terjadi/muncul [dikotak arsiran]).

3.1.2. Contoh studi kohort prospektif

Studi tentang kesehatan perawat memeriksa kejadian dan faktor risiko penyakit umum pada wanita. Langkah dasar dalam melakukan penelitian adalah:

- **Pasang Kohort.** Pada tahun 1976, peneliti memperoleh daftar perawat berusia 25 sampai 42 tahun di 11 negara bagian terpadat dan mengirimkan undangan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini; Mereka yang setuju menjadi kohort.
- **Ukur Variabel Prediktor dan Potensial Perancu.** Mereka mengirimkan kuesioner tentang berat badan, olahraga dan faktor risiko potensial lainnya dan memperoleh kuesioner lengkap dari 121.700 perawat. Mereka mengirimkan kuesioner secara berkala untuk menanyakan tentang faktor risiko tambahan dan memperbarui status beberapa faktor risiko yang telah diukur sebelumnya.
- **Tindak Lanjuti Kohort dan Ukur *Outcome*.** Kuesioner periodik juga termasuk pertanyaan tentang kejadian berbagai *outcome* penyakit.

Pendekatan prospektif memungkinkan peneliti untuk membuat pengukuran pada awal penelitian sebagai data dasar, dan mengumpulkan data *outcome* pada tahapan berikutnya. Besarnya jumlah kohort dan masa tindak lanjut yang panjang dapat memberikan kekuatan statistik cukup besar untuk

mempelajari faktor-faktor risiko untuk kanker dan penyakit lain.

Sebagai contoh; para peneliti menguji hipotesis bahwa kenaikan berat badan meningkatkan risiko wanita terkena kanker payudara setelah menopause. Para wanita melaporkan berat badan mereka pada usia 18 dalam kuesioner awal, dan bobot mereka saat ini dalam kuesioner kemudian. Para peneliti berhasil mengikuti 95% wanita dan 1.517 kasus kanker payudara dikonfirmasi selama 12 tahun ke depan. Wanita yang lebih berat memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara setelah menopause, dan mereka BB-nya bertambah lebih dari 20 kg sejak usia 18 tahun memiliki peningkatan risiko dua kali lipat terkena kanker payudara (risiko relatif = 2,0; *confidence interval* 95%, 1,4-2,8). Penyesuaian terhadap faktor potensial perancu tidak mengubah hasilnya.

3.1.3. Kekuatan dan kelemahan

Desain kohort prospektif adalah strategi yang kuat untuk menilai insiden (jumlah kasus baru dari suatu kondisi dalam interval waktu tertentu), dan sangat membantu dalam menyelidiki penyebab potensial dari kondisi *outcome*. Desain ini mengukur tingkat prediktor sebelum hasil terjadi, menetapkan urutan waktu dari variabel dan mencegah pengukuran prediktor dipengaruhi oleh pengetahuan tentang *outcome*. Pendekatan prospektif juga memungkinkan peneliti untuk mengukur variabel

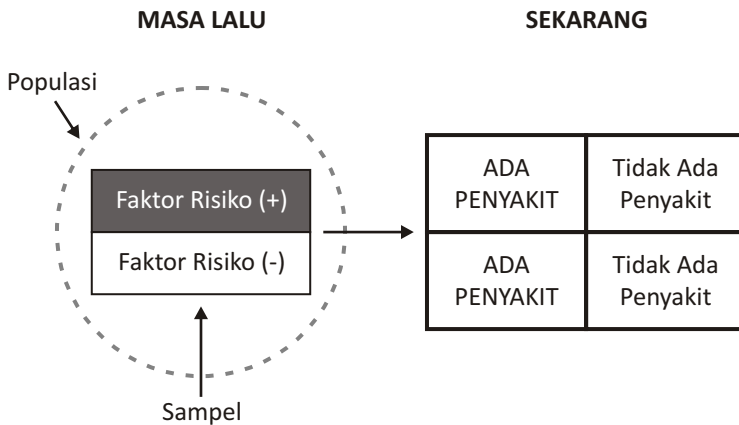
lebih lengkap dan akurat daripada secara retrospektif. Hal ini penting untuk prediktor, misalnya seperti kebiasaan diet yang sulit untuk diingat secara akurat. Pada saat penyakit fatal dipelajari secara retrospektif, variabel prediktor tentang orang yang meninggal hanya dapat direkonstruksi dari sumber tidak langsung, seperti misal catatan medis atau teman dan kerabat.

Semua penelitian kohort memberikan kerugian umum dari studi observasional (relatif terhadap uji klinis) yaitu bahwa lemahnya inferensi kausal dan interpretasinya sering kali tertutupi atau tercemari oleh pengaruh variabel perancu. Kelemahan khusus dari desain prospektif adalah biaya dan ketidakefisienan untuk mempelajari hasil yang langka. Bahkan penyakit yang kita anggap relatif umum, seperti kanker payudara, terjadi begitu jarang/langka pada suatu periode tertentu, sehingga sejumlah besar orang harus diikuti dalam jangka waktu yang lama untuk mengamati hasil yang cukup untuk menghasilkan *outcome* yang berarti. Desain kohort menjadi lebih efisien manakala *outcome* terjadi lebih umum/sering dan segera/cepat terjadi; studi prospektif faktor risiko terhadap perkembangan (progresi) setelah pengobatan pada pasien dengan kanker payudara, akan lebih kecil dan memakan waktu yang lebih sedikit dibanding studi prospektif faktor risiko terhadap terjadinya kanker payudara pada populasi yang sehat.

3.2. STUDI KOHORT RETROSPEKTIF

3.2.1. Struktur

Desain penelitian kohort retrospektif (**Gambar 8**) berbeda dengan prospektif dalam pengelompokan, pengukuran awal, dan *follow-up* (tindak lanjut)-nya semuanya telah terjadi di masa lalu. Jenis penelitian ini hanya mungkin dilakukan jika terdapat data yang memadai tentang faktor risiko dan *outcome* pada kelompok subyek.



GAMBAR 8. Pada penelitian kohort retrospektif, peneliti (a) mengidentifikasi kohort yang telah dirancang di masa lalu, (b) mengumpulkan data pada variabel prediktor (diukur di masa lalu), dan (c) mengumpulkan data pada variabel *outcome* (diukur saat kini).

3.2.2. Contoh studi kohort retrospektif

Untuk menggambarkan riwayat penyakit aneurisma aorta toraks dan faktor risiko terjadinya ruptur, suatu studi menganalisis data catatan medis dari 133 pasien yang memiliki aneurisma. Langkah dasar dalam melakukan penelitian adalah;

- Identifikasi Kelompok yang Sesuai/cocok. Peneliti menggunakan penduduk Olmsted County, Minnesota. Mereka mencari database diagnosis yang dibuat antara tahun 1980 dan 1995 dan menemukan 133 penduduk yang memiliki diagnosis aneurysma aorta.
- Kumpulkan Data tentang Variabel Prediktor. Mereka meninjau catatan pasien untuk mengumpulkan data jenis kelamin, usia, ukuran aneurysma, dan faktor risiko penyakit kardiovaskular pada saat diagnosis.
- Kumpulkan Data tentang *Outcome* Selanjutnya. Mereka mengumpulkan data catatan medis dari 133 pasien untuk menentukan apakah aneurysma pecah atau telah diperbaiki dengan operasi.

Peneliti menemukan bahwa risiko pecahnya aneurysma aorta dalam 5 tahun sebesar 20% dan bahwa perempuan 6,8 kali lebih mungkin untuk mengalami ruptur dibandingkan laki-laki (95% confidence interval, 2,3-20). Mereka juga menemukan bahwa 31% aneurysma dengan diameter >6 cm ruptur, dibandingkan diameter <4 cm (tidak ruptur).

3.2.3. Kekuatan dan kelemahan

Studi kohort retrospektif memiliki banyak kekuatan yang sama dengan penelitian kohort prospektif. Keuntungannya jauh lebih murah dan menghabiskan sedikit waktu. Subyek sudah dirancang, pengukuran *baseline* telah dibuat, dan periode tindak lanjut telah terjadi. Kerugian utamanya adalah kontrol terbatas terhadap *sampling* populasi, dan terhadap sifat dan kualitas variabel prediktor. Data yang ada mungkin tidak lengkap, tidak akurat, atau diukur dengan cara yang tidak ideal untuk menjawab pertanyaan penelitian.

3.3. STUDI 'NESTED' KASUS-KONTROL DAN KOHORT-KASUS

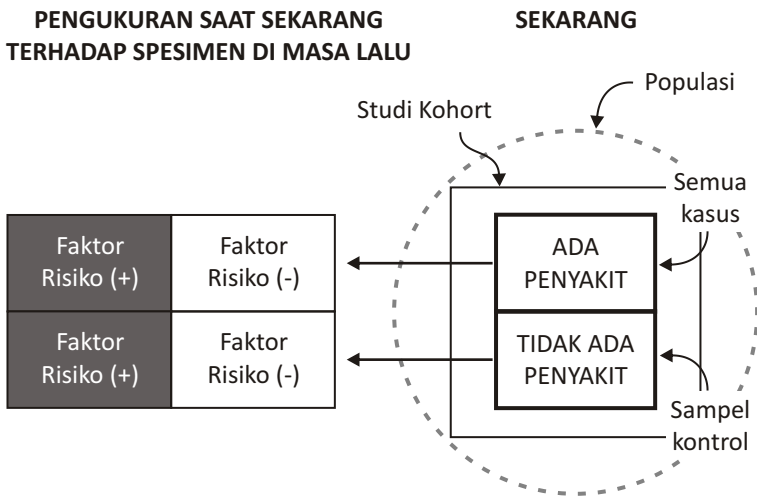
3.3.1. Struktur

Desain studi 'nested' kasus-kontrol memiliki satu 'nested' kasus-kontrol di dalam penelitian kohort (Gambar 9). Desain ini sangat baik untuk variabel prediktor yang mahal untuk diukur dan yang dapat dinilai di akhir penelitian pada subyek yang mengalami *outcome* selama penelitian (kelompok kasus), dan pada sampel subyek yang tidak mengalami *outcome* (kelompok kontrol). Peneliti mulai dengan kelompok yang sesuai dengan kasus yang cukup pada akhir masa *follow-up* untuk memberikan kekuatan yang cukup dalam menjawab pertanyaan penelitian. Pada akhir penelitian, peneliti menerapkan kriteria yang mendefinisikan *outcome* yang diinginkan untuk mengidentifikasi

semua sampel subyek yang mengalami *outcome* (kelompok kasus). Selanjutnya, peneliti memilih sampel acak dari subyek yang belum mengalami *outcome* (kelompok kontrol). Peneliti dapat meningkatkan kekuatan dengan memilih dua atau tiga sampel dari kelompok kontrol untuk setiap kasus, dan dengan mencocokkan pada determinan konstitusional *outcome* (usia dan jenis kelamin), kemudian mengambil spesimen, gambar atau catatan yang dikumpulkan sebelum *outcome* terjadi, mengukur variabel prediktor, dan membandingkannya antara kelompok kasus dan kontrol.

Pendekatan 'nested' kasus-kohort adalah desainnya sama, kecuali sebagai kontrol adalah sampel acak dari semua anggota kohort tanpa memperhatikan *outcome*-nya. Hal ini berarti bahwa akan ada beberapa kasus di antara sampel untuk kelompok pembandingan, yang juga akan muncul di antara kasus dan dilakukan analisis yang sama (menghapusnya dari sampel kohort untuk tujuan analisis adalah masalah yang dapat diabaikan asalkan *outcome*-nya tidak umum). Pendekatan ini memiliki keuntungan bahwa kontrol mewakili kohort secara umum, dan karena itu memberikan dasar untuk memperkirakan kejadian dan prevalensi dalam populasi dari mana ia ditarik. Lebih penting lagi, berarti bahwa sampel kohort ini dapat digunakan sebagai kelompok pembandingan untuk lebih dari satu jenis *outcome* asalkan tidak terlalu umum. Dalam Contoh 3, misalnya, satu set tingkat hormon seks dari pemeriksaan awal

yang diukur dalam sampel acak dari kohort dapat dibandingkan dengan tingkat dari awal dalam kasus dengan kanker payudara dalam satu analisis, dan dalam kasus dengan fraktur di analisis lainnya.



Gambar 9. Pada studi 'nested' kasus-kontrol, peneliti (a) mengidentifikasi kohort dengan *banked* spesimen, gambar, atau informasi; (b) mengidentifikasi partisipan yang mengalami *outcome* selama masa *follow-up* (kelompok kasus); (c) memilih sampel dari sisa kohort (kelompok kontrol); dan (d) mengukur variabel prediktor dalam kelompok kasus dan kontrol.

3.3.2. Contoh studi 'nested' kasus-kontrol

Cauley dkk. melakukan studi kasus kontrol 'nested' tentang apakah kadar hormon seks yang lebih tinggi merupakan faktor risiko untuk kanker payudara. Langkah-langkah dasar dalam penelitian ini adalah untuk;

- **Identifikasi Kohort dengan *Banked* Sampel (yang telah tersedia).** Peneliti menggunakan serum dan data dari Studi Fraktur Osteoporosis, kelompok prospektif dari 9.704 wanita usia 65 dan lebih tua.
- **Identifikasi Kasus di Akhir *Follow-up*.** Berdasarkan tanggapan terhadap kuesioner *follow-up* dan peninjauan sertifikat kematian, para peneliti mengidentifikasi 97 subyek dengan kejadian pertama kanker payudara selama 3,2 tahun masa *follow-up*.
- **Pilih Kontrol.** Peneliti memilih sampel acak dari 244 wanita dalam kelompok yang tidak mengalami kanker payudara selama masa *follow-up* tersebut.
- **Mengukur Prediktor pada Sampel Dasar dari Kasus dan Kontrol.** Kadar estradiol dan testosteron serum diukur pada pemeriksaan awal dari sampel yang telah disimpan pada 19°C oleh staf laboratorium yang tidak mengetahui mana sampel yang masuk sebagai (*blinded*) status kontrol kasus.

Wanita yang memiliki kadar estradiol atau testosteron tinggi memiliki peningkatan risiko kanker payudara tiga kali lipat dibandingkan dengan wanita yang memiliki kadar hormon yang sangat rendah.

3.3.3. Kekuatan dan kelemahan

Studi kohort 'nested' kasus-kontrol sangat berguna untuk studi pengukuran yang mahal, misalnya untuk serum, gambar elektronik, berbagai data grafis di rumah sakit, dll. Data tersebut sebelumnya telah diarsipkan pada awal penelitian dan disimpan untuk di analisis di kelak kemudian hari. Selain menghemat biaya, karena tidak melakukan pengukuran pada seluruh kelompok, desain ini memungkinkan peneliti untuk memperkenalkan pengukuran baru, yang tidak ada dan tidak dilakukan di awal penelitian. Desain ini mempertahankan semua keuntungan studi kohort yang dihasilkan dari pengumpulan variabel prediktor sebelum *outcome* telah terjadi, dan menghindari bias potensial dari studi kasus-kontrol konvensional (yang menarik kasus dan kontrol dari populasi yang berbeda dan tidak dapat melakukan pengukuran pada kasus dan kontrol yang telah mati). Kerugian utama dari desain ini adalah banyak pertanyaan penelitian dan kondisi yang tidak dapat menerima strategi penyimpanan bahan yang berasal dari subyek penelitian (untuk dianalisis nantinya). Juga, ketika data tersedia untuk seluruh kohort tanpa tambahan biaya, tidak ada yang diperoleh dengan hanya mempelajari

sampel dari seluruh kontrol kohort yang seharusnya digunakan. Desain ini adalah desain yang sangat bagus, sehingga peneliti yang merencanakan penelitian prospektif harus selalu mempertimbangkan untuk menjaga sampel biologis dan menyimpan gambar atau catatan yang biaya pengukurannya mahal, untuk analisis kohort 'nested' kasus-kontrol berikutnya. Desain ini harus memastikan bahwa kondisi penyimpanan yang baik, yang dapat mengawetkan bahan-bahan tersebut selama bertahun-tahun, dan mempertimbangkan tentang kemungkinan *setting* spesimen untuk pengukuran periodik, untuk memastikan bahwa komponennya tetap stabil. Desain ini juga harus bermanfaat untuk mengumpulkan sampel atau informasi baru selama periode *follow-up*, yang dapat dipakai untuk perbandingan kasus-kontrol.

3.4. STUDI KOHORT-MULTIPEL DAN KONTROL EKSTERNAL

3.4.1. Struktur

Studi kohort-multipel mulai dengan dua atau lebih sampel subyek yang terpisah: biasanya, satu kelompok dengan paparan faktor risiko potensial dan satu atau lebih kelompok lain tanpa paparan atau tingkat paparan yang lebih rendah (Gambar 10). Setelah mendefinisikan kohort yang sesuai dengan tingkat paparan yang berbeda terhadap prediktor yang diinginkan, peneliti mengukur variabel prediktor, mem-*follow-up* kohort,

dan menilai *outcome* seperti pada jenis penelitian kohort lainnya. Penggunaan dua sampel subyek yang berbeda dalam desain kohort ganda tidak boleh dikacaukan dengan penggunaan dua sampel dalam desain kasus-kontrol. Dalam studi kohort ganda (*double-kohort*), dua kelompok subjek dipilih berdasarkan tingkat variabel prediktor, sedangkan dalam studi kasus kontrol, dua kelompok dipilih berdasarkan ada atau tidaknya *outcome*.

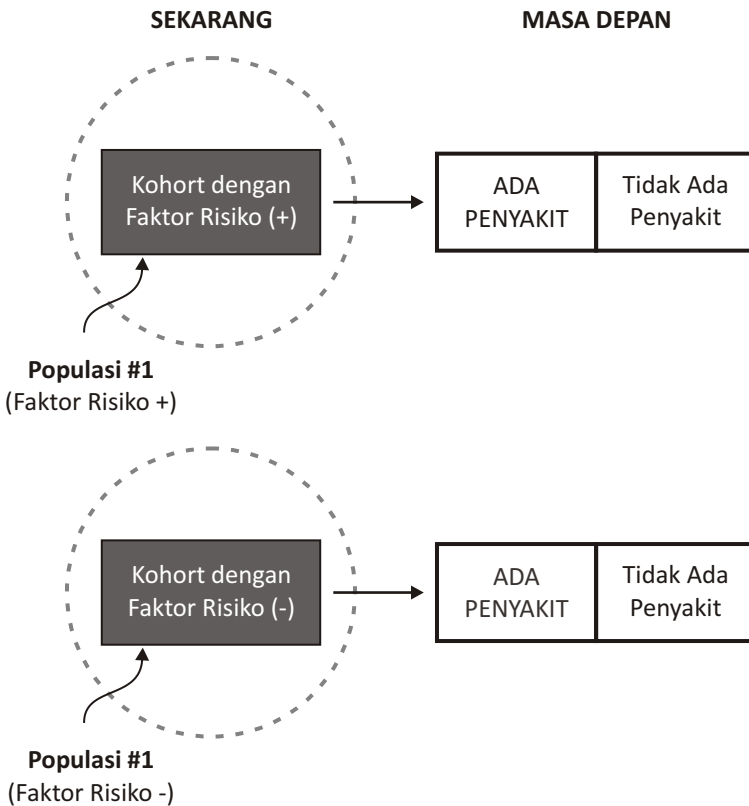
3.4.2. Contoh studi kohort-multipel

Desain untuk menentukan apakah ikterus neonatal yang signifikan atau dehidrasi, yang berefek merugikan signifikan terhadap perkembangan saraf, peneliti dari UCSF dan *Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program* melakukan penelitian *triple-cohort*. Langkah-langkah dasar dalam melakukan penelitian adalah untuk;

- **Identifikasi Kohort dengan Eksposur (Paparan) yang Berbeda.** Peneliti menggunakan database elektronik untuk mengidentifikasi bayi baru lahir jangka pendek dan pendek, yang (1) memiliki kadar serum bilirubin total 25 mg / dL, atau (2) yang dirawat kembali karena dehidrasi dengan kadar natrium serum 150 mEq / L atau penurunan berat badan 12% sejak lahir, atau (3) dipilih secara acak dari kohort kelahiran.
- **Tentukan Outcomes :** Peneliti menggunakan *database* elektronik untuk mencari diagnosis gangguan neurologis

dan melakukan pemeriksaan lengkap perkembangan saraf pada usia 5 tahun bagi partisipan yang menyetujui.

Dengan sedikit pengecualian, baik hiperbilirubinemia maupun dehidrasi tidak terkait dengan hasil yang merugikan.



Gambar 10. Dalam penelitian prospektif *double-cohort*, peneliti (a) memilih kohort dari dua populasi dengan berbagai tingkat prediktor, dan (b) mengukur variabel *outcome* selama masa *follow-up*. (Studi kohort ganda juga dapat dilakukan secara retrospektif)

Variasi pada desain kohort-multipel, tingkat *outcome* dalam kohort dapat dibandingkan dengan tingkat *outcome* dalam suatu sensus atau register dari populasi yang berbeda. Sebagai contoh, dalam suatu studi klasik tentang apakah penambang uranium memiliki peningkatan insiden kanker paru-paru, dibandingkan insiden kanker pernapasan di 3.415 penambang uranium dengan orang kulit putih yang tinggal di negara yang sama. Insiden kanker paru-paru yang meningkat yang diamati pada para penambang, membantu menetapkan paparan pekerjaan terhadap radiasi pengion sebagai penyebab penting kanker paru.

3.4.3. Kekuatan dan kelemahan

Desain kohort-multipel mungkin satu-satunya pendekatan yang layak untuk mempelajari eksposur (paparan) yang langka, dan paparan terhadap potensi bahaya pekerjaan dan lingkungan. Data yang dipakai dari sensus atau register sebagai kelompok kontrol eksternal memiliki keuntungan tambahan berdasarkan populasi, dan lebih ekonomis. Jika tidak, kekuatan desain ini mirip dengan penelitian kohor lainnya. Masalah variabel perancu yang ditekankan dalam studi kohort-multipel, karena kohort dikumpulkan dari populasi yang berbeda, yang dapat berbeda dalam cara pengambilannya (selain paparan variabel prediktor), sehingga mempengaruhi *outcome*. Meskipun ada beberapa perbedaan, misalnya; usia dan ras, data dapat dicocokkan atau digunakan untuk menyesuaikan

temuan secara statistik. Karakteristik lainnya dalam subyek mungkin tidak dapat diukur dan menimbulkan perbedaan interpretasi asosiasi di saat pengamatan/pengukuran.

3.5. MASALAH LAIN PADA STUDI KOHORT

Ciri khas dari studi kohort adalah perlunya menentukan sekelompok subyek di awal periode *follow-up*. Subyek harus cocok dengan pertanyaan penelitian dan tersedia untuk ditindaklanjuti. Subyek harus cukup menyerupai (mirip) dengan populasi, sehingga yang hasilnya akan digeneralisasikan. Jumlah subyek harus memberikan kekuatan yang memadai.

Kualitas penelitian akan tergantung pada ketepatan dan keakuratan pengukuran variabel prediktor dan *outcome*. Kemampuan untuk menarik kesimpulan tentang sebab dan akibat juga akan tergantung pada sejauh mana peneliti telah mengidentifikasi dan mengukur semua variabel perancu potensial dan sumber modifikasi efek. Variabel prediktor dapat berubah selama penelitian; apakah dan seberapa sering pengukuran harus diulang tergantung pada biaya, seberapa besar kemungkinan variabel akan berubah, dan pentingnya pertanyaan penelitian untuk mengamati perubahan ini. *Outcome* harus dinilai dengan menggunakan kriteria standar dan secara membuta (*blind*)-tanpa mengetahui nilai-nilai variabel prediktor.

Follow-up dari seluruh kohort adalah penting, dan untuk penelitian prospektif harus mengambil sejumlah langkah untuk mencapai tujuan ini. Subyek yang hilang dapat diminimalkan dengan beberapa cara (Tabel 3). Subyek yang rencananya keluar sebagai sampel selama penelitian atau yang akan sulit diikuti karena alasan lain, harus dikeluarkan sejak permulaan. Peneliti harus mengumpulkan informasi sejak awal bahwa subyek dapat ditemukan apabila pindah atau meninggal. Alamat, nomor telepon dan alamat e-mail subyek, dokter pribadi dan satu atau dua teman dekat atau keluarga yang tidak tinggal di rumah yang sama, perlu diidentifikasi, bahkan data tentang nomor jaminan sosial juga diperlukan. Kontak berkala dengan subyek, satu atau dua kali setahun membantu melacaknya, dan dapat meningkatkan ketepatan waktu dan akurasi pencatatan hasil yang diinginkan. Subyek yang ditemukan untuk penilaian *follow-up* terkadang membutuhkan upaya yang gigih dan berulang, melalui surat, e-mail, telepon, panggilan rumah, atau pelacakan profesional.

3.6. RINGKASAN

- Dalam studi kohort, subyek diikuti dari waktu ke waktu untuk menggambarkan kejadian atau riwayat alami suatu kondisi dan untuk menganalisis prediktor (faktor risiko) atas berbagai *outcome*. Mengukur prediktor sebelum *outcome* terjadi menetapkan urutan kejadian dan

membantu kontrol bias pengukuran.

- Studi kohort prospektif dimulai pada awal *follow-up* dan mungkin memerlukan sejumlah besar subyek yang diikuti untuk jangka waktu yang lama. Kerugian desain ini kadang-kadang dapat diatasi dengan mengidentifikasi kohort retrospektif, dimana pengukuran variabel prediktor sudah terjadi.
- Varian lain yang lebih efisien adalah desain “nested” kasus-kontrol. *Bank* spesimen, gambar, atau catatan dikumpulkan pada awal; pengukuran dibuat pada bahan yang disimpan untuk semua subyek yang telah mengalami *outcome*, dan yang belum. Dalam strategi “nested” kasus-kohort, sampel acak tunggal dari kohort dapat berfungsi sebagai kelompok pembandingan untuk beberapa studi kasus-kontrol.

Tabel 3. Strategi untuk Meminimalkan Kehilangan Subyek Penelitian selama *Follow-up*

Selama pendaftaran

1. Eksklusi-kan subyek yang mungkin hilang
 - a. Subyek yang berencana untuk pindah
 - b. Ketidakpastian tentang kesediaan untuk kembali
 - c. Gangguan kesehatan atau penyakit fatal yang tidak terkait dengan pertanyaan penelitian.
 2. Dapatkan informasi untuk memungkinkan pelacakan di masa mendatang
 - a. Alamat, nomor telepon, dan alamat e-mail subyek
 - b. Nomor Jaminan Sosial Kesehatan
 - c. Nama, alamat, nomor telepon, dan alamat e-mail untuk satu atau dua teman dekat atau saudara yang tidak tinggal dengan subyek
 - e. Nama, e-mail, alamat, dan nomor telepon dokternya
-

Selama masa *follow-up*

1. Kontak periodik dengan subyek untuk mengumpulkan informasi, memberikan hasil, perawatan yang jelas, dan sebagainya.
 - a. Melalui telepon: mungkin memerlukan panggilan selama akhir pekan dan malam hari
 - b. Melalui surat: pengiriman ulang melalui email atau dengan kartu-kartu pengembalian yang tertera dan ditujukan sendiri
 - c. Lainnya : buletin, hadiah token
 2. Bagi mereka yang tidak dihubungi melalui telepon atau surat: *
 - a. Hubungi teman, saudara, atau dokter
 - b. Meminta penerusan alamat dari layanan pos
 - c. Carilah alamat melalui sumber publik lainnya, seperti direktori telepon dan Internet, dan akhirnya pencarian biro kredit
 - d. Untuk subjek yang menerima Jaminan Asuransi Kesehatan, kumpulkan data tentang pelepasan rumah sakit dari Administrasi Jaminan Sosial
Tentukan status vitalnya dari (masih hidup atau sudah meninggal)
-

Selalu dilakukan

Perlakukan subyek penelitian dengan penuh penghargaan, kebaikan dan rasa hormat. Bantu mereka untuk memahami pertanyaan penelitian sehingga mereka ingin bergabung sebagai mitra untuk keberhasilan studi.

** Diasumsikan bahwa peserta dalam penelitian telah memberikan informed consent untuk mengumpulkan informasi yang dilacak dan kontak follow-up*

- Desain kohort-multipel, yang membandingkan kejadian *outcome* dalam kohort yang berbeda dalam tingkat variabel prediktor, berguna untuk mempelajari efek dari paparan dan pekerjaan yang langka.
- Kesimpulan tentang sebab dan akibat diperkuat dengan

mengukur semua variabel perancu potensial pada awal penelitian. Bias dalam penilaian *outcome* dicegah dengan standarisasi pengukuran dan pembutaan (*blinding*) mereka yang menilai hasil ke nilai variabel prediktor.

- Kekuatan desain kohort dapat dirusak oleh *follow-up* subyek yang tidak lengkap. Kerugian dapat diminimalkan dengan mengeluarkan subyek yang mungkin tidak sesuai untuk *follow-up*, mengumpulkan informasi dasar yang memfasilitasi pelacakan, tetap berhubungan dengan semua subyek secara teratur, dan melibatkan subyek sebagai mitra dalam penelitian.

BAB 4

Menangani Masalah Etis

Penelitian pada manusia menimbulkan kekhawatiran etis, karena orang menerima risiko dan ketidaknyamanan terutama untuk memajukan pengetahuan ilmiah dan manfaat bagi orang lain. Agar masyarakat mau berpartisipasi dalam penelitian klinis dan untuk menyediakan dana, maka perlu diyakini bahwa penelitian semacam itu dilakukan sesuai dengan standar etika yang ketat.

Bahasan ini meninjau prinsip-prinsip etika dan aturan tentang *informed consent* serta sejumlah pertimbangan etis, termasuk kesalahan ilmiah, konflik kepentingan, kepenulisan, dan kerahasiaan.

4.1. PRINSIP ETIKA

Tiga prinsip etika membimbing penelitian dengan peserta manusia. Pertama, prinsip penghormatan kepada manusia (*respect for persons*), membuat peneliti membutuhkan persetujuan (*informed consent*) dari subyek manusia, untuk melindungi subyek dengan kapasitas pengambilan keputusan yang terganggu (tidak mampu atau tidak bisa), dan untuk menjaga kerahasiaan. Subyek penelitian bukanlah sumber data

pasif, tetapi individu yang hak dan kesejahteraannya harus dihormati.

Kedua, prinsip kebaikan (***beneficence***) mengharuskan bahwa desain penelitian harus terkonsep secara ilmiah dan bahwa risiko penelitian dapat diterima sepanjang memberikan manfaat. Risiko bagi subyek termasuk kerusakan fisik akibat intervensi penelitian dan juga bahaya psikososial (misalnya pelanggaran kerahasiaan, stigma, dan diskriminasi) harus dihindarkan. Risiko dalam hal berpartisipasi dalam penelitian dapat dikurangi, misalnya dengan menyaring subyek potensial (untuk dieksklusikan), yang mungkin menderita efek samping dan memantau subyek terhadap kemungkinan terjadinya efek samping.

Ketiga, prinsip keadilan (***justice***) menuntut bahwa manfaat dan beban riset didistribusikan secara adil. Populasi yang rentan, seperti orang dengan akses yang buruk terhadap perawatan kesehatan, mereka yang memiliki kapasitas pengambilan keputusan yang lemah, dan orang yang berada dalam perawatan lembaga negara, mungkin kekurangan kapasitas untuk membuat pilihan, dan memiliki kebebasan untuk ikut atau berhenti sebagai subyek dalam penelitian.

Populasi seperti itu mungkin tampak menarik untuk diteliti jika akses dan *follow-up*-nya nyaman, tetapi populasi yang rentan tidak boleh ditarget sebagai subyek jika ada populasi lain yang lebih cocok sebagai subyek. Keadilan juga membutuhkan akses

yang adil terhadap manfaat penelitian. Secara tradisional, penelitian klinis telah dianggap sebagai risiko, dan subyek potensial telah dianggap sebagai kelinci percobaan yang membutuhkan perlindungan dari intervensi berbahaya, dan yang akan memberikan sedikit atau tidak ada manfaat pribadi. Namun demikian, penelitian klinis dianggap sebagai penyedia akses ke terapi baru, misalnya untuk kondisi seperti infeksi HIV, kanker, dan transplantasi organ. Pasien yang mencari obat baru yang menjanjikan untuk kondisi yang fatal ingin meningkatkan akses ke penelitian klinis, tidak memiliki proteksi yang lebih besar. Selain itu, kelompok yang kurang terwakili dalam penelitian klinis yang menjalani perawatan klinis suboptimal karena lemahnya manajemen terapi yang berbasis bukti (*evidence base*). Anak-anak, wanita, dan anggota etnis minoritas secara historis kurang terwakili dalam penelitian klinis.

4.2. PERATURAN UNTUK PENELITIAN TENTANG SUBYEK MANUSIA

Peraturan dimaksudkan untuk memastikan bahwa subyek penelitian manusia dilakukan dengan cara yang dapat diterima secara etis. Peraturan tersebut umumnya berlaku untuk semua penelitian yang didanai pemerintah. Selain itu, sebagian besar universitas mengharuskan semua penelitian pada subyek manusia yang dilakukan oleh fakultas dan staf mematuhi peraturan tersebut, melalui komite etik yang ada.

Peraturan ini mendefinisikan penelitian sebagai "investigasi sistematis yang dirancang untuk mengembangkan atau berkontribusi pada pengetahuan yang dapat digeneralisasikan. Oleh karena itu penelitian dibedakan dari perawatan klinis yang tidak terbukti keberhasilannya, yang diarahkan untuk menguntungkan pasien individu dan tidak dipublikasikan. Subyek manusia adalah individu hidup, dimana dari padanya seorang peneliti memperoleh "data melalui intervensi atau interaksi dengan informasi pribadi individu atau yang diidentifikasi". Informasi pribadi terdiri dari (1) informasi yang dapat diharapkan secara wajar oleh seseorang yang tidak diamati atau dicatat dan (2) informasi yang telah disediakan untuk tujuan tertentu dan yang dapat diharapkan oleh individu serta tidak akan dipublikasikan (misalnya, rekam medis).

Informasi dapat diidentifikasi jika ada identitas subyek tersebut atau informasi dapat dengan mudah dipastikan oleh peneliti atau berhubungan dengan informasi yang ada. Data penelitian yang diidentifikasi oleh kode tidak dianggap dapat diidentifikasi secara individual jika kunci yang menghubungkan data ke subyek dihancurkan sebelum penelitian dimulai atau jika para peneliti tidak memiliki akses ke kunci itu.

4.3. PERSETUJUAN KOMITE ETIK

Peraturan mengharuskan penelitian dengan subyek manusia disetujui oleh Komite Etik. Misi komite adalah memastikan bahwa penelitian tersebut dapat diterima secara etis dan bahwa kesejahteraan dan hak-hak subyek penelitian dilindungi. Meskipun sebagian besar anggota komite etik adalah juga peneliti, komite juga harus memasukkan anggota masyarakat dan orang yang memiliki pengetahuan tentang masalah hukum dan etika terkait penelitian.

Ketika menyetujui studi penelitian, komite harus menentukan bahwa:

- risiko bagi subyek diminimalkan,
- risiko adalah wajar dalam kaitannya dengan manfaat yang telah diantisipasi dan pentingnya pengetahuan yang diharapkan akan dihasilkan,
- pemilihan subyek yang adil,
- *informed consent* akan dicari dari subyek atau perwakilan resmi mereka, dan
- kerahasiaan dipelihara secara adekuat.

Sistem yang dibangun oleh komite etik mengandung nilai-nilai yang berlaku umum dengan kearifan lokal yang dikembangkan oleh masing-masing institusi. Setiap komite lokal mengimplementasikan peraturannya menggunakan formulir, prosedur, dan panduannya sendiri, dan tidak ada banding ke

badan yang lebih tinggi. Akibatnya, protokol untuk studi multi senter dapat disetujui oleh komite dari satu institusi, tetapi tidak oleh institusi lain. Biasanya perbedaan ini dapat diselesaikan melalui diskusi atau modifikasi protokol. Komite etik semestinya tidak hanya menekankan pentingnya pengisian formulir persetujuan saja tanpa meneliti desain penelitian.

Tinjauan terhadap tingkat keilmiahan dari penelitian biasanya di luar pengamatan komite dan diserahkan kepada lembaga pendanaan. Meskipun komite perlu meninjau setiap revisi protokol dan memantau efek samping, biasanya komite tidak memeriksa apakah penelitian benar-benar dilakukan sesuai dengan protokol yang disetujui atau tidak. Banyak komite etik tidak memiliki sumber daya dan keahlian yang memadai untuk memenuhi misi mereka dalam melindungi para subyek penelitian. Untuk alasan ini, peraturan dan persetujuan komite harus dianggap hanya sebagai standar etika minimal untuk penelitian. Pada akhirnya, penilaian dan karakter peneliti merupakan elemen yang paling penting untuk meyakinkan bahwa penelitian dapat diterima secara etis.

4.4. PENGECUALIAN UNTUK KOMITE ETIK

Penelitian tertentu mungkin dikecualikan dari tinjauan komite etik atau dapat menerima tinjauan yang dipercepat. Komite dapat membebaskan peninjauan jenis penelitian tertentu, yang paling sering survei, wawancara, dan penelitian

dengan spesimen, catatan, atau data yang ada **(Tabel 4)**. Pembeneran etis untuk pengecualian tersebut adalah bahwa penelitian tersebut melibatkan risiko rendah, hampir semua orang akan menyetujui penelitian semacam itu, dan untuk memperoleh persetujuan dari setiap subyek akan membuat penelitian semacam itu menjadi mahal atau sulit. Komite etik dapat memungkinkan penelitian tertentu untuk menjalani tinjauan yang dipercepat oleh pengkaji tunggal saja **(Tabel 4)**. Institusi yang lebih tinggi, misalnya Departemen Kesehatan dapat menerbitkan daftar jenis penelitian yang memenuhi syarat untuk tinjauan yang dipercepat. Konsep risiko minimal untuk para subyek memainkan peran kunci dalam peraturan umum, seperti ditunjukkan pada Tabel. Risiko minimal didefinisikan sebagai hal yang secara mudah dihadapi dalam kehidupan sehari-hari atau selama kinerja tes fisik atau psikologis rutin. Baik besaran dan probabilitas risiko harus dipertimbangkan. Komite etik harus menilai apakah proyek tertentu dapat dianggap berisiko minimal.

Tabel 4. Apa Penelitian yang Dibebaskan dari Tinjauan *Review* ?

1. Survei, wawancara, atau pengamatan perilaku publik kecuali:
 - o subyek dapat diidentifikasi, baik secara langsung atau melalui pengidentifikasi dan pengungkapan tanggapan subyek dapat menempatkan mereka pada risiko untuk tanggung jawab hukum atau merusak reputasi mereka, status keuangan, atau kemungkinan kelayakan kerja.

 2. Studi catatan, data, atau spesimen yang ada, dengan ketentuan bahwa:
 - o sampel ada dan tersedia untuk umum (misalnya, rekaman data yang dirilis oleh lembaga negara) atau informasi dicatat oleh peneliti sedemikian rupa sehingga subyek tidak dapat diidentifikasi, baik secara langsung atau tidak. Data kode dianggap dapat diidentifikasi jika kode dapat dipecahkan lewat kerja sama dengan orang lain.

 3. Penelitian tentang praktik pendidikan normal
-

4.5. INFORMED AND VOLUNTARY CONSENT

Peneliti harus mendapatkan *informed consent* dan sukarela dari peserta penelitian.

4.5.1. Pengungkapan (*disclosure*) informasi kepada partisipan (subyek)

Peneliti harus mengungkapkan informasi yang relevan dengan keputusan peserta potensial apakah atau tidak untuk berpartisipasi dalam penelitian. Secara khusus, para peneliti harus berdiskusi dengan para calon peserta, tentang;

- a) **Sifat dari proyek penelitian.** Subyek yang prospektif harus diberitahu secara eksplisit bahwa penelitian sedang dilakukan, apa tujuan dari penelitian ini, dan bagaimana subyek direkrut. Hipotesis penelitian yang sebenarnya tidak perlu dinyatakan.

- b) **Prosedur studi.** Peserta harus tahu apa yang akan diminta untuk mereka lakukan dalam proyek penelitian. Pada tingkat praktis, mereka harus diberi tahu berapa banyak waktu yang diperlukan dan seberapa sering. Prosedur yang bukan perawatan klinis standar harus diidentifikasi seperti itu. Prosedur atau perawatan alternatif yang mungkin tersedia di luar studi harus didiskusikan. Jika penelitian melibatkan penyamaran (*blinding*) atau pengacakan (randomisasi), konsep-konsep ini harus dijelaskan, sehingga subyek bisa mengerti. Dalam wawancara atau penelitian kuesioner, subyek harus diberitahu tentang topik yang akan dibahas.
- c) **Risiko dan potensi manfaat studi dan berpartisipasi dalam studi.** Kerugian dan manfaat medis, psikosial, dan ekonomi harus dijelaskan Alternatif untuk dalam istilah awam. Selain itu, calon peserta perlu diberi tahu alternatif untuk berpartisipasi, misalnya, apakah intervensi dalam uji klinis tersedia di luar penelitian. Subyek sering khawatir dan sering mendapat informasi yang mengecilkan risiko dan melebih-lebihkan manfaat suatu penelitian, misalnya, penelitian tentang obat baru yang kadang-kadang digambarkan sebagai menawarkan manfaat kepada peserta. Namun, intervensi baru yang paling menjanjikan, meskipun hasil awalnya menggembirakan, tidak menunjukkan manfaat yang signifikan dibandingkan

terapi standar. Seringkali peserta memiliki "miskonsepsi therapeutic" bahwa intervensi penelitian dirancang untuk memberikan mereka manfaat pribadi. Peneliti harus menjelaskan bahwa tidak diketahui apakah obat penelitian lebih efektif daripada terapi standar dan bahwa obat yang menjanjikan dapat menyebabkan bahaya serius.

- d) **Risiko dan potensi manfaat studi dan alternatif untuk berpartisipasi dalam studi.** Kerugian dan manfaat medis, psikososial, dan ekonomi harus dijelaskan dalam istilah awam. Selain itu, calon subyek perlu diberi tahu alternatif untuk berpartisipasi, misalnya, apakah intervensi dalam uji klinis tersedia di luar penelitian. Hal yang harus diperhatikan adalah bahwa subyek sering diberi informasi yang mengecilkan risiko dan melebih-lebihkan manfaat. Sebagai contoh, penelitian tentang obat baru kadang-kadang digambarkan sebagai menawarkan manfaat kepada subyek. Namun, intervensi baru yang paling menjanjikan, meskipun hasil awalnya menggembirakan, tidak menunjukkan manfaat yang signifikan dibandingkan terapi standar. Subyek seringkali memiliki "kesalahpahaman terapeutik" bahwa intervensi penelitian dirancang untuk memberikan mereka manfaat pribadi. Oleh karena itu, peneliti harus menjelaskan bahwa tidak diketahui apakah obat yang dipakai untuk

penelitian lebih efektif daripada terapi standar, dan bahwa obat yang tersebut dapat menyebabkan bahaya serius ataupun tidak.

4.5.2. Formulir persetujuan

Formulir persetujuan tertulis biasanya diperlukan untuk mendokumentasikan bahwa proses diskusi tentang persetujuan antara peneliti dan subyek telah terjadi. Formulir tersebut harus berisi semua informasi yang harus diungkapkan berdasarkan ketentuan, atau alternatifnya, bentuk formulir singkat yang dapat digunakan, yang menyatakan bahwa elemen yang diperlukan dari *informed consent* telah disajikan secara lisan. Jika formulir singkat digunakan, harus ada saksi bahwa telah dilakukan presentasi lisan, dan saksi harus menandatangani formulir persetujuan pendek beserta subyek studinya.

Komite etik biasanya memiliki contoh tata bahasa dan formulir persetujuan subyek yang lebih mereka sukai untuk digunakan. Komite mungkin memerlukan lebih banyak informasi untuk diungkapkan daripada yang diperlukan, dibanding peraturan pada umumnya. Peneliti harus terbiasa dengan template dan saran dari komite etik setempat.

4.5.3. Pemahaman subyek tentang informasi yang diungkapkan

Secara etis, isu penting mengenai persetujuan bukanlah informasi apa yang diungkapkan peneliti, tetapi apakah subyek

memahami risiko dan manfaat penelitian tersebut. Subyek penelitian umumnya memiliki kesalahpahaman serius tentang tujuan, prosedur, dan risiko penelitian dari protokol tertentu. Dalam diskusi dan formulir persetujuan, peneliti harus menghindari jargon teknis dan kalimat rumit. Komite etik telah dikritik karena fokus yang berlebihan pada bentuk persetujuan, daripada tentang apakah calon subyek telah memahami informasi terkait. Strategi untuk meningkatkan pemahaman subyek (termasuk komite yang memiliki anggota tim studi atau pendidik yang netral), dengan menghabiskan lebih banyak waktu berbicara satu-satu dengan subyek penelitian, menyederhanakan formulir persetujuan, menggunakan format pertanyaan dan jawaban, memberikan informasi selama beberapa kunjungan, dan menggunakan audiotape atau kaset video. Dalam penelitian yang melibatkan risiko besar atau kontroversial, peneliti harus mempertimbangkan menilai apakah subyek telah menghargai informasi yang diungkapkan, atau belum.

4.5.4. Sifat persetujuan yang sukarela

Persetujuan yang sah secara etika harus sukarela dan juga diinformasikan. Peneliti harus meminimalkan kemungkinan pemaksaan atau pengaruh yang tidak semestinya. Contoh pengaruh yang tidak semestinya adalah pembayaran berlebihan kepada subyek atau meminta anggota staf atau siswa untuk menjadi relawan untuk penelitian. Pengaruh yang tidak

semestinya adalah masalah secara etis karena subyek dapat mengurangi risiko proyek penelitian atau merasa terlalu sulit untuk menolak berpartisipasi. Subyek harus memahami bahwa menolak berpartisipasi dalam penelitian tidak akan membahayakan perawatan medis mereka dan bahwa mereka dapat mengundurkan diri dari proyek setiap saat.

4.5.5. Pengecualian untuk menyetujui

Tabel 5 menjelaskan bagaimana *informed consent* atau bentuk persetujuan tertulis mungkin tidak diperlukan dalam beberapa situasi. Pertama, kegiatan yang tidak mendapatkan informasi pribadi yang dapat diidentifikasi pada orang yang hidup tidak dianggap sebagai subyek penelitian manusia. Kedua, kegiatan tersebut dapat dikualifikasikan sebagai pengecualian dari aturan/norma umum. Ketentuan-ketentuan ini memungkinkan pengecualian untuk *informed consent* untuk banyak proyek yang melakukan analisis sekunder dari data yang ada atau bahan biologis. Pengecualian untuk otorisasi individu untuk penelitian agak berbeda dari pengecualian dan pengesampingan *informed consent* berdasarkan norma umum.

4.5.6. Subyek yang kurang kapasitas pengambilan keputusan

Apabila Subyek tidak mampu memberikan *informed consent*, izin untuk berpartisipasi dalam penelitian harus diperoleh dari perwakilan yang sah secara hukum. Protokol harus

dikenakan pemeriksaan tambahan, untuk memastikan bahwa pertanyaan penelitian tidak dapat dipelajari dalam populasi yang mampu memberikan persetujuan.

Tabel 5. Apakah *Informed Consent* yang Dibutuhkan?

1. Apakah aktivitas subyek penelitian manusia?
 - o Apakah ada intervensi atau interaksi dengan orang yang hidup?
 - o Apakah peneliti mendapatkan informasi pribadi yang dapat diidentifikasi?

Jika jawaban untuk kedua pertanyaan TIDAK, maka aturan umum tidak berlaku.
 2. Apakah kualitas kegiatan untuk pengecualian dari aturan umum?
 - o Data, dokumen, catatan, atau spesimen yang ada, asalkan peneliti mencatat data dengan cara yang tidak dapat dikaitkan dengan subyek ATAU bahwa data atau spesimen tersedia untuk umum.
 - o Survei, wawancara, observasi perilaku publik, dengan ketentuan bahwa subyek tidak dapat diidentifikasi DAN respon yang tidak dapat menempatkan subyek pada risiko hukum, keuangan, atau sosial.
 - o Praktik pendidikan dalam lingkungan pendidikan.
 3. Apakah penelitian memenuhi syarat untuk mengesampingkan atau memodifikasi *informed consent*?
 - o penelitian yang tidak melebihi risiko minimal untuk subyek; DAN
 - o pengabaian atau perubahan tidak akan mempengaruhi hak dan kesejahteraan subyek; DAN
 - o penelitian tidak dapat secara praktis dilakukan tanpa mengesampingkan atau merubah; DAN
 - o bila perlu, subyek akan diberikan informasi tambahan yang relevan setelah partisipasi.
 4. Apakah proyek penelitian memenuhi syarat untuk pengabaian formulir persetujuan yang ditandatangani?
 - o Satu-satunya catatan yang menghubungkan subyek dan penelitian akan menjadi dokumen persetujuan dan risiko utama adalah pelanggaran kerahasiaan ATAU
 - o Penelitian berisiko minimal dan tidak melibatkan prosedur yang biasanya diperlukan untuk persetujuan tertulis di luar konteks penelitian.
 - o Penelitian yang menyajikan tidak lebih dari risiko minimal kepada subyek DAN
 - o Pengabaian atau perubahan tidak akan mempengaruhi hak dan kesejahteraan subyek DAN
 - o Penelitian sebaliknya tidak dapat dilakukan secara praktis
-

4.5.7. Risiko dan Manfaat

Peneliti perlu memaksimalkan manfaat dan meminimalkan risiko proyek penelitian. Peneliti harus mengantisipasi risiko yang mungkin terjadi dalam penelitian ini; dan memodifikasi protokol untuk mengurangi risiko ke tingkat yang dapat diterima. Ukuran mungkin termasuk mengidentifikasi dan mengecualikan orang-orang yang sangat rentan terhadap efek samping, pemantauan yang tepat untuk efek samping, dan melatih staf dalam cara mengidentifikasi dan menanggapi kejadian buruk yang serius. Aspek penting dari meminimalkan risiko adalah menjaga kerahasiaan subyek.

4.6. KERAHASIAAN

Pelanggaran kerahasiaan dapat menyebabkan stigma atau diskriminasi, terutama jika penelitian ini membahas topik-topik sensitif seperti penyakit psikiatri, alkoholisme, atau perilaku seksual. Strategi untuk melindungi kerahasiaan termasuk pengkodean data penelitian, menyimpannya dalam lemari terkunci, melindungi atau menghancurkan kunci yang mengidentifikasi subyek, dan membatasi personil yang memiliki akses ke pengenal. Namun, peneliti tidak boleh membuat janji kerahasiaan yang tidak memenuhi syarat. Kerahasiaan dapat dilanggar jika catatan penelitian diaudit atau dirahasiakan, atau jika kondisi diidentifikasi bahwa secara hukum harus dilaporkan. Para peneliti memiliki kewajiban moral dan hukum untuk

mengesampingkan kerahasiaan untuk mencegah bahaya dalam situasi seperti pelecehan anak, penyakit menular tertentu, dan ancaman kekerasan yang serius oleh pasien psikiatris. Dalam proyek penelitian dimana informasi tentang situasi seperti itu dapat diramalkan, protokol harus menentukan bagaimana staf lapangan harus merespon, dan peserta harus diberitahu tentang rencana ini.

Peneliti dapat mencegah panggilan pengadilan dalam sengketa hukum dengan memperoleh sertifikat kerahasiaan, jika proyek penelitian melibatkan informasi sensitif, seperti perilaku atau praktik seksual, penggunaan alkohol atau narkoba, perilaku ilegal, atau kesehatan mental, atau informasi apa pun yang dapat menyebabkan stigma atau diskriminasi. Sertifikat ini memungkinkan peneliti untuk menahan nama atau mengidentifikasi karakteristik subyek dari orang-orang yang tidak terhubung dengan proyek penelitian, bahkan jika dihadapkan dengan panggilan pengadilan atau perintah pengadilan.

4.7. SUBYEK PENELITIAN YANG MEMERLUKAN PERLINDUNGAN TAMBAHAN

Beberapa subyek mungkin "berisiko lebih besar untuk digunakan dengan cara yang tidak pantas dalam penelitian." Orang yang rentan seperti itu mungkin mengalami kesulitan memberikan persetujuan sukarela dan terinformasi atau mungkin lebih rentan terhadap kejadian buruk.

4.7.1. Jenis Kerentanan

Mengidentifikasi berbagai jenis kerentanan memungkinkan peneliti untuk mengadopsi kerangka pengaman yang disesuaikan dengan jenis kerentanan spesifik.

4.7.2. Gangguan kognitif atau komunikatif

Orang dengan gangguan fungsi kognitif mungkin mengalami kesulitan memahami informasi tentang studi dan berunding tentang risiko dan manfaat penelitian.

4.7.3. Kerentanan karena perbedaan power

Orang yang tinggal di institusi, seperti tahanan atau penghuni panti jompo, mungkin merasakan tekanan untuk berpartisipasi dalam penelitian. Di lembaga-lembaga ini, mereka yang berwenang mengontrol rutinitas sehari-hari dan pilihan hidup penduduk. Penduduk mungkin tidak menghargai bahwa mereka dapat menolak untuk berpartisipasi dalam penelitian,

tanpa balas dendam oleh pihak berwenang atau bahaya terhadap aspek lain dari kehidupan sehari-hari mereka.

Jika peneliti dalam proyek penelitian juga merupakan dokter yang menangani subyek, subyek mungkin merasa sulit untuk menolak berpartisipasi dalam penelitian. Subyek mungkin takut jika mereka menolak, dokter tidak akan tertarik pada perawatan mereka atau mereka mungkin akan kesulitan mendapatkan janji yang tepat waktu. Hal ini mungkin menjadi perhatian khusus bagi pasien di klinik atau rumah sakit khusus, yang memiliki beberapa sumber perawatan alternatif.

4.7.4. Kerugian sosial dan ekonomi

Orang dengan akses yang buruk ke perawatan kesehatan dan status sosial ekonomi rendah dapat bergabung dengan penelitian untuk mendapatkan pembayaran, pemeriksaan fisik, atau tes skrining, meskipun mereka akan menganggap risiko sebagai tidak dapat diterima jika mereka memiliki pendapatan yang lebih tinggi. Pendidikan yang buruk atau melek kesehatan yang rendah dapat menyulitkan subyek untuk memahami informasi tentang penelitian dan juga membuat mereka terlalu dipengaruhi oleh orang lain.

4.8. PERATURAN KHUSUS UNTUK PARA PARTISIPAN YANG RENTAN

4.8.1. Penelitian tentang anak-anak

Peneliti harus mendapatkan izin dari orang tua dan persetujuan anak ketika sesuai tingkat perkembangannya. Selain itu, penelitian pada anak-anak yang melibatkan lebih dari risiko minimal harus dibatasi. Penelitian semacam itu diperbolehkan jika menyajikan prospek manfaat langsung kepada anak. Jika penelitian tidak menawarkan prospek seperti itu, mungkin masih dapat disetujui oleh komite etik, dengan ketentuan bahwa peningkatan lebih dari risiko minimal adalah kecil dan penelitian ini cenderung menghasilkan pengetahuan yang dapat digeneralisasikan tentang sangat penting tentang gangguan atau kondisi anak.

4.8.2. Penelitian pada tahanan

Narapidana mungkin tidak merasa bebas untuk menolak berpartisipasi dalam penelitian dan mungkin terlalu dipengaruhi oleh pembayaran tunai, kondisi hidup, atau pertimbangan pembebasan bersyarat. Peraturan pemerintah membatasi jenis penelitian yang diizinkan dan memerlukan peninjauan dan persetujuan komite etik yang lebih ketat.

4.8.3. Penelitian tentang wanita hamil, janin, dan embrio

Perlindungan dan pembatasan ekstra diperlukan ketika penelitian dilakukan pada janin dan embrio atau wanita hamil.

4.9. TANGGUNG JAWAB PENELITI

4.9.1. Pelanggaran ilmiah

Dalam beberapa kasus yang dipublikasikan, peneliti membuat atau mengubah data penelitian atau mendaftarkan peserta yang tidak memenuhi syarat dalam uji klinis. Perilaku tersebut memberikan jawaban yang salah terhadap pertanyaan penelitian, merusak kepercayaan publik dalam penelitian, dan mengancam dukungan publik terhadap penelitian yang didanai.

Pemerintah mendefinisikan kesalahan penelitian sebagai fabrikasi, pemalsuan, dan plagiarisme. Fabrikasi adalah membuat hasil dan merekam atau melaporkannya. Pemalsuan adalah memanipulasi bahan, peralatan, atau prosedur penelitian atau mengubah atau menghilangkan data atau hasil, sehingga catatan penelitian salah mengartikan temuan yang sebenarnya. Plagiarisme menyesuaikan ide, hasil, atau kata-kata orang lain tanpa memberikan kredit yang sesuai.

Definisi kesalahan tersebut mengharuskan pelaku untuk bertindak dengan sengaja dalam arti bahwa mereka sadar bahwa perilaku mereka salah. Kesalahan penelitian tidak termasuk kesalahan yang jujur atau perbedaan pendapat ilmiah yang sah,

yang merupakan bagian normal dari proses penelitian. Definisi tersebut juga mengecualikan tindakan salah lainnya, seperti publikasi ganda, kegagalan untuk berbagi bahan penelitian, dan pelecehan seksual. Perilaku tidak pantas semacam itu harus ditangani oleh penyelidik dan lembaga utama yang terkait.

Apabila terjadi pelanggaran penelitian, baik lembaga pendanaan dan lembaga penyidik memiliki tanggung jawab untuk melakukan penyelidikan atau penyidikan yang adil dan tepat waktu. Selama investigasi, baik *whistleblower* maupun ilmuwan yang dituduh memiliki hak yang harus dihormati. Pelapor harus dilindungi dari pembalasan, dan para ilmuwan yang dituduh perlu diberi tahu tentang tuduhan itu dan diberi kesempatan untuk menanggapi. Hukuman atas kesalahan penelitian yang terbukti dapat mencakup penangguhan hibah, pencelakan dari hibah di masa depan, dan prosedur administratif, pidana, atau perdata lainnya.

4.9.2. Authorship

Karangan karya ilmiah menghasilkan gengsi, promosi, dan hibah bagi para peneliti. Oleh karena itu para peneliti bersemangat untuk menerima kredit untuk publikasi. Peneliti juga perlu bertanggung jawab atas masalah dengan artikel yang dipublikasikan. Dalam beberapa kasus terjadi kesalahan ilmiah, penulis manuskrip yang berisi data palsu, dipalsukan, atau dijiplak membantah pengetahuan tentang kesalahan tersebut.

Kenaikan dalam makalah-makalah multi-penulis telah membuat lebih sulit untuk menetapkan akuntabilitas untuk artikel yang diterbitkan.

Masalah dengan kepengarangan (*authorship*) termasuk kepengarangan 'tamu' (*guest authorship*) dan kepengarangan 'hantu' (*ghost authorship*) adalah orang yang hanya memberikan sedikit kontribusi pada artikel ilmiah, misalnya, dengan menyediakan akses ke peserta, reagen, bantuan laboratorium, atau pendanaan. 'Pengarang hantu' adalah individu yang memberikan kontribusi substansial pada makalah tetapi tidak terdaftar sebagai penulis

Jurnal medis telah menetapkan kriteria kepenulisan/kepengarangan. Penulis harus melakukan kontribusi substansial untuk (a) konsepsi dan desain proyek, atau analisis data dan interpretasi, dan (b) penyusunan atau revisi artikel; mereka juga harus (c) memberikan persetujuan akhir terhadap suatu naskah. Apakah akuisisi pendanaan, pengumpulan data, atau pengawasan kelompok riset tidak membenarkan kepenulisan, alih-alih menjamin pengakuan. Oleh karena tidak ada kesepakatan tentang kriteria untuk penulis pertama, tengah, atau terakhir, maka disarankan bahwa kontribusi setiap penulis untuk proyek tersebut dijelaskan dalam artikel yang dipublikasikan.

Ketidaksepakatan biasanya muncul di antara tim peneliti mengenai siapa yang harus menjadi penulis atau urutan penulis.

Masalah-masalah ini sebaiknya dibahas secara eksplisit dan diputuskan di awal proyek. Kolaborator kemudian mungkin tidak melaksanakan tugas yang mereka sepakati, misalnya, gagal melakukan analisis atau persiapan data draft pertama. Perubahan dalam kepenulisan harus dinegosiasikan ketika keputusan dibuat untuk mengalihkan tanggung jawab atas pekerjaan.

4.9.3. Konflik kepentingan dan jenis konflik kepentingan

Peneliti mungkin memiliki konflik kepentingan yang mungkin mengganggu obyektivitas mereka dan merusak kepercayaan publik dalam penelitian, bahkan persepsi konflik kepentingan dapat merusak.

Jenis konflik kepentingan;

- a) Peran ganda untuk dokter-peneliti. Seorang peneliti mungkin dokter pribadi dari subyek penelitian yang memenuhi syarat. Subyek tersebut mungkin khawatir bahwa perawatan masa depan mereka akan terancam jika mereka menolak untuk berpartisipasi dalam penelitian, atau mereka mungkin tidak membedakan antara penelitian dan pengobatan. Selanjutnya, apa yang terbaik untuk subyek tertentu mungkin berbeda dari yang terbaik untuk proyek penelitian. Dalam situasi ini, kesejahteraan subyek harus menjadi yang terpenting,

dan dokter harus melakukan apa yang terbaik bagi subyek penelitian.

- b) Konflik kepentingan keuangan. Studi obat baru umumnya didanai oleh perusahaan farmasi atau perusahaan bioteknologi. Kekhawatiran etis adalah bahwa hubungan keuangan tertentu dapat menyebabkan bias dalam desain dan pelaksanaan penelitian, over-interpretasi hasil positif, atau kegagalan untuk mempublikasikan hasil negatif. Jika peneliti menyimpan stok atau opsi saham di perusahaan yang membuat obat atau alat yang diteliti, mereka dapat memperoleh imbalan keuangan besar jika perawatan terbukti efektif, selain kompensasi mereka untuk melakukan penelitian. Selain itu, peneliti mungkin kehilangan pengaturan konsultasi yang baik jika obat terbukti tidak efektif.

4.9.4. Menanggapi konflik kepentingan

Peneliti dapat menanggapi beberapa konflik kepentingan dengan secara substansial menghilangkan potensi bias, dan dalam situasi lain yang memiliki potensi besar untuk konflik kepentingan, maka yang harus dihindari.

- a) Minimalkan konflik kepentingan. Dalam uji klinis yang dirancang dengan baik, beberapa tindakan pencegahan standar membantu menjaga kepentingan yang bersaing dalam pemeriksaan. Peneliti dapat dibutakan (*blinding*)

terhadap intervensi yang diterima subyek, untuk mencegah bias dalam menilai hasil. Proses *review* oleh sejawat juga membantu menghilangkan penelitian yang bias.

- b) Dokter harus memisahkan peran peneliti dalam proyek penelitian dan dokter yang menyediakan perawatan medis peserta penelitian, kapan pun memungkinkan. Seorang anggota tim peneliti yang bukan dokter yang merawat subyek, seharusnya menangani diskusi persetujuan dan kunjungan tindak lanjut yang merupakan bagian dari penelitian.
- c) Jika penelitian didanai oleh perusahaan farmasi, peneliti berbasis akademis perlu memastikan bahwa kontrak memungkinkan mereka melakukan kontrol atas data primer dan analisis statistik, dan kebebasan untuk mempublikasikan temuan, apakah obat yang diteliti ditemukan efektif atau tidak. Investigator memiliki kewajiban etis untuk bertanggung jawab atas semua aspek penelitian, memastikan bahwa pekerjaan dilakukan dengan sangat teliti. Sponsor dapat meninjau manuskrip, membuat saran, dan memastikan bahwa permohonan paten telah diajukan sebelum artikel diserahkan ke jurnal. Sponsor tidak boleh memiliki kekuasaan untuk memveto atau menyensor publikasi.

- d) *Disclose conflicting interests* (ungkapkan konflik kepentingan). Konflik kepentingan harus diungkapkan kepada komite etik dan subyek penelitian. Dokter perlu menyingkirkan kepentingan pribadi yang tidak terkait dengan kesehatan subyek/pasien, apakah penelitian atau ekonomi, yang dapat mempengaruhi penilaian profesional dokter. Jurnal kedokteran umumnya mewajibkan penulis untuk mengungkapkan konflik kepentingan seperti itu ketika manuskrip diajukan atau dipublikasikan. Meskipun pengungkapan itu sendiri merupakan langkah kecil, namun hal itu dapat menghalangi para peneliti dari praktik yang secara etis bermasalah.
- e) Kelola konflik kepentingan. Jika suatu penelitian khusus menyajikan kekhawatiran tentang konflik kepentingan, lembaga penelitian mungkin memerlukan perlindungan tambahan, seperti pemantauan lebih dekat tentang proses *informed consent*.
- f) Melarang situasi tertentu. Untuk meminimalisasi konflik kepentingan, peneliti dari lembaga akademis tidak boleh memegang saham atau opsi saham di perusahaan yang memiliki kepentingan keuangan dalam intervensi yang sedang dipelajari, atau menjadi petugas di perusahaan.

4.10. MASALAH ETIS KHUSUS UNTUK JENIS PENELITIAN TERTENTU

4.10.1. Uji klinis acak (*randomized clinical trials*)

Randomized controlled trials adalah desain yang paling ketat untuk mengevaluasi intervensi, namun memiliki masalah etika khusus karena intervensi ditentukan secara kebetulan. Justifikasi etis untuk menetapkan pengobatan dengan pengacakan adalah bahwa pelaksanaan protokol berada dalam *equoise* (ketidakpastian), yang tergantung pada pengacakan. Artinya bahwa, bukti saat ini tidak membuktikan bahwa antara perlakuan dan kontrol, tidak ada yang lebih unggul, atau tidak ada bukti bahwa beberapa ahli percaya bahwa satu perlakuan menawarkan manajemen yang lebih efektif, sementara ahli lain tidak. Selanjutnya, subyek perorangan dan dokter pribadi mereka harus mendapatkan metode pengacakan yang dapat diterima. Jika dokter sangat meyakini bahwa satu pengujian (perlakuan) lebih unggul dan memberikan intervensi tersebut pada subyek lain di luar penelitian, maka mereka tidak dapat langsung merekomendasikan bahwa subyek mereka masuk sebagai sampel. Juga, apabila subyek mungkin tidak mempertimbangkan antara manfaat dan efek samping yang sangat berbeda dalam hal pendekatan medis dan bedah untuk suatu penyakit.

Intervensi untuk kelompok kontrol juga menimbulkan kekhawatiran etis. Menurut prinsip “*do no harm*”, hal itu menjadi masalah jika untuk mempertahankan terapi yang dikenal efektif. Oleh karena itu, kelompok kontrol harus menerima standar perawatan saat ini. Kontrol plasebo masih dapat dibenarkan dalam studi jangka pendek yang tidak menawarkan risiko serius bagi peserta, seperti studi tentang hipertensi ringan dan nyeri ringan dan terbatas. Subyek harus diberitahu tentang intervensi efektif yang tersedia di luar penelitian. Dilema tentang kelompok kontrol sangat sulit ketika peserta penelitian memiliki akses yang buruk terhadap perawatan, dan bahwa proyek penelitian merupakan satu-satunya cara praktis bagi mereka untuk menerima perawatan kesehatan yang memadai.

Adalah tidak etis untuk melanjutkan uji klinis jika ada bukti yang meyakinkan bahwa satu perlakuan lebih aman atau lebih efektif. Lebih jauh lagi, akan salah untuk melanjutkan tes yang tidak akan menjawab pertanyaan penelitian karena keikutsertaan yang rendah, sedikitnya *outcome*, atau tingginya tingkat *drop out*. Analisis periodik data sementara dalam uji klinis oleh komite independen dapat menentukan apakah penelitian harus dihentikan sebelum waktunya. Analisis sementara semacam itu tidak boleh dilakukan oleh para peneliti sendiri, karena peneliti yang tidak melakukan *blinding* terhadap temuan sementara dapat menyebabkan bias jika penelitian berlanjut. Prosedur untuk memeriksa data sementara dan aturan

penghentian statistik harus ditentukan dalam protokol.

4.10.2. Penelitian pada spesimen dan data yang dikumpulkan sebelumnya

Penelitian semacam itu menawarkan potensi penemuan yang signifikan. Sebagai contoh, pengujian DNA pada sejumlah besar spesimen biologis yang disimpan yang terkait dengan data klinis dapat mengidentifikasi gen yang meningkatkan pemahaman tentang patogenesis penyakit atau pengobatan tertentu. *Biobank* besar dari sampel darah dan jaringan memungkinkan penelitian masa depan dilakukan tanpa pengumpulan sampel tambahan. Penelitian pada spesimen dan data yang dikumpulkan sebelumnya tidak membawa risiko fisik kepada peserta, namun ada kekhawatiran etis. Persetujuan untuk studi masa depan bermasalah karena tidak ada yang bisa mengantisipasi riset seperti apa yang akan dilakukan nanti. Subyek dapat menolak penggunaan data dan sampel dengan cara tertentu. Pelanggaran kerahasiaan dapat terjadi dan dapat menyebabkan stigma dan diskriminasi. Bahkan jika subyek individu tidak dirugikan, kelompok dapat dirugikan. Secara historis, penelitian genetika di Amerika Serikat menyebabkan pelanggaran eugenika, seperti sterilisasi paksa orang dengan keterbelakangan mental atau penyakit kejiwaan. Pada saat spesimen biologi dikumpulkan, formulir izin harus memungkinkan subyek untuk menyetujui atau menolak kategori

luas tertentu dari penelitian masa depan yang menggunakan spesimennya. Sebagai contoh, subyek mungkin setuju untuk mengizinkan spesimen mereka untuk digunakan dalam penelitian masa depan pada kondisi terkait atau untuk jenis studi masa depan yang disetujui oleh komite etik dan panel *reviewer* ilmiah. Subyek juga harus tahu apakah kode yang mengidentifikasi peserta individu akan dipertahankan atau dibagikan dengan peneliti lain. Selanjutnya, subyek harus memahami bahwa penemuan penelitian dari biobank dapat dipatenkan dan dikembangkan menjadi produk komersial. Beberapa *biobank* nasional di Eropa telah mewajibkan pengguna komersial dari biobank untuk melakukan pembayaran kepada pemerintah, sehingga populasi yang berkontribusi pada sampel akan memperoleh beberapa keuntungan finansial.

4.10.3. Masalah lain: honor untuk subyek penelitian

Para subyek dalam penelitian klinis berhak mendapatkan pembayaran atas waktu dan upaya mereka dan penggantian untuk biaya yang tidak dapat ditanggung lagi seperti transportasi dan perawatan anak. Secara praktis, kompensasi mungkin diperlukan untuk mendaftarkan dan mempertahankan subyek. Praktek yang tersebar luas adalah menawarkan pembayaran lebih tinggi untuk studi yang sangat tidak nyaman atau berisiko. Upaya ini malahan juga meningkatkan kekhawatiran etis tentang pancingan honor besar yang tidak semestinya. Jika subyek

dibayar lebih untuk berpartisipasi dalam penelitian yang berisiko, orang miskin dapat mengambil risiko tersebut, sehingga untuk menghindari pengaruh yang tidak semestinya, telah disarankan bahwa para subyek untuk diberi kompensasi hanya untuk biaya aktual dan waktu, dengan tarif per jam untuk tenaga kerja tidak terampil.

4.11. RINGKASAN

1. Peneliti harus memastikan bahwa proyek mereka memperhatikan prinsip-prinsip etika, yaitu; *respect for persons* (penghormatan terhadap manusia), *beneficence* (kebaikan), dan *justice* (keadilan).
2. Peneliti harus memastikan bahwa penelitian memenuhi persyaratan dan peraturan yang berlaku. *Informed consent* dari subyek dan ulasan komite etik adalah fitur utama dari peraturan itu. Selama proses *informed consent*, peneliti harus menjelaskan kepada calon subyek tentang sifat proyek, risiko, manfaat potensial, dan alternatif.
3. Populasi yang rentan (seperti; anak-anak, tahanan, wanita hamil, dan orang dengan defisiensi kognitif atau kekurangan sosial), membutuhkan perlindungan tambahan.
4. Peneliti harus memiliki integritas etika. Mereka tidak boleh melakukan kesalahan ilmiah, termasuk fabrikasi, pemalsuan, atau plagiarisme. Mereka harus menangani konflik kepentingan secara tepat dan mengikuti kriteria untuk

kepenulisan/kepengarangan yang sesuai.

Dalam jenis penelitian tertentu, masalah etika tambahan harus diatasi. Dalam uji klinis secara acak, intervensi dan kontrol harus diseimbangkan, kelompok kontrol harus menerima intervensi yang tepat, dan kelompok perlakuan tidak boleh dilanjutkan apabila telah menunjukkan bahwa satu intervensi lebih aman atau lebih efektif. Ketika penelitian dilakukan pada spesimen dan data yang dikumpulkan sebelumnya, perhatian khusus perlu diberikan terhadap kerahasiaan.

KEPUSTAKAAN

1. Marcus GM, Vessey J, Jordan MV, et al. Relationship between accurate auscultation of a clinically useful third heart sound and level of experience. *Arch Intern Med* 2006;166:1-7.
2. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, et al. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA* 1998;280:1926-29.
3. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 1999;130:270-77.
4. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes of newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg/dL or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889-900.
5. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effect of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278:1407-11.
6. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, et al. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA* 1998;280:1926-29.
7. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics.*

Gaithersburg, MD: Aspen, 2000:33-38.

8. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 1999;130:270-77.
9. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes of newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg/dL or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889-900.
10. Wagoner JK, Archer VE, Lundin FE, et al. Radiation as the cause of lung cancer among uranium miners. *N Engl J Med* 1965;273:181-187.
11. Institute of Medicine. *Responsible research: a systems approach to protecting research participants*. Washington, DC: National Academies Press, 2003.
12. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1979.
13. Levine C, Dubler NN, Levine RJ. Building a new consensus: ethical principles and policies for clinical research on HIV/AIDS. *IRB* 1991;13:1-17.
14. Department of Health and Human Services. *Protection of human subjects*. 45 CFR 56. Available at <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr>

- 46.htm. 2005
15. US General Accounting Office. Continued vigilance critical to protecting human subjects. Washington, DC: Government Accounting Office, 1996.
 16. Office of the Inspector General. Institutional review boards: their role in reviewing approved research. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 1998.
 17. Institutional Review Board (IRB). Through an expedited review procedure. 63 Federal Register 60364-60367. Available at: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/expedited98.htm>. (1998)
 18. Department of Health and Human Services. 45 CFR Parts 160 and 164. Standards for Privacy of Individually Identifiable Health Information. Fed Regist 2002;67:53182-53273.
 19. National Institutes of Health. Protecting Personal Health Information in Research: Understanding the HIPAA Privacy Rule. <http://www.privacyruleandresearch.nih.gov/>. Accessed July 28, 2003.
 20. Gunn PP, Fremont AM, Bottrell M, et al. The Health Insurance Portability and Accountability Act Privacy Rule: a practical guide for researchers. Med Care 2004;42(4):321-327.
 21. King NM. Defining and describing benefit appropriately in clinical trials. J Law Med Ethics 2000;28(4):332-343.

22. Lidz CW, Appelbaum PS. The therapeutic misconception: problems and solutions. *Med Care* 2002;40(9 Suppl):V55-63.
23. Wendler D, Emanuel EJ, Lie RK. The standard of care debate: can research in developing countries be both ethical and responsive to those countries' health needs? *Am J Public Health* 2004;94(6):923-928.
24. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004;292(13):1593-1601.
25. Woodsong C, Karim QA. A model designed to enhance informed consent: experiences from the HIV prevention trials network. *Am J Public Health* 2005;95(3):412-419.
26. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in international research. Rockville, MD: National Bioethics Advisory Commission, 2001.
27. Kassirer JP, Angell M. The journal's policy on cost-effectiveness analyses. *N Engl J Med* 1994;331(10):669-670.
28. Dingell JD. Shattuck lecture-misconduct in medical research. *N Engl J Med* 1993;328: 1610-1615.
29. Friedman PJ. Advice to individuals involved in misconduct accusations. *Acad Med* 1996; 71(7):716-723.
30. Mello MM, Brennan TA. Due process in investigations of research misconduct. *N Engl J Med* 2003;349(13):1280-

- 1286.
31. Rennie D, Flanagin A. Authorship! authorship! guests, ghosts, grafters, and the two-sided coin. *JAMA* 1994;271:469-471.
 32. Shapiro DW, Wenger NS, Shapiro MS. The contributions of authors to multiauthored biomedical research papers. *JAMA* 1994;271:438-442.
 33. Flanagin A, Carey LA, Fontranarosa PB, et al. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA* 1998;280:222-224.
 34. Lundberg GD, Glass RM. What does authorship mean in a peer-reviewed medical journal? *JAMA* 1996;276:75.
 35. Rennie D, Yank V, Emanuel L. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable. *JAMA* 1997;278:579-585.
 36. Browner WS. Publishing and presenting clinical research. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
 37. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289(4):454-465.
 38. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993;329:573-576.
 39. DeAngelis CA. Conflict of interest and the public trust. *JAMA* 2000;284:2237-2238.
 40. Hillman AL, Eisenberg JM, Pauly MV, et al. Avoiding bias in

- the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 1991;324(19):1362-1365.
41. Rennie D, Flanagin A. Conflicts of interest in the publication of science. *JAMA* 1991; 266:266-267.
 42. Angell M, Kassirer JP. Editorials and conflicts of interest. *N Engl J Med* 1996;335(14): 1055-1056.
 43. Healy B, Campeau L, Gray R, et al. Conflict-of-interest guidelines for a multicenter clinical trial of treatment after coronary-artery bypass-graft surgery. *N Engl J Med* 1989; 320(14):949-951.
 44. Topol EJ, Armstrong P, Van de Werf F, et al. Confronting the issues of patient safety and investigator conflict of interest in an international trial of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1123-1128.
 45. Association of American Medical Colleges. Protecting subjects, preserving trust, promoting progress-policy and guidelines for the oversight of individual financial interests in human subjects research. Washington, DC: Association of American Medical Colleges, 2001.
 46. Lilford RJ. Ethics of clinical trials from a bayesian and decision analytic perspective: whose equipoise is it anyway? *BMJ* 2003;326(7396):980-981.
 47. Slutsky AS, Lavery JV. Data safety and monitoring boards. *N Engl J Med* 2004;350(11): 1143-1147.

48. National Bioethics Advisory Commission. Research on human stored biologic materials. Rockville, MD: National Bioethics Advisory Commission, 1999.
49. Dickert N, Grady C. What's the price of a research subject? Approaches to payment for research participation. N Engl J Med 1999;341:198-203.



Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL, dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, lulus; pendidikan S1 Kedokteran Umum tahun 1993, S2 Magister Ilmu Biomedik UNDIP tahun 2002, PPDS1 Ilmu Kesehatan

THT-KL tahun 2009, dan Program Doktor Ilmu Kedokteran UGM tahun 2014. Saat ini sebagai lektor kepala yang mengajar mata kuliah patologi anatomi, metodologi penelitian, patobiologi, Ilmu Kesehatan THT-KL di Program S1 Kedokteran Umum FK UNDIP dan FKIK Universitas Bengkulu, Program Magister Ilmu Biomedik UNDIP.

Beberapa buku yang ditulis dan diterjemahkan, yaitu;

Buku Terjemahan; Atlas Saku & Teks Anatomi Manusia Berdasarkan Nomenklatur Internasional/Feneis (Hipokrates,1997), Penuntun Belajar Obstetri Williams/Thomas M. Julian (EGC, 1998), Buku Ajar Anatomi & Fisiologi Edisi 3/Valerie C. Scanlon, Tina Sanders (EGC, 2006), Buku Ajar Anatomi & Fisiologi: Kumpulan Soal Edisi 3/Valerie C. Scanlon, Tina Sanders (EGC, 2006), Buku Ajar Patologi Robbins/Editor, Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins (EGC, 2007), Kemampuan Praktis Esensial dalam OSCE di Bidang Kedokteran/David McCluskey (EGC, 2008).

Buku Referensi Kuliah/Buku Ajar; Modul Nyeri Dada Aspek Patologi Anatomik (2001), Catatan Kuliah Kardiovaskuler (2001), Patologi Kardiovaskuler Dalam: Infark Miokard Akut, Belajar Bertolak dari Masalah, cetakan I (2001), Patologi Hati dan Saluran Empedu Ekstra Hepatik, cetakan I (2001), Patologi Rongga Mulut & Traktus Gastrointestinalis, Catatan Kuliah Bertolak Dari Masalah, cetakan I (2003), Hukum Kedokteran, Penanggulangan Konflik & Perlindungan Hukum bagi Dokter, cetakan I (2004), Etik, Hukum Kesehatan & Kedokteran (Sudut Pandang Praktikus), cetakan I (2004), Catatan Kuliah Patologi Ginekologi (2005), Catatan Kuliah Patologi Mammae, cetakan I (2007), Karsinoma Nasofaring: Insidensi, Faktor Risiko, Karsinogenesis dan Diagnosis Dini (2014), Panduan Praktikum Patologi Anatomi, cetakan I (2017), Mindfulness and Pain Relieve (Procedure for Nasopharyngeal Cancer Patients) (2019), Buku Tutorial : Pemasangan Alat Peredam Bising Suara Kereta Api dengan EGG-TRAY (2019). Patobiologi Umum Bagian Kesatu (2020).



men**DESAIN** PENELITIAN KLINIS

Buku ini membahas tentang bagaimana cara mendesain penelitian klinis dalam berbagai bentuk, misalnya; riset translasional, uji klinis, penelitian yang berorientasi pada pasien, studi epidemiologi, riset tentang ilmu perilaku (*behavioral*) serta layanan kesehatan. Di dalamnya, terdapat prinsip-prinsip dasar dan syarat epidemiologi dalam praktek, dengan menekankan pada pendekatan sistematis yang masuk akal terhadap berbagai aspek yang akan diteliti.

Studi observasional yang mencakup; desain '*case-crossover*', pemakaian skor kecenderungan (*propensity scores*), variabel-variabel instrumental dan randomisasi Mendelian untuk mengontrol perancu (*confounder*).

Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Semarang

2020

