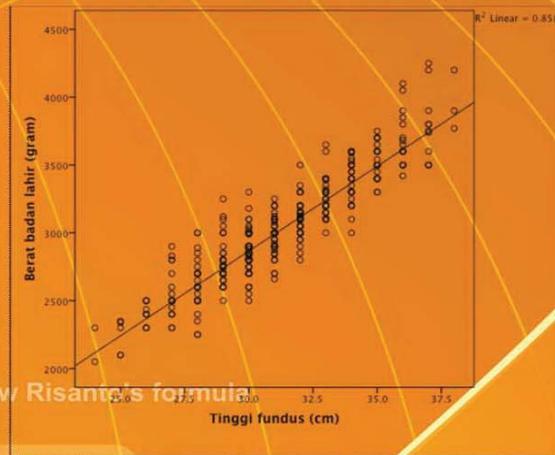


Estimated birth weight based on the new Risanto's formula



$$EBW \text{ (gram)} = 125 \times FH \text{ (cm)} - 880$$

FH (cm)	EBW (gram)	FH (cm)	EBW (gram)
25.0	2245.0	33.0	3245.0
25.5	2307.5	33.5	3307.5
26.0	2370.0	34.0	3370.0
26.5	2432.5	34.5	3432.5
27.0	2495.0	35.0	3495.0
27.5	2557.5		
28.0	2620.0		
28.5	2682.5		
29.0	2745.0		
29.5	2807.5		
30.0	2870.0		
30.5	2932.5		
31.0	2995.0		
31.5	3057.5		
32.0	3120.0		
32.5	3182.5		
		38.0	3870.0
		38.5	3932.5
		39.0	3995.0
		39.5	4057.5
		40.0	4120.0
		40.5	

H. Risanto Siswosudarmo
PENDEKATAN PRAKTIS
PENELITIAN EPIDEMIOLOGI KLINIS
DAN APLIKASI SPSS UNTUK
ANALISIS STATISTIKA



Bagian Obstetrika dan Ginekologi
 Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
 Yogyakarta

Sumber: Siswosudarmo R, 2014.

RISANTO SISWOSUDARMO

**PENDEKATAN PRAKTIS
PENELITIAN EPIDEMIOLOGI KLINIS
DAN APLIKASI SPSS UNTUK
ANALISIS STATISTIKA**



Departemen Obstetrika dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran UGM-RS Sardjito
Yogyakarta

PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah menyampaikan niat kami untuk menulis buku kecil ini. Buku ini merupakan kumpulan kuliah yang pernah kami berikan selama mengajar dengan materi **Penelitian Epidemiologi Klinis dan Biostatistika** di tingkat Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 (PPDS-1) sampai PPDS Konsultan (PPDS-2) sejak tahun 2005 sampai sekarang (2015).

Kami menyadari bahwa salah satu kesulitan besar bagi para peserta didik dalam menyelesaikan tugas akhir adalah merancang, melakukan, menganalisis data sebuah penelitian, termasuk memilih jenis statistika yang tepat, sampai menulis laporan hasil penelitian. Buku tentang “Panduan Membuat Proposal Penelitian dan Menulis Tesis” telah kami terbitkan sebelum ini. Isi buku ini kami fokuskan pada jenis-jenis rancangan penelitian dan analisis statistika yang paling sering dilakukan dengan contoh-contoh konkret dari penelitian para residen dan mahasiswa S1 FK UGM. Kami berikan juga contoh-contoh penggunaan SPSS sebagai salah satu program pengolah data dan perhitungan statistika.

Pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para guru kami terutama Prof. Dr. H. Mohammad Hakimi, Ph.D., SpOG(K) dan Prof. Dr. H. Moch. Anwar, M.Med.Sc, SpOG(K) yang telah banyak mengajari kami sejak tahun 1984 sampai sekarang. Terima kasih juga kami sampaikan kepada teman sejawat kami, Dr. Ova Emilia, M.Med.Ed, Ph.D, SpOG(K) yang telah menginspirasi kami untuk segera menyelesaikan buku ini. Untuk anakku tersayang Esti Utami, Bapak ucapkan terima kasih atas *editing* dan *layouting* naskah ini.

Kami menyadari buku kecil ini masih jauh dari lengkap dan masih banyak kekurangan di sana-sini. Seandainya pembaca menemukan kesalahan dan kekurangan baik dari substansi maupun bahasa yang kami pakai, kami siap menerima kritik dan saran perbaikan. Semoga buku ini bermanfaat terutama untuk para mahasiswa dan residen Fakultas Kedokteran yang akan membuat, tengah meneliti, atau dalam tahap akhir penyelesaian tesisnya. Amiin ya robbal alamiin.

Yogyakarta, Januari 2015

H. Risanto Siswosudarmo

DAFTAR ISI

Pengantar	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Tabel.....	v
Daftar Gambar.....	vii
Bab I. Penelitian Epidemiologi.....	7
Pendahuluan	7
Tujuan Penelitian Epidemiologi Klinis	4
Jenis Penelitian Epidemiologi Klinis	4
Desain (Bentuk Rancangan) Penelitian Epidemiologis	5
Studi Deskriptif	5
Studi Potong Lintang (<i>Cross Sectional Study</i>)	7
Studi Kasus Kontrol (<i>Case Control Study</i>)	9
Studi Kohort.....	13
Uji Klinis Secara Random.....	17
Bab II. Analisis Statistika	24
Pendahuluan	24
Jenis Data	24
Data Diskrit (Kualitatif, Kategorikal).....	24
Data Kontinyu.....	27
Membuat Variabel Baru.....	32
Mengubah Data Kontinyu Menjadi Data Diskrit.....	32
Membuat Variabel Baru.....	33
Jenis Statistika	33
Statistika Deskriptif	33
Statistika Inferensial	36
Analisis Hasil Dalam Sebuah Uji Klinis	36
Langkah-Langkah Melakukan Analisis Hasil Penelitian	38
Statistika Untuk Uji Kemaknaan	39
Langkah-Langkah Melakukan Analisis Data	40
Langkah Pertama, Analisis Univariat	40
Langkah Kedua, Melihat Komparabilitas Antara Kelompok	41
Langkah Ketiga, Membandingkan Hasil Penelitian	43
Bab III. Uji Hipotesis	45
Membandingkan Dua Proporsi.....	45
<i>Chi-Square Test</i>	45

Risiko Relatif	49
<i>Confidence Interval (CI)</i>	50
<i>Number Needed To Treat</i> dan <i>Number Needed To Harm</i>	52
<i>Odds Ratio (OR)</i>	53
Mengolah Data Dengan SPSS.....	54
Uji Hipotesis Untuk Data Kontinyu	57
Pendahuluan	57
<i>Independent Sample T-Test (Two Sample T-Test)</i>	58
<i>Paired Sample T-Test</i>	65
<i>Mann-Whitney U Test (Wilcoxon Rank Test)</i>	70
Bab IV. Analisis Regresi Logistik.....	77
Pendahuluan	77
Menghitung Probabilitas.....	81
Bab V. Analisis Regresi Linear.....	85
Pendahuluan	85
Analisis Regresi Linear Sederhana	85
Analisis Regesi Linear Ganda	94
Bab VI. Analisis Ketahanan Hidup (<i>Life Table</i> atau <i>Survival Analysis</i>).....	102
Pendahuluan	102
Statistika Pada <i>Life Table Analysis</i>	107
Bab VII. Analisis Stratifikasi.....	115
Pendahuluan	115
Analisis Stratifikasi Mantel-Haenszel	116
<i>Risk Difference</i>	119
Modifikasi Efek (<i>Effect Modification</i>).	122
Ringkasan	124
Kepustakaan	125
Index.....	127

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kadar gula darah berdasarkan IMT	8
Tabel 2. Pengaruh kadar E_2 terhadap Densitas Massa Tulang (DMT)	8
Tabel 3. Hubungan antara DES dengan kejadian kanker vagina	11
Tabel 4. Hubungan antara ruptur uterus dengan pemakaian misoprostol	12
Tabel 5. Rate of wound infection in field vs. hospital based tubal sterilization	16
Tabel 6. Rate of pelvic infection in field vs. hospital based tubal sterilization	16
Tabel 7. Pengaruh terbutalin terhadap partus prematurus iminens	21
Tabel 8. Angka ekspulsi berdasarkan cara pemasangan	23
Tabel 9. Perbandingan kejadian infeksi berdasarkan cara pemasangan.....	23
Tabel 10. Distribusi frekuensi berdasarkan tingkat kesejahteraan	26
Tabel 11. Daftar berat lahir berdasarkan urutan naik (<i>ascending</i>)	28
Tabel 12. Statistika deskriptif 655 berat bayi lahir.....	28
Tabel 13. Distribusi frekuensi berdasarkan berat lahir	29
Tabel 14. Statistika deskriptif, data distribusi normal	30
Tabel 15. <i>Test of normality</i> , data distribusi normal.....	30
Tabel 16. Statistika deskriptif, data dengan distribusi tidak normal.....	31
Tabel 17. <i>Test of normality</i> , data distribusi tidak normal	31
Tabel 18. Distribusi AKI DIY Tahun 2013 berdasarkan Kabupaten	34
Tabel 19. Age of the women	40
Tabel 20. Number of living children.....	40
Tabel 21. Duration of insertion in minute.....	40
Tabel 22. Komparabilitas antar kelompok penelitian.....	42
Tabel 23. Pengaruh keterlambatan rujukan terhadap kejadian <i>near-miss</i>	43
Tabel 24. Pengaruh pemberian asam traneksamat terhadap jumlah perdarahan	44
Tabel 25. Kejadian abortus pada kelompok perlakuan dan kontrol	46
Tabel 26. Contoh sebuah <i>dummy table</i> untuk perhitungan <i>chi square</i>	47
Tabel 27. Kejadian abortus pada kelompok perlakuan dan kontrol	49
Tabel 28. Sebuah <i>dummy table</i> (tabel kontingensi kosong)	50
Tabel 29. Kejadian abortus pada kelompok perlakuan dan kontrol	53
Tabel 30. Tabel odds ratio (OR).....	54
Tabel 31. Pengaruh pemberian asam traneksamat terhadap jumlah perdarahan	59
Tabel 32. Konversi nilai t ke dalam tabel P	61
Tabel 33. Group statistic	64
Tabel 34. <i>Independent sample t-test</i>	64
Tabel 35. Pengaruh steroid terhadap angka trombosit janin setelah lahir	71
Tabel 36. Pengaruh variabel utama dan variabel luar lain terhadap kematian pasien.....	79
Tabel 37. Hasil analisis regresi logistik pada semua variabel	80

Tabel 38. Hasil analisis regresi logistik	81
Tabel 39. Estimated birth weight based on the new Risanto's formula	93
Tabel 40. Cummulative death rate setelah 5 tahun.....	103
Tabel 41. Kaplan Meier estimate.....	103
Tabel 42. Tingkat kecelakaan berdasarkan tipe mobil	116
Tabel 43. Analisis stratifikasi berdasarkan kelompok umur <i>driver</i>	117
Tabel 44. <i>Dummy table</i> stratifikasi	120
Tabel 45. Contoh tabel untuk analisis MH secara manual	121
Tabel 46. Pengaruh vaksinasi terhadap kejadian sakit tanpa stratifikasi	122
Tabel 47. Pengaruh vaksinasi terhadap kejadian sakit dengan stratifikasi	122

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema rancangan penelitian potong lintang	7
Gambar 2. Skema rancangan <i>case control</i>	10
Gambar 3. Skema rancangan studi kohort prospektif (<i>concurrent cohort</i>).....	14
Gambar 4. Skema rancangan studi kohort historikal (retrospektif)	15
Gambar 5. Skema uji klinis secara random.....	20
Gambar 6. Contoh bentuk diagram batang	26
Gambar 7. Contoh bentuk diagram serabi (<i>pie</i>)	27
Gambar 8. Distribusi normal, bentuk genta	30
Gambar 9. Distribusi tidak normal	31
Gambar 10. Penyebab kematian ibu di DIY tahun 2013.....	34
Gambar 11. Trend AKI DIY dari tahun 2005 s.d 2013	35
Gambar 12. Trend AKI Indonesia dari tahun ke tahun.....	35
Gambar 13. Analisis deskriptif 655 berat bayi lahir	36
Gambar 14. Kerangka konsep	37
Gambar 15. <i>Scatter plot</i> hubungan tinggi fundus uteri dengan berat bayi lahir	89
Gambar 16. Scatter plot berat badan lahir dan tinggi fundus.....	92
Gambar 17. Survival plot.....	104
Gambar 18. Saat subyek masuk ke dalam penelitian dan saat terjadinya event.....	105
Gambar 19. Semua subjek ditarik ke waktu nol.....	106
Gambar 20. Kurva ketahanan hidup (<i>survival curve</i>) seluruh kasus.....	109
Gambar 21. Kurva ketahanan hidup berdasarkan kelompok perlakuan	111
Gambar 22. <i>Survival function</i> untuk stadium IIA	113
Gambar 23. <i>Survival function</i> untuk stadium IB	114
Gambar 24. Hubungan antara tipe mobil, kecelakaan, dan umur pengendara.....	118

BAB I. PENELITIAN EPIDEMIOLOGI

PENDAHULUAN

Epidemiologi adalah cabang ilmu yang mempelajari distribusi dan penyebab suatu penyakit yang ada dalam suatu masyarakat atau populasi. Epidemiologi klinis adalah suatu pendekatan secara epidemiologi untuk melakukan dan menganalisis suatu observasi atau kejadian dalam bidang kesehatan. Kejadian utama yang paling menarik untuk diperhatikan adalah penyakit dan apa yang menjadi penyebab penyakit tersebut. Dengan demikian tujuan dasar epidemiologi klinis adalah untuk

mengembangkan cara observasi dan analisis klinis sehingga diperoleh suatu kesimpulan yang benar dan terpercaya.

Uji klinis adalah salah satu bentuk penelitian epidemiologi klinis yang secara khusus meneliti suatu intervensi baik yang berupa suatu tindakan (misal jenis operasi A dibandingkan dengan jenis operasi B) maupun pengobatan (obat A dibandingkan dengan obat B). Uji klinis merupakan bagian yang sangat penting dalam bidang pengembangan obat terutama dalam pengujian obat-obat baru. Dalam arti khusus yang dimaksud uji klinis adalah uji klinis fase III atau lebih dikenal sebagai *Randomized Clinical Trial* atau *Randomized Controlled Trial* (RCT). Dalam bahasa Indonesia kami menggunakan istilah Uji Klinis secara Random atau UKR.

Permasalahan dalam praktek kedokteran yang memerlukan pendekatan epidemiologi klinis dapat disusun sebagai berikut:

1. Normal – Sakit. Apakah definisi normal dan sakit? Apakah seseorang dalam kondisi sehat atau sakit?
2. Diagnosis. Seberapa jauh akurasi cara (tes) diagnostik untuk menentukan adanya penyakit?
3. Frekuensi. Seberapa sering suatu penyakit berjangkit dalam populasi?
4. Risiko. Faktor risiko apakah yang memungkinkan meningkatnya kejadian suatu penyakit?
5. Prognosis. Akibat apa yang mungkin terjadi karena menderita suatu penyakit?
6. Pengobatan. Bagaimana suatu cara pengobatan atau sebuah obat dapat mengubah perjalanan suatu penyakit?
7. Penyebab. Keadaan apa yang menjadikan timbulnya suatu penyakit? Bagaimana patogenesis suatu penyakit?

Pengertian penyakit (sakit dalam arti luas) meliputi keadaan sebagai berikut:

1. **Death:** kematian.
2. **Disease:** gabungan dari tanda dan gejala yang terlihat secara fisik dan hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan adanya gangguan.
3. **Disability:** suatu gangguan fungsional yang mengakibatkan adanya ketidakmampuan seseorang untuk hidup normal sehari-hari ataupun dalam pekerjaan.
4. **Discomfort:** perasaan yang tidak enak seperti sakit pusing mual, kabur, lelah, dan sebagainya.

5. **Dissatisfaction:** gangguan emosi dan mental seperti takut, cemas, marah, depresi, sedih dan lain-lain.

Berbeda dengan klinisi maka ahli epidemiologi mempelajari suatu penyakit dalam sebuah kelompok orang yang disebut populasi. Sebaliknya klinisi adalah mereka yang memandang penyakit hanya secara individual yaitu kepada seorang pasien saja. Para ahli epidemiologi merekam kejadian yang ada dalam kelompok apakah mereka sakit apa tidak atau memerlukan perawatan apa tidak. Pada umumnya mereka tidak mengumpulkan sendiri datanya dan juga tidak langsung bertemu dengan populasi yang sedang mereka pelajari. Karena epidemiologi bekerja dengan sebuah kelompok yang masing-masing mempunyai sifat yang berbeda, maka suatu ketidakpastian dapat terjadi. Persoalannya sekarang adalah bagaimana menangani ketidakpastian itu, termasuk variabel yang tidak diinginkan. Dalam hal ini, ahli epidemiologi banyak menggunakan perhitungan biostatistika untuk menghitung probabilitas dan besarnya pengaruh kebetulan yang mungkin terjadi dalam sebuah observasi.

Karena dalam penelitian epidemiologis tidak mungkin seluruh populasi bisa diteliti, maka diambil batasan tertentu. Dari populasi yang masih sangat umum, diambil batasan tertentu yang antara lain adalah kriteria kelayakan (*eligibility criteria*) sehingga menghasilkan populasi penelitian, yakni subyek yang telah layak (***eligible subject***). Subyek yang layak diteliti masih dibatasi lagi oleh besar sampel (*sample size*) menjadi sebuah sampel penelitian. Di sampel penelitian inilah seorang peneliti melakukan penelitian.

TUJUAN PENELITIAN EPIDEMIOLOGI KLINIS

1. Menggambarkan status kesehatan dalam suatu populasi.
2. Memperkirakan besarnya kejadian suatu masalah kesehatan (penyakit) yang umumnya digambarkan dalam angka insidensi, prevalensi atau *rate*.
3. Menentukan hubungan suatu penyakit dengan faktor risikonya, yang sering digambarkan dalam bentuk risiko relatif atau *odds ratio*.
4. Mencari ada tidaknya hubungan timbal balik antara dua gejala atau variabel. Biasanya dinyatakan dengan koefisien korelasi.
5. Menentukan besarnya keberhasilan suatu intervensi tertentu terhadap satu masalah kesehatan, atau membandingkan cara intervensi baru dengan cara lama; misalnya berapa angka kesembuhan sebuah obat baru dibandingkan dengan obat *standard* yang sudah ada. Hasilnya sering dinyatakan dengan risiko relatif, *number needed to treat* dan lain-lain.

JENIS PENELITIAN EPIDEMIOLOGI KLINIS

Pada dasarnya ada dua jenis penelitian epidemiologi klinis, yaitu:

1. Penelitian **observasional**, yaitu suatu penelitian di mana peneliti hanya mengobservasi saja kejadian yang sudah ada dalam sebuah populasi dan sama sekali tidak melakukan intervensi apa-apa.
2. Penelitian **eksperimental**, yaitu suatu penelitian di mana peneliti dengan sengaja melakukan satu intervensi terhadap subyek penelitian dengan maksud untuk melihat pengaruhnya (baik yang bersifat positif maupun negatif). Jenis penelitian inilah yang lazim disebut sebagai uji klinis (*clinical trial*). Ada beberapa tingkat uji klinis, mulai dari uji klinis fase I sampai fase IV. Uji klinis untuk membandingkan suatu pengobatan baru atau obat baru dibandingkan dengan standar lazim disebut sebagai *Randomized Controlled Trial* (RCT) atau Uji Klinis secara Random (UKR). Kadang-kadang sebuah uji klinis tidak bisa dilakukan dengan cara random, dan ini disebut *non-randomized clinical trial* atau *quasi experimental design*.

DESAIN (BENTUK RANCANGAN) PENELITIAN EPIDEMIOLOGIS

Desain studi dalam epidemiologi sangat penting karena:

1. Tidak ada studi yang sempurna tetapi selalu terdapat keterbatasan. Riset epidemiologi sendiri bersifat empiris tergantung pada cara observasi dan pengumpulan data yang sistematis.
2. Karakter psikobiologis setiap individu yang ada dalam kelompok tidak selalu sama, bahkan cenderung bervariasi.
3. Kesalahan dalam tahap desain sukar diperbaiki dalam tahap berikutnya. Kesalahan ini umum disebut sebagai bias seleksi (*selection bias*), bias pengukuran (*measurement bias*) dan bias pengganggu (*confounding bias*).

Macam-macam desain penelitian epidemiologi berdasarkan kekuatannya dalam menentukan hubungan sebab akibat dan efek suatu pemaparan (**exposure, treatment**) dapat disusun dari yang paling lemah ke yang paling kuat sebagai berikut:

1. Studi deskriptif.
2. Studi potong lintang.
3. Studi kasus control.
4. Studi kohort.
5. Uji Klinis secara Random (UKR). Istilah yang lebih populer adalah *Randomized Clinical Trial* atau *Randomized Controlled Trial* (RCT).

STUDI DESKRIPTIF

Studi ini menggambarkan karakteristik suatu populasi pada saat ini atau masa lampau dengan luaran (*outcome*) atau paparan (*exposure*) tertentu.

1. Studi ini lebih tepat untuk mencari insidensi atau prevalensi suatu penyakit tertentu. Hanya mempelajari satu kelompok, tidak ada kelompok pembandingan (kontrol).
2. Tidak dapat menarik kesimpulan ada tidaknya hubungan antara satu dengan lain variabel karena memang hanya ada satu variabel saja.
3. Ini adalah suatu studi penjajakan (**fishing study**) yang dapat memberikan **informasi** kemungkinan adanya hubungan antara **exposure** dengan **outcome** yang perlu dibuktikan dengan desain dan analisis berikutnya.

4. Hasil yang diperoleh biasanya berupa statistika deskriptif seperti: insidensi, prevalensi, distribusi frekuensi, *mean*, standar deviasi, *median*, *mode*, minimum, maksimum, dll.

Contoh:

Kita ingin mengetahui karakteristik bayi yang mati dalam periode perinatal di RS Sardjito selama lima tahun dari 2000 sampai 2014. Untuk itu semua bayi yang mati dicatat. Dicatat pula berapa jumlah seluruh persalinan yang ada pada periode waktu tersebut. Ambillah contoh bahwa terdapat 115 bayi yang mati dari 6540 kelahiran hidup, maka hasil yang dapat diperoleh kira-kira sebagai berikut:

1. Angka kematian neonatalnya adalah 17,8/1000 persalinan selama 5 tahun
2. Distribusi berdasarkan berat lahir:

1000 – 1499 gram	1,6%
1500 – 1999 gram	3,2%
2000 – 2499 gram	5,2%
2500 – 2999 gram	36,7%
3000 – 3499 gram	50,2%
3500 gram keatas	3,1%
3. Selanjutnya dapat dilihat apakah ada **trend** penurunan atau bahkan kenaikan setiap tahunnya dari 2010-2014.
4. Variabel lain yang dapat dilihat antara lain adalah distribusi berdasarkan umur ibu, paritas, kadar hemoglobin, status sosial ekonomi, perawatan antenatal, dan lain-lain. Perhatikan bahwa disini analisis statistik yang digunakan adalah statistika deskriptif, bukan analitik.

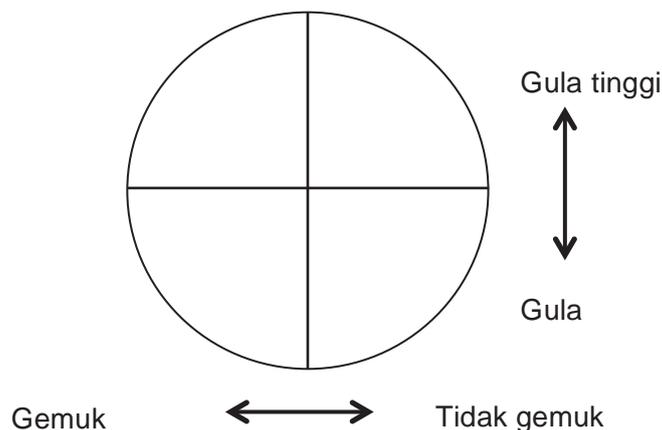
Kesalahan yang sering terjadi adalah melakukan uji inferensial padahal datanya deskriptif. Misalnya pada contoh di atas orang mencoba melihat apakah ada asosiasi antara kematian neonatal dengan paritas, jenis kelahiran, dan sebagainya. Mencari hubungan seperti ini tidak boleh dilakukan karena kita tidak mengambil populasi yang tidak mati yang berfungsi sebagai kontrol. Untuk menjawab pertanyaan tersebut dibutuhkan desain yang lebih tinggi, yakni studi potong lintang.

STUDI POTONG LINTANG (CROSS SECTIONAL STUDY)

Ciri-ciri studi potong lintang adalah sebagai berikut:

1. Studi ini berusaha mencari hubungan apakah satu variabel berhubungan dengan variabel yang lain tetapi bukanlah sebab-akibat (*causal-effect*).
2. Antara **exposure** dengan **outcome** tidak terdapat hubungan waktu, artinya *exposure* dan *outcome* terjadi atau diamati dalam waktu yang sama. Kadang kadang sulit membedakan yang mana *exposure* mana yang *outcome*.
3. Telah menggunakan kelompok kontrol sebagai pembanding.
4. Dapat menggunakan analisis statistika inferensial untuk membedakan atau membandingkan dua kelompok.

SKEMA RANCANGAN POTONG LINTANG (CROSS SECTIONAL)



Gambar 1. Skema rancangan penelitian potong lintang

Contoh 1:

Orang berasumsi bahwa ada hubungan antara kegemukan dengan diabetes mellitus. Untuk melihat ada tidaknya hubungan (bukan untuk membuktikan bahwa kegemukan menyebabkan diabetes) dilakukan studi potong lintang. Kita mengambil secara random 50 orang dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 25,0$ (gemuk) dan kelompok orang dengan IMT < 25 (tidak gemuk). Kedua kelompok kita ambil kadar gula darah puasa. Kecenderungan diabetes ditentukan berdasar kadar gula > 120 mg/dL. Hasilnya adalah sebagai berikut:

Dari 50 orang yang gemuk, 10 menunjukkan kecenderungan kadar gula tinggi sementara dari kelompok orang tidak gemuk 6 orang menunjukkan kadar gula tinggi.

Dengan menggunakan tabel 2 X 2, maka hasilnya sebagai berikut:

Tabel 1. Kadar gula darah berdasarkan IMT

	Gula darah		Persen tinggi	RR (95% CI)	Nilai P
	Tinggi	Rendah			
Gemuk	10	40	20.0	1.67 (0.32-8.79)	0.09
Tidak gemuk	6	44	12.0	1	

Dengan P 0.09 maka dikatakan tidak ada hubungan antara kegemukan dengan tinggi rendahnya kadar gula darah. Perhatikan pula bahwa **tidak ada hubungan waktu** antara gemuk dan tidak gemuk dengan tinggi rendahnya kadar gula darah. Artinya pada saat seseorang terbagi dalam kelompok gemuk atau tidak gemuk maka kadar gulanya sudah ada dalam darah mereka, hanya belum diperiksa.

Contoh 2.

Seorang residen ingin melihat seberapa besar pengaruh kadar estrogen (E_2) terhadap densitas massa tulang (DMT). Dia melakukan penelitian dengan mengambil sampel perempuan yang berumur antara 45 sampai 90 tahun. Kadar E_2 diperiksa di Laboratorium Biomolekular FK UGM, dan DMT diperiksa pada vertebra lumbal (VL) 4 dan 5 menggunakan metode *dual energy X rays absorpsiometri* (DEXA) di Bagian Radiologi RS Sardjito. Berdasar hasil penelitian, ditentukan batas E_2 berada pada <10 pg/dL dan ≥ 10 pg/dL (yakni pada *percentile* 10). DMT adalah data kontinyu, tetapi untuk kepentingan analisis ini, DMT diubah menjadi data diskrit dengan kategori DMT rendah (osteopenia sampai osteoporosis) dan DMT tinggi (tidak mengalami osteopenia ataupun osteoporosis). DMT disebut rendah bila *T-score* berada lebih kecil dari minus satu (*T-score* <-1).

Hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Pengaruh kadar E_2 terhadap Densitas Massa Tulang (DMT)

	DMT		Persen Rendah	RR (95% CI)	Nilai P
	Rendah	Tinggi			
E2 rendah	40	8	83.3	1.54 (1,17-2.13)	0.003
E2 tinggi	20	17	54.1	1	

Sumber: Saridewi N, 2013

STUDI KASUS KONTROL (CASE CONTROL STUDY)

Adalah sebuah desain penelitian dengan karakteristik sebagai berikut.

1. Dimulai dengan pengamatan terhadap **outcome** (penyakit, efek) untuk mencari apakah ada hubungan dengan **exposure** tertentu yang mendahuluinya yang lebih dikenal sebagai **faktor risiko**. Kelompok **outcome** inilah yang disebut **kasus**.
2. Menggunakan kelompok kontrol, yaitu kelompok yang tidak mempunyai **outcome** (penyakit atau efek yang sedang diteliti).
3. Studi ini mempelajari hubungan (asosiasi) antara satu efek dengan banyak paparan atau faktor risiko (*single effect and multiple exposures or risk factors*).
4. Studi ini digunakan untuk kasus yang insidensinya relatif jarang (misal 5% atau kurang) atau yang **outcome**-nya memerlukan waktu yang **sangat lama** (misal merokok dengan Ca Paru, *exposure* HPV dengan *carcinoma cervix*, dan lain-lain).
5. Pada studi ini yang dicari adalah **odds ratio (OR)** artinya berapa kali kemungkinan timbulnya penyakit pada kelompok **exposed** dibandingkan dengan kelompok **non-exposed**. *Odds ratio* dipakai karena penelitian dimulai dengan menetapkan *outcome* (efek) lebih dahulu baru mencari faktor risikonya.

Kelebihan:

1. Studi ini cepat karena **outcome** sudah tersedia, tinggal mengumpulkan saja kemudian mencari kontrolnya. Hubungan waktunya adalah ke belakang (sudah lewat).
2. Studi ini juga murah, karena tidak ada perlakuan.
3. Studi ini tidak banyak terkait dengan masalah etika, karena Peneliti tidak melakukan intervensi apapun terhadap subjek penelitian. Kalau hanya menggunakan catatan medis, *informed consent* tidak diperlukan. Tapi jika melakukan tindakan sesuatu pada subyek penelitian (misal mengambil darah, dan lain-lain.) maka *informed consent* tetap harus dibuat.
4. Meskipun demikian, sebelum penelitian ini dikerjakan, peneliti harus mendapat surat keterangan kelayakan etika (*ethical clearance*) dari Panitia Etika setempat karena setiap penelitian dengan menggunakan manusia sebagai subjek harus mendapat surat *ethical clearance*. Setidaknya peneliti

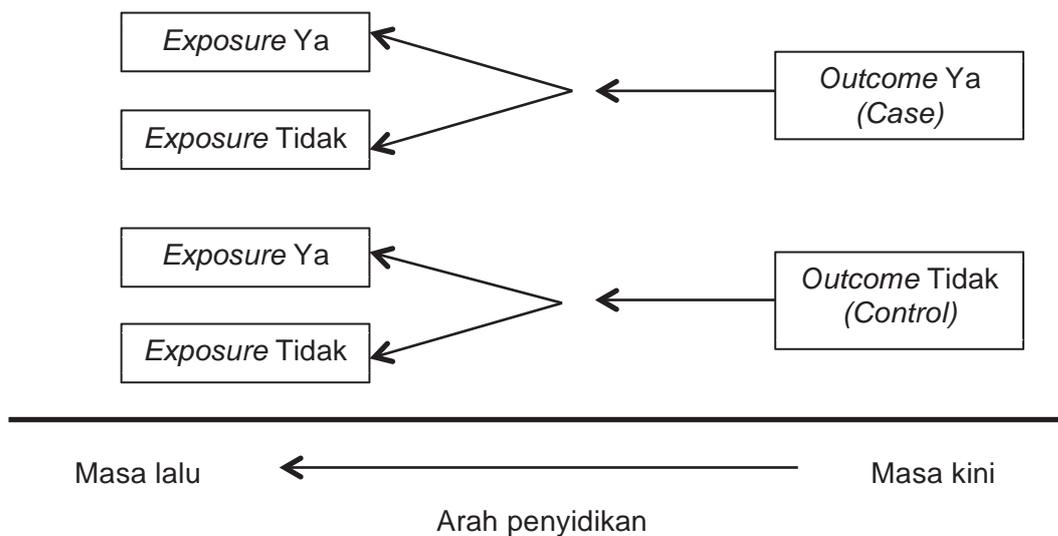
akan melakukan wawancara dengan para subjek penelitian, baik yang merupakan *case* maupun kontrolnya.

5. Sebelum penelitian dikerjakan, ijin penelitian tetap harus diperoleh dari instansi yang berwenang (misal RS, Pemerintah Daerah dan lain-lain).
6. Pada studi ini dari satu *outcome* bisa diperoleh banyak *exposure* (*single outcome, multiple exposures*).

Kekurangan:

1. Kekuatan studi ini kurang (*less powerful*) karena sangat dibatasi oleh kemampuan daya ingat penderita. *Exposure* mungkin telah terjadi beberapa bulan atau tahun yang lalu, sehingga pasien mungkin sudah lupa.
2. Kalau menggunakan catatan medis, maka sering kali catatan medis kita lemah atau tidak lengkap, dengan kata lain penelitian *case control* membutuhkan catatan medis atau registrasi kasus yang sangat baik.
3. *Confounding* sering mengganggu. Hubungan kausal efek kurang jelas karena satu efek bisa berasal dari banyak kausa (*exposure*). *Matching* bisa mengurangi *bias*, tetapi *over matching* bisa menyebabkan faktor risiko yang sebenarnya penting menjadi hilang.
4. Menentukan subyek sebagai kontrol seringkali lebih sulit dibanding menentukan *case*-nya.

SKEMA RANCANGAN CASE CONTROL



Gambar 2. Skema rancangan case control

Contoh 1.

Contoh klasik penelitian **case control** adalah hubungan antara merokok dengan timbulnya kanker paru. Dalam bidang obstetrika dan ginekologi, contoh klasik penelitian **case control** adalah hubungan antara kanker vagina (*clear cell adenocarcinoma of the vagina*) dengan **exposure diethyl stilbestrol** (DES) pada ibu hamil. Pertanyaannya adalah apakah ada hubungan (pengaruh) antara kejadian karsinoma vagina dengan **exposure** (pemakaian) DES pada saat si anak tersebut masih dalam kandungan ibu? Bila ada, seberapa kuat hubungan (pengaruh) tersebut.

Untuk menjawab pertanyaan ini, tidak mungkin dilakukan dengan penelitian prospektif, sebab waktu yang dibutuhkan sangat lama (puluhan tahun), dan secara etika jelas tidak dimungkinkan. Tidak mungkin merandom ibu hamil untuk mendapat DES dan placebo lalu ditunggu hasilnya kira-kira 20-25 tahun kemudian. Karena insidensi **clear cell adenocarcinoma** vagina sangat rendah dan waktu untuk timbulnya penyakit sangat lama, maka satu-satunya desain yang efektif dan efisien adalah studi *case control*.

Jika didapati seorang penderita *carcinoma vagina*, maka segera dicarikan kontrolnya, yakni seorang yang tidak menderita *carcinoma vagina* dengan melakukan *matching* tertentu. Selanjutnya ditanyakan kepada ibunya apakah sewaktu mengandungnya pernah terpapar dengan DES (atau obat lain) atau tidak. Hasil yang diperoleh kira-kira adalah sebagai berikut:

Dari 50 penderita *carcinoma vagina* didapatkan 8% ibu mereka pernah ter**exposed** oleh DES dan 94% tidak. Dari 100 kelompok kontrol (perbandingan satu kasus dua kontrol, yakni orang yang tidak terkena *carcinoma vagina*) hanya 2% yang ibunya pernah mendapat DES.

Perhitungan *odds ratio* nya adalah sebagai berikut:

Tabel 3. Hubungan antara DES dengan kejadian kanker vagina

	Ca Vag (+)	Ca Vag (-)	Prosen	Jumlah
DES (+)	8	2	80	10
DES (-)	42	98	30	140
Jumlah	50	100	4	150

$$OR = \frac{8 \times 98}{2 \times 42} = 9,33 \text{ (95\% CI) } = 2,16 - 40,25$$

Dengan OR 9,33 kali bisa diartikan bahwa kemungkinan seorang anak menderita *carcinoma vagina* yang dilahirkan dari ibu yang terpapar DES sewaktu hami adalah 9,33 kali dibanding kalau ibunya tidak terpapar dengan DES. Dari perhitungan di atas terlihat bahwa pemakaian DES pada ibu hamil menaikkan risiko

adenocarcinoma vagina pada keturunannya secara bermakna, baik secara klinis (OR 9,33) maupun statistika (CI tidak melewati angka satu).

Contoh 2.

Misoprostol adalah sebuah obat untuk mengatasi gastritis atau ulkus ventrikuli, sementara penggunaan dalam obstetrika adalah *off label*. Dalam bidang obstetrika, misoprostol banyak digunakan untuk induksi persalinan, tetapi salah satu efek samping yang membahayakan adalah terjadinya ruptur uterus.

Sebuah pertanyaan penelitian diajukan: apakah penggunaan misoprostol untuk induksi persalinan menaikkan insidensi ruptur uterus?

Mengingat bahwa kejadian ruptur uterus adalah kecil (0,07% dalam populasi), maka desain yang paling tepat adalah *case control*. *Case* adalah kasus ruptur uterus sedang kontrolnya adalah kasus yang tidak mengalami ruptur. Kedua populasi ini ditelusuri ke belakang apakah mereka mendapat *exposure* misoprostol atau tidak.

Hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 4. Hubungan antara ruptur uterus dengan pemakaian misoprostol

Variabel	Ruptur		OR (CI 95%)	P value
	Ya	Tidak		
Misoprostol Ya	12	42	1, 09 (0,52-2,26)	0,80
Misoprostol Tidak	41	157		

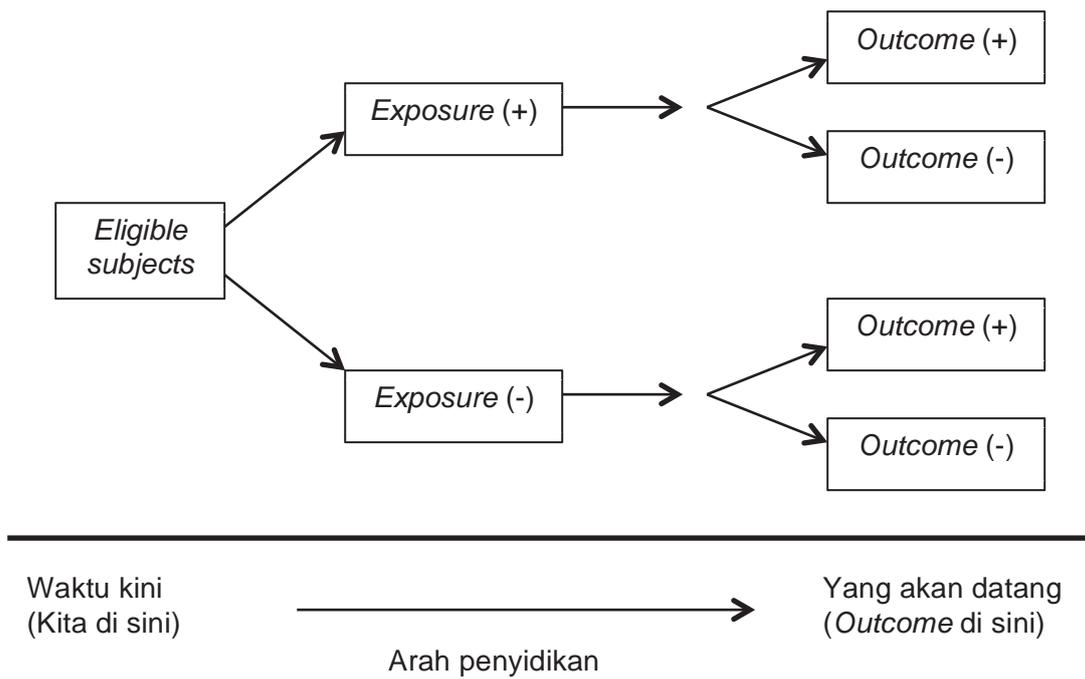
Sumber: Anggraini K, Siswosudarmo R, 2014

STUDI KOHORT

Ciri-ciri studi kohort adalah sebagai berikut.

1. Adalah studi yang dimulai dengan paparan tertentu (**exposure**) untuk melihat adanya hasil atau akibat (**outcome, result, effect**) setelah periode waktu tertentu.
2. Bedanya dengan **case control** ialah pada **case control** studi dimulai dari **outcome** kemudian baru dicari ada tidaknya **exposure**.
3. Pada studi kohort satu **exposure** menghasilkan beberapa **outcome** (*single exposure multiple outcomes*) sedang pada *case control* satu *outcome* bisa menghasilkan beberapa *exposure* (*single outcome multiple exposures*).
4. Pada desain ini (kohort) ada dua kelompok yang diamati yaitu kelompok yang terkena paparan (*exposed*) dengan kelompok yang tidak terkena paparan (*unexposed*) yang berfungsi sebagai kontrol.
5. Pemisahan antara kelompok terpapar (*exposed*) dengan kelompok kontrol telah terjadi dengan sendirinya (alamiah), artinya peneliti sama sekali tidak melakukan intervensi dalam pembagian kelompok.
6. Pada kohort, peneliti tidak melakukan intervensi terhadap subyek penelitian, artinya *exposure* memang terjadi dengan sendirinya. Peneliti hanya melakukan observasi terhadap *exposure* yang telah ada.
7. Berbeda dengan UKR (RCT), maka pada UKR peneliti secara aktif melakukan randomisasi yakni mengelompokkan subyek penelitian ke dalam kelompok terpapar (perlakuan A) dan kelompok kontrol (perlakuan B). Pada UKR pemaparan sering disebut sebagai perlakuan (*treatment*).
8. Hasil yang dicari adalah risiko relatif, artinya berapa kali kemungkinan timbulnya *outcome* pada kelompok terpapar (*exposed*) dibandingkan dengan kelompok *unexposed*.
9. Dibandingkan dengan studi *case control* maka studi kohort lebih banyak memakan waktu (lebih lama) dan lebih mahal.
10. Dilihat dari kekuatan penelitian maka studi kohort lebih kuat dibanding studi *case control*.

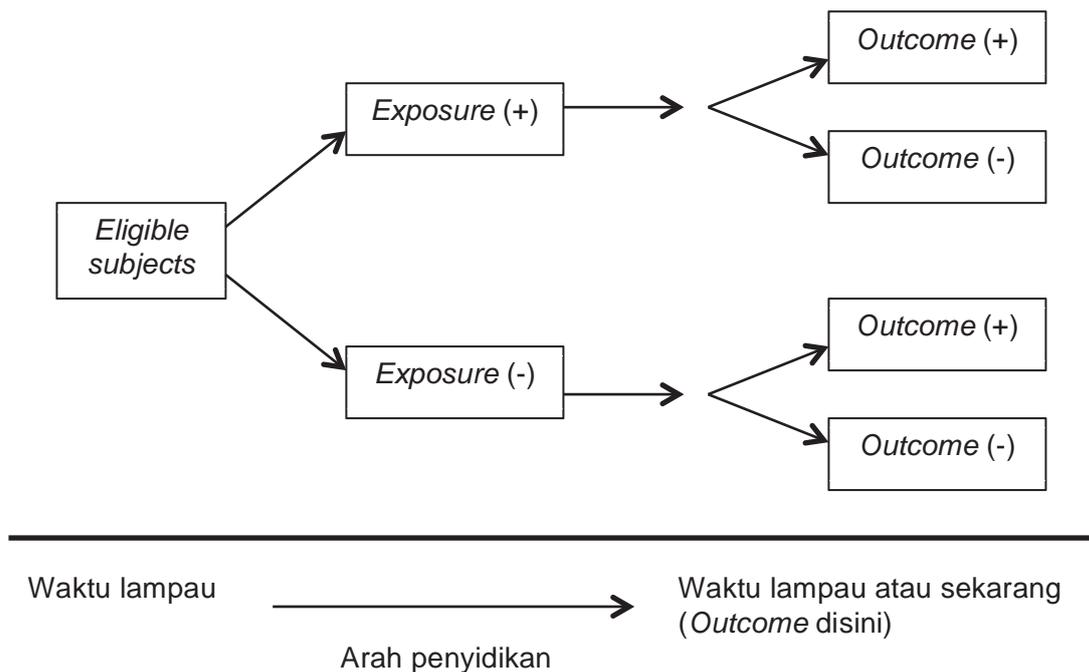
SKEMA RANCANGAN STUDI KOHORT PROSPEKTIF



Gambar 3. Skema rancangan studi kohort prospektif (*concurrent cohort*)

Rancangan kohort bisa juga bersifat retrospektif (*non-concurrent cohort*, *historical cohort*) kalau kejadian ada di masa lalu. Yang penting pada studi kohort, *exposure* mendahului *outcome*.

SKEMA RANCANGAN STUDI KOHORT HISTORIKAL (RETROSPEKTIF)



Gambar 4. Skema rancangan studi kohort historikal (retrospektif)

Contoh studi kohort (prospektif):

Apakah sterilisasi yang dikerjakan di lapangan (Puskesmas) sama aman dengan yang dikerjakan di rumah sakit? Pertanyaan ini muncul karena Bagian Obgin FK UGM – RS Sardjito begitu banyak melakukan sterilisasi tubektomi mobil di lapangan, dalam usaha mendekatkan pelayanan kepada akseptor. Masalah yang timbul, apakah kualitas pelayanan juga memenuhi standard jaminan mutu (*quality assurance*), mengingat operasi di Puskesmas hanyalah dikerjakan di sebuah kamar yang bukan khusus kamar operasi. Untuk menjawab pertanyaan ini peneliti ingin melihat seberapa jauh perbedaan komplikasi operasi (terutama risiko infeksi) di lapangan bila dibandingkan dengan yang dilakukan di Poliklinik Kontap RSS.

Dari contoh di atas, dapat diidentifikasi hal-hal berikut:

1. Subyek penelitian: perempuan yang menjalani sterilisasi, setelah melalui kriteria inklusi dan eksklusi.
2. *Exposure*: operasi di kerjakan di sebuah ruang di Puskesmas yang disiapkan untuk operasi. Operasi tubektomi dikerjakan oleh sebuah tim mobil dari RSS.
3. Kontrol: operasi dikerjakan di kamar operasi Poliklinik Kontap RSS dengan tim yang identik.

4. Alokasi ke dalam kelompok penelitian: peneliti tidak mengatur.
5. *Outcome* yang dilihat: risiko infeksi seperti infeksi luka operasi, dehisensi, radang panggul, perdarahan, kematian, dan lain-lain.
6. Jenis kohortnya adalah **concurrent cohort**, atau **prospective cohort**, artinya **exposure** dilakukan sekarang (pada saat ini) dan **outcome**-nya di masa depan, yang dalam penelitian ini adalah 1 dan 6 minggu pasca operasi.

Hasilnya adalah sebagai berikut:

1. Infeksi luka operasi pada *follow up* 1 minggu

Tabel 5. Rate of wound infection in field vs. hospital based tubal sterilization

	Wound Infection		Percent Infection	RR (95% CI)	P Value
	Yes	No			
Field	6	98	5.70	1.7 (0.2-12.7)	0.09
Hospital	4	110	3.50	1	

Sumber: Siswosudarmo, 1991.

2. Infeksi pelvik pada *follow up* 1 minggu

Tabel 6. Rate of pelvic infection in field vs. hospital based tubal sterilization

	Pelvic Infection		Percent Infection	RR (95% CI)	P Value
	Yes	No			
Field	3	101	2.89	1.65 (0.2-8.9)	0.19
Hospital	2	102	1.75	1	

Sumber: Siswosudarmo R. The Safety of Field Tubal Sterilization: A Cohort Study. *Advances in Contraception*, 1991;7:203-209.

Terlihat bahwa meskipun sterilisasi di lapangan menaikkan risiko infeksi sampai 1,7 kali ternyata perbedaan tersebut tidak bermakna baik secara statistik (CI-nya melewati angka 1) maupun secara klinis karena RR-nya hanya bervariasi antara 1,14% (infeksi pelvik) sampai 2,2% (infeksi luka irisan).

Meskipun penelitian ini menghasilkan keamanan yang tidak berbeda, tetapi sejak tahun 2000 layanan tim mobil lapangan telah dihentikan, karena keselamatan pasien jika terjadi sesuatu (misal perdarahan, emfisema subkutan) penanganan segera sulit dilakukan.

UJI KLINIS SECARA RANDOM (UKR) atau *RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (RCT)*, atau *RANDOMIZED CLINICAL TRIAL*

UKR memiliki ciri-ciri sebagai berikut.

1. Adalah suatu penelitian klinis yang bersifat eksperimental, artinya peneliti secara aktif melakukan manipulasi terhadap subyek penelitian (melakukan intervensi) untuk memperoleh hasil yang diinginkan (*outcome of interest*).
2. Berbeda dengan studi kohort di mana *exposure* terjadi dengan sendirinya (bukan intervensi langsung peneliti) maka pada UKR *exposure* memang sengaja diberikan oleh peneliti dan ini sering disebut sebagai *treatment* (perlakuan).
3. Seperti pada studi kohort pada UKR penelitian juga berjalan dari ***treatment*** menuju (untuk melihat) ***outcome***.
4. Berbeda dengan studi kohort yang pengelompokan subyek ke dalam dua kelompok terjadi secara alami (bukan kehendak peneliti), maka pada UKR alokasi ke dalam kelompok perlakuan dan kontrol dilakukan secara aktif oleh peneliti dengan cara randomisasi (*random allocation, random assignment*).
5. Alokasi secara random menjamin kedua kelompok bersifat sebanding (*comparable*) dalam semua variabel kecuali variabel perlakuan yang memang sedang diteliti. Alokasi random menjamin semua variable luar yang berpotensi mengganggu hasil terdistribusi secara ekuil (seimbang) pada kedua kelompok. Dengan demikian alokasi random menghindari adanya bias pengganggu (*confounding bias*)
6. Pada UKR disyaratkan juga penyamaran (*blinding*), artinya kedua obat yang diberikan (obat yang diteliti dan obat yang dipakai sebagai kontrol) dikemas sedemikian serupa sehingga baik peneliti maupun pasien tidak tahu obat apa yang diterima. Bentuk perlakuan idealnya serupa antara yang diteliti dengan kontrol. Dalam keadaan tertentu, penyamaran tidak mungkin dilakukan kalau kita membandingkan dua cara pemberian obat yang berbeda: yang satu oral, yang lain injeksi, atau dua teknik operasi, yang satu operasi terbuka yang lain laparoskopi.
7. *Blinding* bisa bersifat *single blind* (subyek tidak tahu perlakuan apa yang didapat), *double blind* (subyek dan peneliti tidak tahu) dan *triple blind* (subyek, peneliti dan pengolah data tidak tahu). Dengan *blinding* maka *bias* pengukuran (*measurement bias*) dapat dihindari.
8. *Concealment*. Alokasi random harus ditempatkan dalam amplop opak (tidak tembus cahaya) sehingga peneliti tidak bisa memilih obat apa untuk subyek

yang mana, tetapi harus patuh pada alokasi secara random yang sudah ditentukan. Teknik ini disebut *concealment*, yang dimaksud untuk menghindari bias pemilihan (*selection bias*)

9. Sama dengan studi kohort, maka disini satu perlakuan (***single exposure***) menghasilkan banyak hasil (***multiple outcomes***), meskipun tetap ada satu *outcome* yang utama.
10. UKR merupakan desain yang paling kuat (*the most powerful design*) untuk menentukan hubungan sebab akibat.
11. Mungkin saja pada suatu saat uji klinis tidak dilakukan secara random, maka ini disebut sebagai *quasi experimental design* atau bisa juga disebut *non-randomized controlled trial*, atau *non-randomized clinical trial*.
12. Risiko Relatif (RR). Pada UKR, hasil yang diperoleh adalah risiko relatif yaitu perbandingan insidensi hasil **ya** (positif) pada kelompok *treated* dengan insidensi hasil **ya** (positif) pada kelompok kontrol.
13. *Attributable Risk* (AR). Di samping RR, kita juga dapat mengukur perubahan insidensi yang terjadi, yang lazim dikenal dengan *attributable risk* (AR). Rumusnya adalah $AR = \text{insidensi hasil positif pada kelompok } treated - \text{insidensi hasil positif pada kelompok } control$.
Number needed to treat (NNT). Dari AR dapat dihitung *number needed to treat* (NNT) yakni berapa jumlah pasien yang dibutuhkan untuk mendapat satu *outcome* tambahan. Makin sedikit NNT makin baik hasil terapi.

$$NNT = \frac{1}{AR}$$

14. *Number needed to harm* (NNH), menggambarkan berapa jumlah pasien yang diberi terapi yang akan memunculkan satu efek samping. Makin besar NNH, makin baik hasil terapi.

$$NNH = \frac{1}{AR}$$

Keuntungan

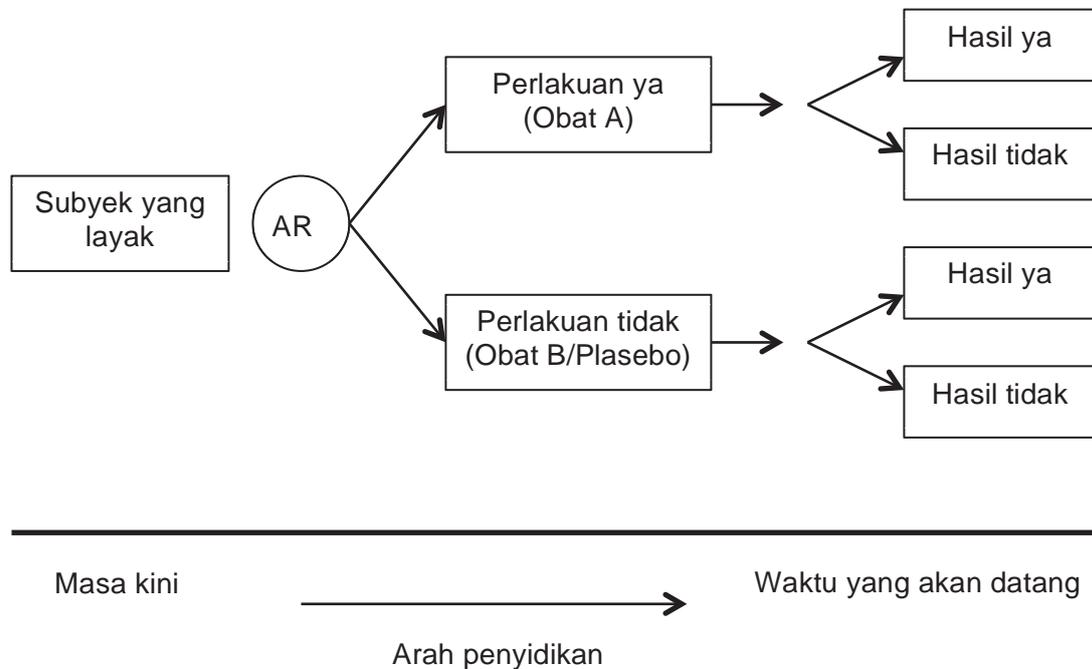
1. *Random allocation* (alokasi random), menjamin komparabilitas kedua kelompok, sehingga menghindari bias pengganggu (*confounding bias*).
2. *Concealment* (tidak tahu perlakuan apa yang akan diberikan) menjamin tidak terjadi kecenderungan memilih subjek untuk mendapatkan perlakuan tertentu (*selection bias*).
3. *Blinding* (tidak tahu jenis obatnya), menjamin tidak adanya kecenderungan melebih-lebihkan atau mengurangi hasil pengukuran (*measurement bias*).
4. Merupakan rancangan paling kuat untuk mencari atau membuktikan adanya hubungan sebab-akibat (*causal-effect relationship*), sehingga besarnya efek sebab akibat dapat ditentukan.
5. Peneliti dapat menentukan secara aktif jenis intervensi: misal jenis obat, variasi dosis, interval pemberian dan lain-lain.
6. Sebuah UKR memungkinkan standarisasi kriteria kelayakan, pengobatan dan hasil yang diinginkan.
7. Banyak analisis statistika didasarkan atas asumsi bahwa subjek terbagi secara random.

Kerugian

1. Seperti studi kohort, UKR ini mahal dan membutuhkan waktu yang lama (*time consuming*).
2. Karena peneliti melakukan intervensi secara aktif, subyek berhak mendapatkan penjelasan mengenai maksud dan tujuan, obat yang diberikan, keuntungan dan kerugian, efek samping tindakan dan lain-lain, yang dikenal sebagai ***informed consent***.
3. Pasien berhak menerima atau menolak masuk dalam penelitian, atau menghentikan mengikuti penelitian kalau dia merasa tidak mendapatkan keuntungan dari penelitian ini.
4. Uji ini juga harus mendapat persetujuan dari Komisi Etika untuk mendapatkan kelayakan etika (***ethical clearance***). Dengan demikian penelitian ini sangat dibatasi oleh masalah etika.
5. Studi ini tidak bisa digunakan untuk meneliti kejadian yang jarang, atau kejadian yang luarannya (*outcome*) membutuhkan waktu yang lama.

6. Kadang sebuah UKR kehilangan *representativeness*-nya karena orang yang masuk dalam penelitian adalah para *volunteers*, yang mungkin berbeda dengan pasien yang sesungguhnya.

SKEMA UJI KLINIS RANDOM (UKR)



Gambar 5. Skema uji klinis secara random

Contoh 1.

Apakah pemberian terbutalin (*Bricasma*®) dapat mencegah persalinan pada partus prematurus iminens? Dasar pemikirannya adalah terbutalin merupakan suatu obat yang bekerja pada reseptor β_2 (β_2 mimetikum). Aslinya obat ini digunakan untuk relaksasi otot polos bronkus. Karena di dalam miometrium juga terdapat reseptor β_2 , maka obat ini dapat dipakai untuk menghambat kontraksi miometrium. Untuk maksud ini peneliti ingin membandingkan penggunaan terbutalin sebagai uterorelaksan untuk mencegah kejadian partus prematurus. Sebagai kontrol digunakan papaverin yang merupakan obat standar yang telah lazim digunakan di RS Sardjito. Kriteria pasien telah ditentukan dahulu, lalu alokasi ke dalam kelompok perlakuan dan kontrol dilakukan secara random untuk mengurangi berbagai macam bias dan untuk menjamin komparabilitas antara kedua kelompok. Pada UKR yang bagus, pemberian obat dan penilaiannya harus dilakukan secara buta (*blind*). *Outcome* yang diharapkan adalah pemberian terbutalin dapat menunda persalinan sekurang-kurangnya 48 jam setelah pemberian, atau dapat menunda persalinan sampai umur kehamilan lebih dari 36 minggu. *Outcome* lainnya yang perlu diperhatikan adalah efek samping obat seperti palpitasi, edema paru, hipotensi, dan lain-lain.

Untuk maksud tersebut terbutalin dibandingkan dengan papaverin yang merupakan obat standar yang telah lazim dipakai di RS Sardjito sebelum tahun 1992. Tujuh puluh pasien yang memenuhi kriteria kelayakan dirandom untuk memperoleh terbutalin atau papaverin.

Hasilnya sebagai berikut:

Tabel 7. Pengaruh terbutalin terhadap partus prematurus iminens

	Berhasil	Gagal	% Berhasil	RR (95% CL)
Terbutalin	15	19	44,12	3,75 (1,55-8,91)
Papaverin	4	30	11,76	1 (rujukan)

Sumber: Amrizal H dan Siswosudarmo R, 1989.

Contoh 2.

Angka kematian ibu (AKI) di Inonesia mengalami kenaikan yang sangat fantastik di tahun 2012. Salah satu sebabnya adalah kegagalan program KB. IUD *rate* di antara para PUS peserta KB hanya sekitar 7,2%. Untuk itu Pemerintah berupaya menaikkan pemakaian IUD terutama pada masa pascasalin. Oleh karena IUD dengan kemasan biasa tidak bisa dipasang secara metode standar (*no touch technique*), maka Penulis merancang inserter untuk IUD TCu 380-A, dengan memperpanjang inserter menjadi 28 cm (*R_inserter*). Dengan inserter baru, pemasangan menjadi lebih *legeartis* sehingga kemungkinan infeksi dapat diturunkan. Selain infeksi, perhatian utama pada pemasangan IUD pascasalin adalah angka ekspulsi yang tinggi. Peneliti ingin mengetahui apakah pemasangan IUD pascasalin dengan *R_inserter* lebih baik dibanding pemasangan standar dengan menggunakan *ring forceps* terutama pada angka ekspulsi dan angka infeksi.

Pemilihan subjek:

Kriteria inklusi:

1. Semua pasien pascasalin vaginal yang membutuhkan IUD sebagai alat kontrasepsi.
2. Kontraksi uterus baik.
3. Tidak ada perdarahan pascasalin.
4. Bertempat tinggal disekitar tempat penelitian, dapat dijangkau dengan kunjungan rumah dan mempunyai alat komunikasi.

Kriteria eksklusi:

1. Pasien dengan kecenderungan infeksi, misalnya partus lama, robekan perineum derajat 3 dan 4.
2. Ada tanda infeksi intrapartum.
3. Pasien dengan riwayat ekspulsi atau infeksi pada penggunaan IUD sebelumnya.

Kelompok perlakuan : Pemasangan IUD CuT 380-A dengan *R_inserter*

Kelompok kontrol : Pemasangan IUD sejenis dengan klem cincin (*ring forceps*).

Alokasi random : menggunakan tabel bilangan random yang dibuat dengan bantuan komputer (*computer generated random numbers*). Nomer alokasi random dipegang di senter penelitian yakni RS Sardjito.

Blinding : Tidak dilakukan (karena kedua teknik pemasangan memang berbeda).

Concealment : Di kode dengan perlakuan A dan B, dimasukkan dalam amplop opak.

Besar sampel : Dihitung berdasar angka kejadian ekspulsi dengan rumus sebagai berikut:

$$N \text{ (per grup)} = \frac{1}{(1 - f)} \times 2 \frac{(Z \alpha + Z\beta)^2 \times p(100 - p)}{(p1 - p2)}$$

Di mana:

- P_1 = proporsi (persen) hasil positif pada kelompok perlakuan
- P_2 = proporsi (persen) hasil positif pada kelompok kontrol
- P = $(P_1 + P_2)/2$
- α = kesalahan tipe I $\rightarrow 0,05$
- β = kesalahan tipe II $\rightarrow 0,20$

Dari studi kepustakaan, cara pemasangan konvensional memberikan angka ekspulsi yang bervariasi dari 6% sampai 44%. Peneliti mengambil harga tengah 25%. Dengan metode baru, peneliti mengharapkan angka ekspulsi maksimal adalah 10%. Dengan mengambil α 0,05 dan β 0,20 maka jumlah sampel yang diperlukan adalah: 99,7 atau dibulatkan 100 per kelompok. Bila 10% diprediksi *loss to follow up*, maka jumlah sampel menjadi 110 per kelompok atau 220 untuk seluruh sampel.

Variabel penelitian

1. **Variabel bebas:** Cara pemasangan IUD pascasalin.
 - a. Kelompok perlakuan: Pemasangan dengan *R_inserter*.
 - b. Kelompok kontrol: Pemasangan konvensional, dengan klem cincin.

2. **Variabel tergantung**
 - a. Angka ekspulsi
 - b. Angka nyeri
 - c. Angka infeksi
 - d. Angka kelangsungan
 - e. Angka kehamilan

3. **Variabel luar**
 - a. Paritas: primi, multi
 - b. Saat pemasangan: ≤ 10 menit pasca lepas plasenta dan > 10 menit (paling lama 2 jam pertama) setelah plasenta lepas, atau masih dalam kala IV persalinan.

Hasil penelitian

Tabel 8. Angka ekspulsi berdasarkan cara pemasangan secara kumulatif dalam 3 bulan

Cara pemasangan	Ekspulsi		Persen ekspulsi	RR (95% CI)
	Ya	Tidak		
<i>R_inserter</i>	4	89	4,30	1,32 (0,30 – 5,73)
Klem cincin	3	89	3,30	1
Total	7	178	4,5	

Sumber: Siswosudarmo et al., 2014. Perbandingan Pemakaian Inserter Baru (*R_Inserter*) dengan Klem Cincin untuk Pemasangan Cut 380 A dalam Masa Pascasalin. *Follow Up* 3 Bulan.

Tabel 9. Perbandingan kejadian infeksi berdasarkan cara pemasangan, secara kumulatif dalam 3 bulan

Cara pemasangan	Infeksi		Persen infeksi	RR (95% CI)
	Ya	Tidak		
<i>R_inserter</i>	1	88	1,10	0,33 (0,04 – 3,14)
Klem cincin	3	86	3,40	1
Total	4	174	2,20	

Sumber: Siswosudarmo et al., 2014.

BAB II. ANALISIS STATISTIKA

PENDAHULUAN

Statistika merupakan sebuah alat bantu dalam menganalisis dan menginterpretasi sebuah hasil penelitian. Sebagai alat bantu, peneliti harus menyadari bahwa kesimpulan akhir yang bisa ditarik, tidak hanya tergantung pada hasil analisis statistika, tetapi lebih ditentukan oleh baik tidaknya bentuk rancangan dan pelaksanaan penelitiannya. Betapapun canggihnya uji statistika yang dipakai, ia tidak akan bisa memperbaiki kekeliruan yang terjadi sejak merancang sampai pelaksanaan sebuah uji klinis. Sebaliknya, uji statistika apa yang akan dipakai, seharusnya sudah ditentukan sejak merancang sebuah penelitian. Kesalahan dalam pemakaian jenis statistika dapat menyebabkan kesalahan interpretasi hasil penelitian yang sudah dirancang dengan baik.

Sebelum kita bermain dengan rumus statistika yang kadang sangat menjemakan, sebaiknya kita mengenal lebih dahulu **jenis data** yang akan diolah dengan statistika. Pada saat sekarang telah tersedia di pasaran begitu banyak program statistika yang dioperasikan dengan komputer. Bagi seorang peneliti, yang penting adalah bagaimana membaca dan menginterpretasi semua hasil yang tampil dari luaran (*output*) komputer tersebut.

JENIS DATA

Sebelum melakukan pengujian statistika dua buah hasil pengukuran (variabel), kita harus mengetahui lebih dahulu jenis data yang akan diuji, karena ini menentukan jenis statistika yang harus digunakan. Statistika dipakai untuk melakukan uji hipotesis. Kesalahan dalam menggunakan jenis statistika akan menghasilkan kesimpulan yang menyesatkan. Secara garis besar, hanya dikenal dua jenis data, yaitu **data diskrit** dan **data kontinyu**.

DATA DISKRIT (KUALITATIF, KATEGORIKAL)

Nama lain adalah data **kualitatif** atau **kategorikal**, yaitu data yang hanya dapat dicari persentasenya tetapi tidak dapat dicari rata-rata (*mean*)-nya. Data ini diperoleh dengan cara menghitung (*tally, counting*), bukan mengukur, sehingga yang

diperoleh adalah jumlah dan tidak pernah punya satuan. Dari jumlah ini kita bisa memperoleh persentasenya. Jadi **ciri khas data diskrit adalah adanya jumlah dan persentase (sering dinyatakan dengan N dan %).** Ingat! Kita tidak mungkin mencari *mean* (rata-rata) pada sebuah data diskrit.

1. Data nominal atau dikotom

Yaitu data diskrit yang hanya terdiri atas 2 kategori, misal:

- a. Mati dan hidup
- b. Laki dan perempuan
- c. Tua dan muda
- d. Sembuh dan tidak sembuh, dan lain-lain

Sering juga data ini hanya dinyatakan dengan kata “**ya**” atau “**tidak**”, misal **mati ya** atau **mati tidak**. Merupakan jenis data yang paling banyak dipakai untuk uji sebuah hipotesis. Data ini hanya menunjukkan jumlah dan persentase.

Contoh:

Dari 150 bayi yang lahir hidup bulan Oktober 2014 di kamar bersalin RS Sardjito, 5 mati dalam 7 hari pertama sedang 145 sisanya hidup. Dengan demikian 5 dari 150 bayi mati dalam periode neonatal dini, atau angka kematian neonatal dini adalah $5/150$ atau 3,3% atau 33 per mil. Ingat, kita tidak mungkin menghitung rata-rata bayi mati di bulan Oktober.

2. Data ordinal

Yaitu data diskrit yang mengenal adanya tingkatan (*order*, urutan). Seperti data nominal, ciri data ini juga hanya menunjukkan jumlah dan persentase saja dan tidak dapat diambil harga rata-ratanya. Bedanya data ini mengenal tingkatan, misal:

- a. Miskin, cukup, kaya
- b. Sembuh sempurna, sembuh sebagian, tidak sembuh, progresif
- c. Pendidikan: SD, SMP, SMA, PT
- d. Kanker stadium I, II, III, IV, dan lain-lain

Contoh:

Dalam sebuah survei untuk melihat tingkat kesejahteraan di masyarakat, 500 responden dipilih secara random. Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut: miskin 18,5%, menengah 68,8% dan kaya 12,7%.

Catatan: Menurut BPS (2012), definisi penduduk miskin adalah mereka yang hanya berpenghasilan Rp 233 ribu per bulan, atau Rp 7.000 per hari).

Bagaimana menggambarkannya?

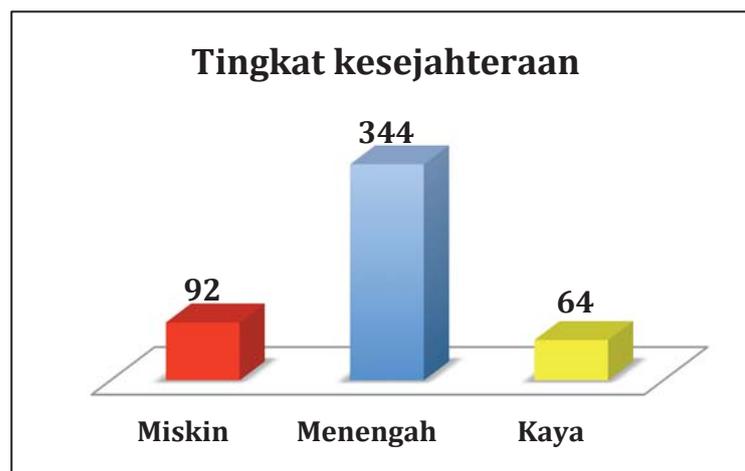
Data semacam ini pada umumnya digambarkan dalam bentuk tabel, diagram batang (histogram), atau diagram serabi (*pie diagram*).

a. Bentuk tabel

Tabel 10. Distribusi frekuensi berdasarkan tingkat kesejahteraan

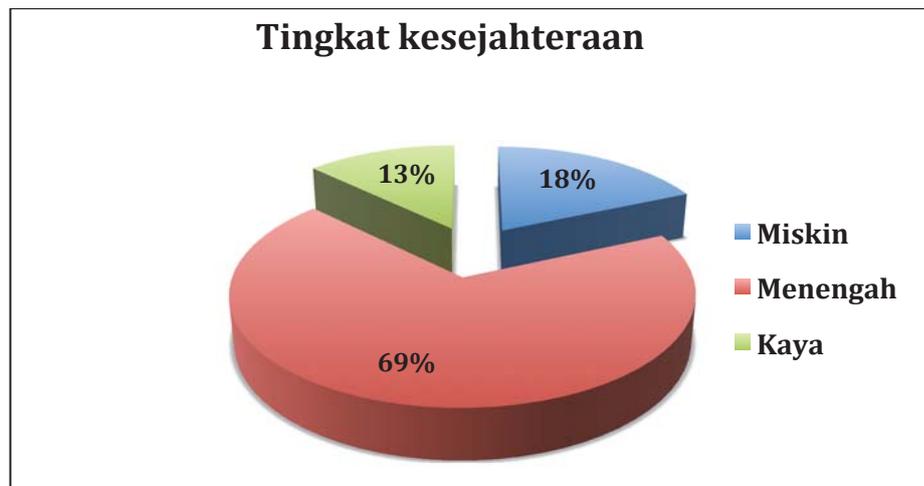
No	Tingkat kesejahteraan	N	Persen
1	Miskin	92	18,5
2	Menengah	344	68,8
3	Kaya	64	12,7
	Total	500	100

b. Bentuk diagram batang (*bar chart*)



Gambar 6. Contoh bentuk diagram batang

- c. Bentuk diagram serabi (*pie*)



Gambar 7. Contoh bentuk diagram serabi (*pie*)

3. Data non-ordinal.

Adalah data diskrit lain yang lebih dari dua kategori tetapi tidak mengenal tingkatan atau urutan, misalnya:

- a. Golongan darah
- b. Pekerjaan
- c. Agama, dan lain-lain

Cara penggambarannya sama dengan di atas

DATA KONTINYU.

Nama lain adalah data **kuantitatif, numerik, interval, rasio, metrik**, yaitu data yang dapat dicari harga rata-ratanya (**mean**) dan **standard deviation**-nya. Data ini diperoleh dengan pengukuran, bukan penghitungan. Dalam penggunaan umum, data ini selalu ditulis dengan **Mean \pm SD** (*standard deviation*). Karena data ini diperoleh dengan melakukan pengukuran, maka ia selalu mempunyai satuan.

Contoh:

1. Berat badan, $50 \pm 5,6$ kg.
2. Kadar lemak, $290 \pm 35,2$ mg/100 ml serum.
3. Kadar obat dalam serum, $75,5 \pm 7,6$ μ g/dl
4. Berat lahir bayi, $3021,6 \pm 341,1$ gram.
5. Tekanan darah $123,5 \pm 16,7$ mmHg

Catatan: Kalau Saudara mengambil data asli yang berasal dari sebuah pengukuran sebaiknya dicatat sebagai data kontinyu, sebab data kontinyu dengan sangat mudah diubah menjadi data diskrit. Sebaliknya, data diskrit hampir tidak mungkin diubah menjadi data kontinyu, kecuali dengan melakukan skoring.

Contoh data kontinyu:

Seorang residen melakukan uji Rumus Risanto dibanding rumus Jonhson dalam hal keakuratan untuk menentukan taksiran berat janin (TBJ). Dari 655 kasus yang diamati, tercatat berat lahir janin sebagai berikut:

Tabel 11. Daftar berat lahir berdasarkan urutan naik (*ascending*)

Kasus no	Berat Lahir (gram)
1	2050
2	2100
...	...
654	4200
655	4250

Dari 655 berat lahir, dapat diambil beberapa perhitungan statistika sebagai berikut:

Tabel 12. Statistika deskriptif 655 berat bayi lahir

Berat Badan Lahir (gram)	
Mean	3021.6
Median	3000.0
Mode	3000
Std. Deviation	341.1
Skewness	.311
Std. Error of Skewness	.095
Kurtosis	.400
Std. Error of Kurtosis	.191
Range	2200
Minimum	2050
Maximum	4250
Percentiles	10 2600.00
	90 3500.00

Sumber: Siswosudarmo R, Titisari I, 2014 .

Data kontinyu di atas, dapat dengan mudah diubah menjadi data diskrit baik yang bersifat dikotomik dengan mengambil *cut off* 2500 gram maupun data ordinal dengan mengambil *cut off point* 2500 gram dan 3500 gram. Perhatikan tabel di bawah ini:

Tabel 13. Distribusi frekuensi berdasarkan berat lahir

Kategori BBL	Frekuensi	Persen	Persen Kumulatif
< 2500 g	24	3.7	3.7
2500-3500 g	585	89.3	93.0
> 3500 g	46	7.0	100.0
Total	655	100.0	

Selain dari yang sudah dibicarakan di atas, data kontinyu masih harus dinilai apakah dia terdistribusi secara normal atau tidak. Ada dua cara untuk menilainya yakni dengan melihat ciri-ciri yang ada pada data tersebut atau dengan melakukan testing menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov.

Berikut adalah ciri-ciri data kontinyu dengan distribusi normal:

1. Bentuknya seperti lonceng
2. *Mean*, *median* dan *mode* berdekatan
3. SD <30% dari *mean* atau koefisien varians (*rasio SD/means*) <30%.
4. Rasio *skewness* (*skewness/SE skewness*) antara -2 sampai +2.
5. Rasio kurtosis (*kurtosis/SE kurtosis*) antara -2 sampai +2
6. Box plot, garis terletak ditengah
7. Normal QQ plots, data menyebar sekitar garis
8. Pada uji Kolmogorov-Smirnov, $p > 0.05$

Dari delapan ciri di atas, kami menganggap 5 ciri pertama adalah lebih penting daripada uji Kolmogorov-Smirnov.

Pada umumnya data dengan jumlah besar akan cenderung berdistribusi normal, sedang data kecil apalagi dengan hasil pengukuran yang sangat fluktuatif (misal pengukuran kadar hormon) akan cenderung berdistribusi tidak normal. Perhatikan contoh di bawah ini:

Tabel 14. Statistika deskriptif, data dengan distribusi normal

Age (years)	
Number	60
Mean	40.85
Median	41.00
Mode	40
Std. Deviation	5.455
Skewness	.042
Std. Error of Skewness	.309
Kurtosis	-.607
Std. Error of Kurtosis	.608

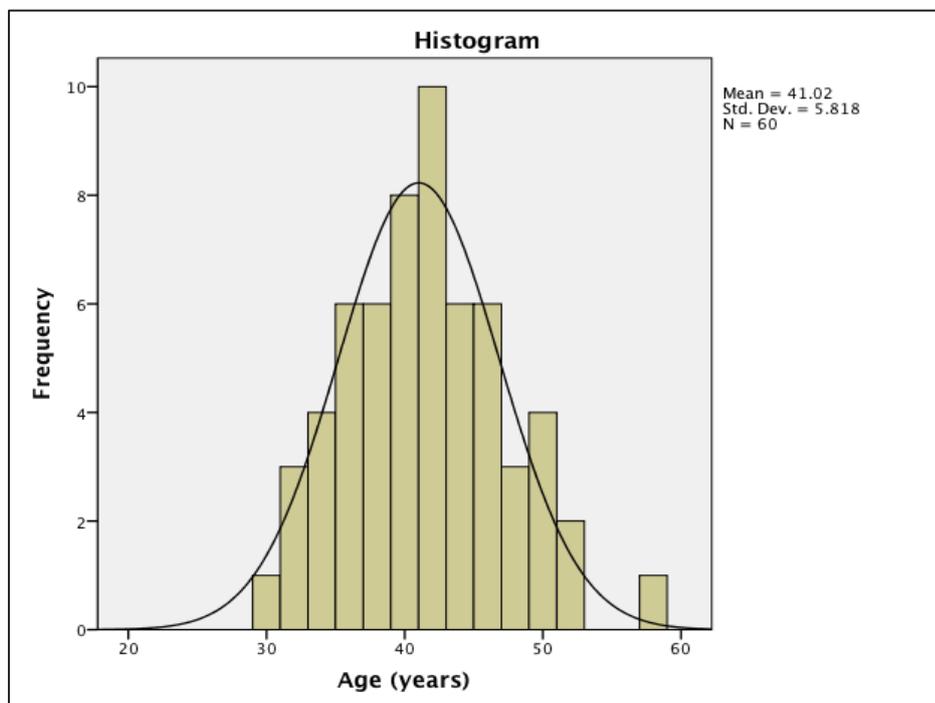
Sumber: Norclot.sav (Siswosudarmo dan Suyono, 1993)

Tabel 15. Test of normality, data dengan distribusi normal

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Age (years)	.088	60	.200*	.981	60	.460

Sumber: Norclot.sav (Siswosudarmo dan Suyono, 1993)

Perhatikan bahwa: *mean*, *median* dan *mode* berimpit, SD sebesar 12% dari *mean*. Test Kolmogorov-Smirnov menghasilkan $P > 0,05$. Bila diambil kurvanya maka bentuknya menyerupai genta (*bell shape*).



Sumber: Norclot.sav (Siswosudarmo dan Suyono, 1993)

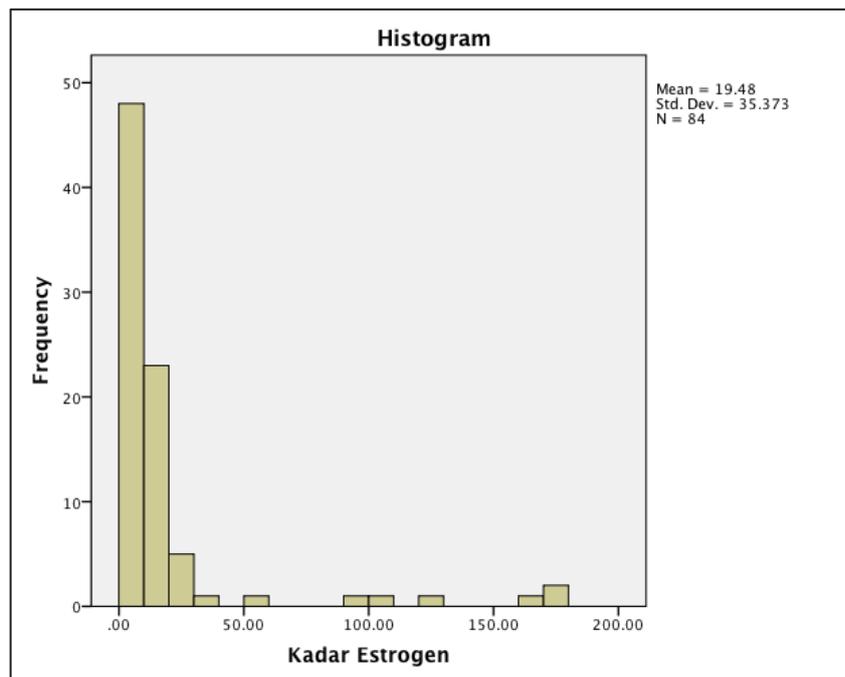
Gambar 8. Distribusi normal, bentuk genta

Bandingkan dengan data berikut ini:

Tabel 16. Statistika deskriptif, data dengan distribusi tidak normal

Kadar Estrogen*		
N	Valid	84
	Missing	0
Mean		19.4761
Median		7.7950
Mode		5.00
Std. Deviation		35.37328
Skewness		3.461
Std. Error of Skewness		.263
Kurtosis		11.548
Std. Error of Kurtosis		.520
Minimum		5.00
Maximum		179.90

Sumber: Data Nur for Chisq.sav



Gambar 9. Distribusi tidak normal

Tabel 17. Test of normality, data distribusi tidak normal

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Estrogen	.351	84	.000	.438	84	.000

Sumber: Data Nur for Chisq.sav

MEMBUAT VARIABEL BARU.

Jika penelitian bersifat deskriptif, maka analisis data yang dikerjakan juga hanya analisis deskriptif dan jenis statistika yang digunakan juga hanya statistika deskriptif. Termasuk dalam langkah analisis deskriptif adalah membuat variabel baru dari variabel yang sudah ada. Ada dua jenis cara membuat data baru yang nantinya sangat diperlukan untuk kepentingan analisis lebih lanjut yaitu:

1. Mengubah data kontinyu menjadi data diskrit.
2. Membuat variabel (data) baru berdasar data yang sudah ada melalui rumus-rumus tertentu.

MENGUBAH DATA KONTINYU MENJADI DATA DISKRIT

Perubahan data ini sangat tergantung pada kepentingan klinis dan analisis statistika, artinya seberapa jauh data tersebut mempunyai arti klinis dan jenis analisis apa yang akan dipakai. Dalam kurun reproduksi, maka umur biasanya dibagi dalam 3 kelompok yakni umur reproduksi muda (<20 tahun), umur reproduksi sehat (20-35 tahun) dan umur reproduksi tua (>35 tahun). Pembagian berdasar interval 5 tahunan atau 10 tahunan boleh saja tergantung kepentingan klinisnya.

Dalam praktik, yang paling sering adalah mengubah data kontinyu menjadi data dikotom (data dengan 2 kategori saja) karena perhitungan **risiko relatif (RR)** dan **odds ratio (OR)** selalu didasarkan pada data dikotom. Bahkan analisis multivariat **regresi logistik** mensyaratkan data dalam bentuk dikotom.

Contoh pengubahan data kontinyu ke dalam data dikotom adalah mengubah data berat lahir bayi menjadi 2 kelompok saja yakni bayi berat lahir rendah, BBLR (BB lahir <2500 gram) dan bayi berat lahir cukup, BBLC (berat lahir >2500 gram). Kalau dibutuhkan tiga kategori, maka tinggal mengubah *cut off point*-nya saja. Pengubahan ke dalam data dikotom (data dengan 2 kategori saja) adalah yang paling sering karena perhitungan *chi-square* untuk **risiko relatif (RR)** dan **odds ratio (OR)** selalu didasarkan pada data dikotom. Bahkan analisis multivariat **regresi logistik** mensyaratkan data dalam bentuk dikotom.

Dalam program SPSS perintah yang dipakai adalah “**recode**”. (lihat pembahasan di atas, Tabel 11, 12, 13).

MEMBUAT VARIABEL BARU DARI VARIABEL YANG TERSEDIA BERDASAR RUMUS TERTENTU.

Sering kita membutuhkan variabel baru yang bisa dibuat berdasar variabel yang sudah ada. Contoh yang sering kita jumpai adalah menghitung indeks massa tubuh (IMT) atau *body mass index* (BMI) berdasar berat badan (BB) dan tinggi badan (TB). Rumus yang dipakai adalah: $IMT = BB \text{ (kg)}/(TB \text{ dalam m})^2$. Contoh lain adalah menghitung *mean arterial pressure* (MAP), di mana $MAP = (Sistolik + 2 \cdot Dastolik)/3$.

JENIS STATISTIKA

Secara garis besar, dikenal dua jenis analisis statistika, yakni:

1. Statistika deskriptif
2. Statistika inferensial (analitik)

STATISTIKA DESKRIPTIF

Statistika deskriptif adalah penyajian statistika yang hanya menggambarkan (*describe*) satu jenis data, tidak dimaksud untuk mencari asosiasi antara satu variabel dengan variabel lain. Untuk data diskrit, biasanya disajikan dalam bentuk tabel yang berisi jumlah (N) dan persen (%). Bentuk penyajian lain adalah diagram, baik diagram batang (*bar chart*), diagram serabi (*pie diagram*) atau dalam bentuk grafik (lihat hal 25 dan 26).

Termasuk dalam statistika deskriptif antara lain adalah: insidensi, prevalensi, distribusi frekuensi, *rate*, *ratio* atau proporsi. Perhatikan contoh berikut.

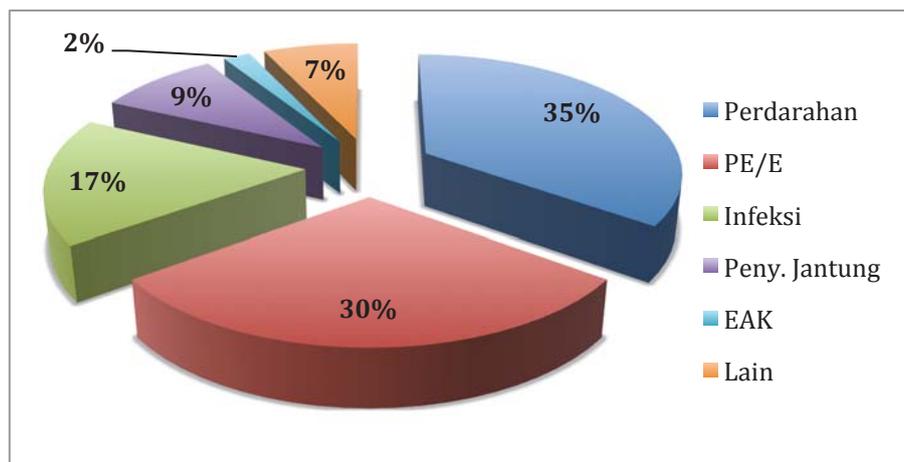
Dalam Audit Maternal 2013 di Prov DIY, diperoleh hasil sebagai berikut:

Tabel 18. Distribusi AKI DIY tahun 2013 berdasarkan kabupaten

Kabupaten	Σ Ibu mati	Σ Lahir Hidup	AKI/100.000 KLH
Bantul	13	13419	89
Gunung Kidul	8	8374	96
Kodya	9	4658	193
Kulon Progo	7	5695	123
Sleman	9	13697	66
DIY	46	45843	101

Sumber: Risanto E, Siswosudarmo R. 2014

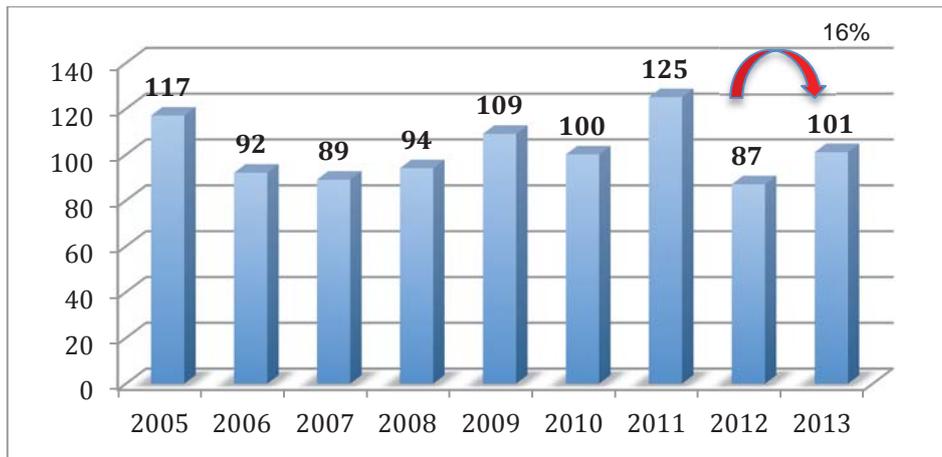
Bisa juga juga data di sajikan dalam bentuk diagram, misal penyebab kematian ibu yang disajikan dalam bentuk diagram serabi (*pie diagram*) sebagai berikut:



Sumber: Risanto E, Siswosudarmo R. 2014

Gambar 10. Penyebab kematian ibu di DIY tahun 2013

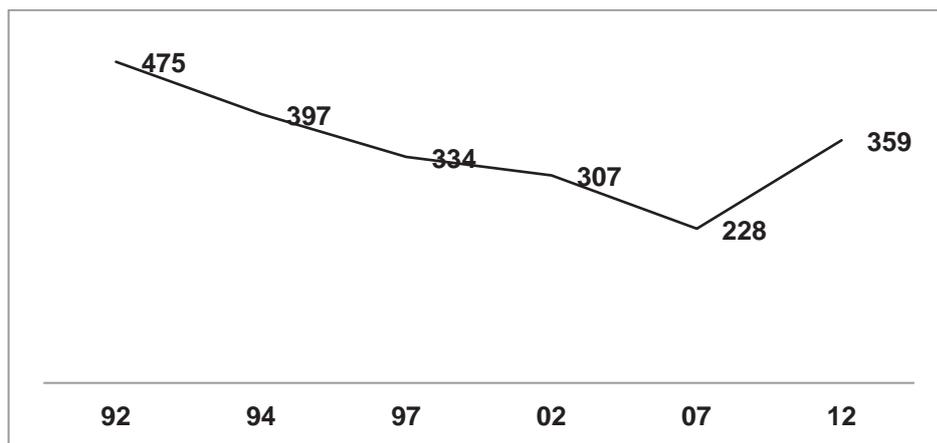
Data juga bisa disajikan dalam bentuk diagram batang (*bar chart*).



Sumber: Risanto E, Siswosudarmo R. 2014

Gambar 11. Trend AKI DIY dari tahun 2005 s.d 2013

Bisa juga data ditampilkan dalam bentuk grafik.



Gambar 12. Trend AKI Indonesia dari tahun ke tahun

Jika data bersifat kontinyu, maka penyajiannya berupa:

1. Tendensi sentral: *mean, median, mode*,
2. Dispersi: *standard deviation, standard error*, minimum dan maksimum
3. Distribusi: *skewness dan kurtosis*
4. Persentil: misal persentil 10, 90. (Gambar 13)

Statistics		
Berat badan lahir (gram)		
N	Valid	655
	Missing	0
Mean		3021.60
Median		3000.00
Mode		3000
Std. Deviation		341.136
Skewness		.311
Std. Error of Skewness		.095
Kurtosis		.400
Std. Error of Kurtosis		.191
Range		2200
Minimum		2050
Maximum		4250
Percentiles	10	2600.00
	90	3500.00

Sumber: Siswosudarmo R, Titisari I. 2014

Gambar 13. Analisis deskriptif 655 berat bayi lahir

STATISTIKA INFERENSIAL

Statistika inferensial adalah statistika yang mencoba mencari ada tidaknya kaitan (perbedaan, hubungan, dll) antara satu variabel dengan variabel yang lain. Dengan statistika ini, kita melakukan suatu pengujian. Termasuk disini misalnya:

1. Inferensi satu pengukuran sampel ke dalam populasi
2. Melakukan uji perbedaan dua pengukuran atau lebih
3. Mencari ada tidaknya hubungan antara dua variabel dll

Jadi pada dasarnya, statistika adalah alat bantu untuk menguji sebuah hipotesis.

ANALISIS HASIL DALAM SEBUAH UJI KLINIS

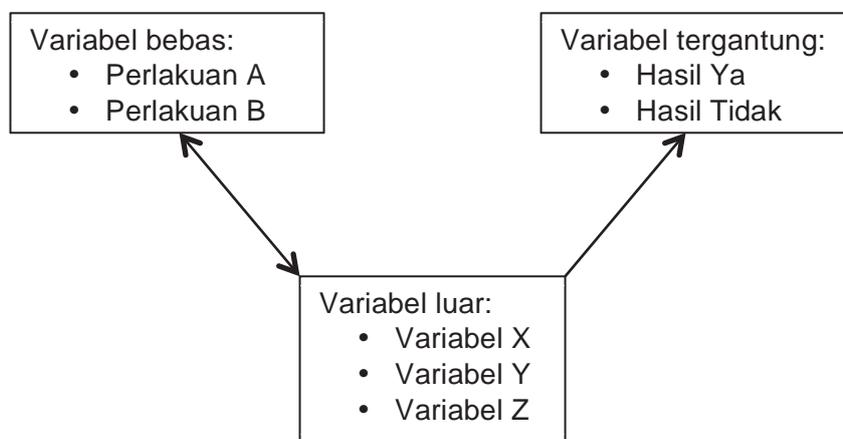
Sebelum melakukan analisis sebuah hasil penelitian kita harus kembali kepada tujuan penelitian dan hipotesis. Kita harus melihat kembali hubungan tiga variabel utama yang ada dalam penelitian kita yang umumnya terekam dalam kerangka konsep. Kerangka konsep adalah diagram yang menggambarkan hubungan antara tiga variabel yakni variabel bebas, variabel tergantung dan variabel

luar yang umumnya berfungsi sebagai variabel pengganggu. Variabel pengganggu sebaiknya sudah diatasi saat kita merancang sebuah penelitian, tetapi jika belum harus diatasi pada saat melakukan analisis hasil.

Pada sebuah UKR, karena alokasi bersifat *random* (acak) dan *concealed* (tersembunyi) maka variabel luar telah terdistribusi secara *equal* (seimbang) di antara kedua kelompok, sehingga variabel luar tidak lagi menjadi variabel pengganggu (*confounding variable*). Pada keadaan ini sebenarnya analisis bivariat sudah memadai.

Pada rancangan lainnya karena tidak dilakukan randomisasi maka kemungkinan variabel luar tidak terdistribusi secara *equal* (seimbang) adalah sangat besar. Oleh karena itu komparabilitas antar kelompok menjadi prioritas utama untuk dianalisis. Jika variabel luar terdistribusi secara seimbang ke dalam kedua kelompok, berarti variabel luar tidak lagi menjadi *confounding factor*. Jika variabel luar tidak terdistribusi secara seimbang, maka mungkin variabel luar akan menjadi *confounding factor* dan analisis bivariat harus dilanjutkan dengan analisis multivariat.

Pada umumnya kerangka konsep disusun sebagai berikut:



Gambar 14. Kerangka konsep

Contoh:

Pada penelitian dengan judul:

**PERBANDINGAN PEMAKAIAN INSERTER BARU (*R_INSERTER*)
DENGAN KLEM CINCIN UNTUK PEMASANGAN CUT 380-A
DALAM MASA PASCASALIN, KEAMANAN DAN KEEFEKTIFAN**

**UJI KLINIS SECARA RANDOM
FOLLOW UP 6 BULAN**

Maka:

1. Variabel bebas:

- a. Perlakuan A: Pemasangan IUD dengan *R_inserter*
- b. Perlakuan B (Kontrol): Pemasangan IUD dengan klem cincin

2. Variabel tergantung:

- a. Ekspulsi **ya** dan ekspulsi **tidak**
- b. Infeksi **ya** dan infeksi **tidak**

3. Variabel luar (variabel yang berpotensi mempengaruhi hasil):

- a. Variabel X: umur
- b. Variabel Y: paritas
- c. Variabel Z: saat pemasangan

LANGKAH-LANGKAH MELAKUKAN ANALISIS HASIL PENELITIAN

Dalam melakukan analisis pada sebuah uji klinis maka kita mengenal dua tahapan data yang akan dibandingkan, yakni tahap sebelum perlakuan (data dasar) dan tahap setelah perlakuan.

1. **Data dasar (*baseline*)**, faktor prognostik), yaitu data yang dikumpulkan sebelum subyek menerima perlakuan. Data ini umumnya digunakan untuk melihat komparabilitas antar kelompok. Bila kedua kelompok sudah komparabel (sebanding), maka adanya perbedaan dalam hasil penelitian dapat dipastikan bahwa itu terjadi akibat perlakuan yang diberikan.
2. **Data akhir (*outcome*)**, yaitu data yang diperoleh setelah subyek menerima perlakuan. Untuk uji coba obat tertentu (sitostatika, obat kontrasepsi), dibutuhkan satu jenis data lagi, yaitu interval waktu sejak pemberian perlakuan (obat) sampai timbulnya **outcome**, yaitu *time to event analysis*

atau yang lebih dikenal dengan sebutan **analisis ketahanan hidup** (*survival* atau *life table analysis*).

STATISTIKA UNTUK UJI KEMAKNAAN

Uji kemaknaan adalah suatu perhitungan statistika untuk menyatakan apakah perbedaan dua perangkat data (misal suatu perbedaan hasil antara dua perlakuan) terjadi secara kebetulan atau tidak. Sudah barang tentu bahwa bentuk rancangan dan cara penelitian harus memenuhi standar metodologis yang benar, sehingga faktor **confounding** telah disingkirkan atau terbagi secara seimbang ke dalam kedua kelompok perlakuan. Uji kemaknaan juga dilakukan untuk membandingkan apakah data dasar bersifat komparabel atau tidak. Hal ini penting dilakukan sebab begitu ada variabel yang tidak sebanding maka ia harus diuji lebih lanjut dengan analisis multivariat seperti analisis regresi logistik, analisis regresi linear multivariat dan analisis stratifikasi (*Mantel-Haenszel analysis*).

Pada dasarnya, ada empat jenis uji statistika yang paling banyak digunakan dalam penelitian klinis, yaitu:

1. Membandingkan dua proporsi (data diskrit) dengan uji **Chi-Square**.
2. Membandingkan dua harga rata-rata (*mean*, data kontinyu), dengan **T-test**.
3. Melakukan uji bersama-sama satu variabel bebas (*independent*) dan beberapa variabel luar (*confounding factors*), terhadap satu variabel tergantung (*dependent*), disebut analisis multivariat:
 - a. **Analisis regresi logistik:** semua variabel (*dependent*, *independent* dan variabel luar) adalah dikotom.
 - b. **Analisis regresi linear multivariat:** variabel *dependent* berupa data kontinyu, sedang variabel bebas dan variabel luar bisa kontinyu bisa pula dikotom.
 - c. **Analisis stratifikasi Mantel-Haenszel.** Variabel tergantung data dikotom, variabel bebas data dikotom dan variabel luar (*confounders*) juga data dikotom. Lihat lebih jauh pada bab analisis stratifikasi. Stratifikasi bisa dua atau lebih.
 - d. Membandingkan dua proporsi kumulatif dihubungkan dengan waktu kejadian (*time to event*, *survival* atau *life table analysis*).

LANGKAH-LANGKAH MELAKUKAN ANALISIS DATA

LANGKAH PERTAMA, ANALISIS UNIVARIAT

Langkah ini digunakan untuk melihat profil subyek penelitian. Pada penelitian deskriptif maka langkah ini adalah satu-satunya cara analisis. Data yang ditampilkan berupa data deskriptif yang umumnya tersaji dalam “**frekuensi dan persentase**” (untuk data diskrit) atau “**Mean ± SD**” (untuk data kontinyu). Karena ini bersifat data deskriptif, tidak ada uji statistika. Tujuannya hanya melihat profil subyek penelitian.

Contoh:

Tabel 19. Age of the women

Age (years)	N	Percent
< 20	11	8
20 -35	114	80.3
> 35	17	11.7

Tabel 20. Number of living children

No of living children	N	Percent
1	76	53.5
2	43	30.3
≥ 3	23	16.2

Tabel 21. Duration of insertion in minute (from insertion of the speculum to withdrawal of the inserter)

Number	Mean	SD	Min	Max
142	3,86	2,05	2	10

*) Sumber: Siswosudarmo et al., 2014.

LANGKAH KEDUA, MELIHAT KOMPARABILITAS ANTARA KELOMPOK PERLAKUAN (*EXPOSED, TREATED*) DAN KONTROL (*UNEXPOSED, PLACEBO, STANDARD TREATMENT*)

Ini dikenal dengan analisis bivariat, karena hanya melibatkan dua variabel. Pada awal analisis, banyak dipakai untuk menilai *baseline* data, yakni komparabilitas antara dua kelompok penelitian, yakni antara kelompok perlakuan (*exposed group*) dengan kelompok kontrol (*control* atau *unexposed groups*). Variabel yang dibandingkan adalah variabel luar, yakni variabel yang berpotensi mempengaruhi hasil penelitian. Pada akhir penelitian, analisis bivariat juga dipakai untuk membandingkan apakah hasil pada kelompok perlakuan berbeda dibanding kelompok kontrol (tentunya tanpa melihat pengaruh variabel luar).

Analisis bivariat juga digunakan untuk menilai apakah variabel luar mempengaruhi atau tidak hasil penelitian. Kalau variabel luar mempengaruhi hasil penelitian maka analisis bivariat antara variabel *independent* terhadap variabel *dependent* harus dilanjutkan dengan analisis multivariat, seperti analisis regresi logistik atau analisis regresi linear multivariat. Pada keadaan seperti ini variabel luar bisa merupakan sebuah *confounding factor*.

Contoh:

Membandingkan komparabilitas data dasar.

Seorang Residen bermaksud meneliti "**Pengaruh pemberian Asam Traneksamat pada Jumlah Perdarahan Kala IV Kelahiran Vaginal**". Rancangan yang digunakan adalah UKR dengan kelompok perlakuan mendapat 1000 mg asam traneksamat intravena dan kelompok kontrol mendapat plasebo. Komparabilitas kedua kelompok adalah sebagai berikut:

Tabel 22. Komparabilitas antar kelompok penelitian

Variabel	Asam Traneksamat		Plasebo		P
	N	%	N	%	
Umur (tahun)					
≥ 35	12	12,1	18	18,2	0,26
< 35	87	87,9	81	81,8	
Paritas					
≥3	13	13,1	19	19,2	0,27
<3	86	86,9	80	80,8	
IMT (kg/m ²)					
<i>Obese</i>	15	15,2	19	19,2	0,45
<i>Non Obese</i>	84	84,8	80	80,8	
Berat Janin (gram)					
≥ 3500	15	15,2	14	14,1	0,84
< 3500	84	84,8	85	85,9	
Kadar hemoglobin awal (g/dL)					
< 11	7	7,1	6	6,1	0,77
≥ 11	92	92,9	93	93,9	
Kadar hematokrit awal (%)					
< 33	3	3	2	2	0,65
≥ 33	96	97	97	98	

Sumber: Chilmawati L, Pradjatmo H dan Siswosudarmo R, 2014

Seperti telah disebut di depan, pada rancangan UKR dengan adanya randomisasi (alokasi secara random), maka kedua kelompok bisa dipastikan sebanding. Pada rancangan kohort atau potong lintang, mungkin beberapa variabel tidak komparabel. Pada rancangan *case control* komparabilitas kedua kelompok tidak perlu dibandingkan karena justru variabel luar itu adalah faktor risiko yang dicari.

Perhatikan bahwa tabel tersebut hanya berisi frekuensi dan persentase. Uji statistiknya hanya memuat nilai “**P**” saja, tidak memuat nilai “**RR**” karena yang dibutuhkan adalah apakah variabel luar tadi terdistribusi secara seimbang atau tidak ke dalam kedua kelompok. Dengan menyebut nilai P yang lebih dari 0,05 maka ini membuktikan bahwa variabel tersebut tidak berbeda proporsinya baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol. Nilai RR hanya digunakan kalau kita melakukan analisis hasil, karena dengan nilai RR dapat diketahui berapa

kali kemungkinan hasil pada kelompok perlakuan lebih besar atau lebih kecil dibanding kelompok kontrol.

Pada tabel di atas, semua variabel berupa data diskrit sehingga data tersebut tersaji dalam frekuensi (N) dan persentase (%), sehingga uji statistika yang dipakai adalah *chi-square*. Nilai *chi-square* dan *degree of freedom* tidak perlu ditampilkan, cukup nilai P-nya saja.

Jika variabel yang dibandingkan berupa data kontinyu, maka uji yang dipakai adalah *T-test*. Perhatikan pula bahwa semua variabel kontinyu harus disertai satuannya (tahun, gram, %, g/dL, dan lain-lain). Tergantung apakah subyek yang dibandingkan sama atau tidak, kita bisa menggunakan salah satu dari dua jenis *T-test*, yaitu *independent sample t-test* atau *paired sample t-test* (lihat pembahasan tentang *T-test*).

LANGKAH KETIGA, MEMBANDINGKAN HASIL PENELITIAN

Ada dua langkah dasar untuk membandingkan hasil penelitian. Pertama menggunakan analisis bivariat, bisa dengan menggunakan uji beda proporsi (*Chi-square test*) atau uji beda rata-rata (*T-test*).

Contoh 1. Membandingkan dua proporsi (*Chi-square test*)

Sebuah penelitian ingin melihat pengaruh keterlambatan penanganan perdarahan pascalin terhadap kejadian nyaris mati (*near-miss*). Hasil menunjukkan bahwa jika terjadi kelambatan maka kejadian nyaris mati meningkat 1,58 kali. Perhatikan tabel berikut ini:

Tabel 23. Pengaruh keterlambatan rujukan terhadap kejadian *near-miss*

Keterlambatan	<i>Near-miss</i>		Persen	RR (95% CI)	P
	Ya	Tidak			
Ya	18	4	81,8	1,58 (1,05-2,38)	0,03
Tidak	30	28	51,7	1	

Sumber: Siswosudarmo R, 2009.

Karena tabel ini menunjukkan hasil perbandingan dua buah paparan, (bukan sebagai komparabilitas), maka persentase yang ditunjukkan cukup persentase “hasil ya” pada kelompok terpapar (***exposed group***) dan persentase “hasil ya”

pada kelompok kontrol. Perhatikan bahwa nilai RR adalah rasio antara persen “ya” pada kelompok terpapar dibagi persen “ya” pada kelompok kontrol. Perhatikan pula bila nilai *confidence interval* tidak melewati angka satu, maka perbedaan tersebut adalah bermakna. Hal ini dapat dikonfirmasi dengan nilai $P < 0,05$.

Contoh 2. Membandingkan dua rata-rata (*mean*), *T-test*

Uji statistika yang dipakai untuk membandingkan dua data kontinyu adalah *T-test*. Karena *T-test* membutuhkan syarat-syarat tertentu yakni normalitas distribusi data, maka paling tidak ada tiga buah komponen data yang harus ditampilkan. Komponen data ini antara lain jumlah subyek (*N*), tendensi sentral (*mean*) dan dispersi (*standard deviation, SD*). Dengan mengetahui ketiganya, kita bisa melihat apakah data tersebut cukup besar dan apakah terdistribusi secara normal. Umumnya dengan jumlah subyek lebih dari 30, dengan SD kurang dari 30% dari *mean*, maka distribusi data adalah normal. Untuk keperluan ini, tabel berikut bisa dipakai untuk *template*.

Tabel 24. Pengaruh pemberian asam traneksamat terhadap jumlah perdarahan kala IV dan penurunan kadar hemoglobin

Variabel	N	Mean	SD	Δ Mean	95%CI	P
Perdarahan kala IV (ml)						
Asam traneksamat	99	107,24	70,70	-8,86	-29,62-11,89	0,40
Plasebo	99	116,11	77,25			
Penurunan kadar Hb (g/dL)						
Asam traneksamat	99	0,99	1,13	-0,06	-0,35-0,22	0,66
Plasebo	99	1,05	0,93			

Sumber: Chilmawati L, Pradjatmo H dan Siswosudarmo R, 2014.

Perhatikan bahwa angka yang dibutuhkan adalah jumlah kasus (*N*), nilai rata-rata (*mean*), *standard deviasi* (*SD*), selisih nilai rata-rata (Δ *mean*), *Confidence Interval* (*CI*) dan nilai *P*. Jika *Confidence Interval* pada uji beda *mean* melewati angka **NOL**, maka kedua *mean* tidak berbeda secara bermakna. Hal ini bisa dikonfirmasi dengan nilai *P* yakni 0,40 dan 0,66.

Kalau pada analisis bivariat pada saat melakukan uji komparabilitas terbukti ada variabel yang tidak sebanding maka analisis multivariat menjadi menu wajib yang harus dikerjakan.

BAB III. UJI HIPOTESIS

Ada 2 yaitu:

1. Membandingkan dua proporsi
2. Membandingkan dua beda rata-rata (mean)

MEMBANDINGKAN DUA PROPORSI

CHI-SQUARE TEST (baca: kai skuer tes)

Test yang paling sederhana dan banyak digunakan untuk membandingkan dua buah proporsi adalah uji "**chi-square**", yang diberi simbol X^2 . Tabel yang paling sederhana adalah tabel 2x2, yang lazim disebut **tabel kontingensi**. Pada prinsipnya uji ini membandingkan apakah proporsi **hasil ya** pada kelompok terpapar (perlakuan) sama atau berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol. Syarat penggunaan *chi-square test* adalah semua data dalam bentuk diskrit. Khusus untuk tabel 2 X 2, semua data harus dalam bentuk dikotom.

Chi-square test juga bisa dilakukan untuk tabel 3X2, atau 3X3. Dalam hal ini uji *chi-square* hanya bisa mengatakan bahwa proporsi mereka berbeda atau tidak berbeda, tanpa dapat melihat stratum mana yang menjadi rujukan (*referent*). Dalam keadaan seperti ini kami menyarankan untuk melakukan *compressing* (meringkas) baik baris atau pada kolom. Pada tabel 3X2 (tiga baris dan dua kolom), jika melakukan *compressing* tidak memungkinkan, maka lebih baik mengambil satu baris sebagai rujukan dan semua baris dibandingkan dengan baris yang menjadi rujukan.

Pada contoh di bawah ini, diperlihatkan hasil penelitian klinis secara random kejadian abortus pada pasien yang mendapat pengobatan *allylestrenol* dibandingkan dengan pasien yang mendapat pengobatan standar yakni papaverin. Pasien dengan diagnosis abortus iminens yang memenuhi kriteria kelayakan dengan umur kehamilan antara 8-12 minggu dan janin hidup yang dibuktikan dengan pemeriksaan ultrasonografi diacak (*random*) untuk mendapatkan *allylestrenol* (sebagai kelompok perlakuan) dan papaverin sebagai kelompok kontrol. *Follow up* dikerjakan setiap minggu sampai umur kehamilan mencapai 16 minggu. Pasien yang mengalami abortus sebelum umur kehamilan 16 minggu dinyatakan sebagai abortus atau "**hasil ya**" dan mereka yang bisa bertahan melewati 16 minggu dinyatakan berhasil, atau "**hasil tidak**" (Siswosudarmo dkk, 1991)

Berikut adalah tabel kontingensi 2X2:

Tabel 25. Kejadian abortus pada kelompok perlakuan dan kontrol

Perlakuan	Abortus	Tidak	% Abortus
Allylestrenol	6	24	20
Papaverin	10	21	32,3

Sumber: Sugito B, Siswosudarmo R, 1992

Di sini terdapat perbedaan efek, yaitu 20,0% (perlakuan) dan 32,3% (kontrol) atau perbedaan sebesar 12,3%. Dasar pemikiran pada perhitungan tes signifikansi (uji kemaknaan) adalah pertanyaan “bila kedua obat memang sama efektifnya, berapa probabilitas kita akan memperoleh perbedaan sebesar yang kita peroleh dari penelitian tersebut yakni 12,3%”. Inilah yang dalam statistika disebut **hipotesis nol**, meskipun dalam kepentingan praktis istilah ini tidak pernah disebut-sebut lagi.

Dari tabel di atas, kita memperoleh perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} p_1 \text{ (proporsi abortus pada kelompok perlakuan)} &= 20,0\% \\ p_2 \text{ (proporsi abortus pada kelompok kontrol)} &= 32,3\% \end{aligned}$$

Dengan demikian terlihat bahwa kemungkinan terjadinya abortus pada kelompok yang mendapat perlakuan (*allylestrenol*) adalah 20/32,2 atau sama dengan 0,62 kali dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pertanyaan selanjutnya adalah berapa probabilitas kita memperoleh perbedaan sebesar 12,3% itu. Dengan menggunakan rumus pada perhitungan **chi square** maka diperoleh nilai **chi square** = 1,18 dan nilai probabilitas $P = 0,28$. ini berarti bahwa kemungkinan kita berbuat salah dengan menerima perbedaan sebesar 12,3% adalah 0,28 atau 28 dalam 100 kali kejadian.

Penulisan secara statistik untuk menunjukkan bahwa kemungkinan suatu hasil terjadi secara kebetulan adalah dengan simbol huruf **P (probability)**. Dalam hal ini, makin kecil nilai **P**, makin kecil kemungkinan bahwa perbedaan yang diperoleh (**observed difference**) terjadi secara kebetulan, atau dengan kata lain kalau ada perbedaan maka perbedaan tersebut bermakna. Pada contoh di atas, kemungkinan bahwa perbedaan sebesar 12,3% terjadi secara kebetulan adalah 28 dalam 100 kejadian. Angka ini relatif tinggi, karena para ahli epidemiologi dan biostatistika menganggap bahwa untuk mengatakan adanya perbedaan yang bermakna (secara

statistika) maka kemungkinan terjadi secara kebetulan harus kurang dari 5 kali dalam 100 kejadian, atau $P < 0,05$.

Dasar ini dipakai secara umum, sehingga kita mengatakan bahwa kedua perlakuan berbeda bermakna secara statistika (**statistically significant**) adalah apabila $P < 0,05$. Angka 0,05 ditentukan secara arbitrar oleh para ahli epidemiologi dan biostatistika.

Perlu ditekankan di sini bahwa istilah bermakna secara statistika tidak sama dengan istilah bermakna secara klinis (**clinically significant**). Kemaknaan klinis (**clinical significance**) ialah perbedaan yang secara klinis mempunyai arti, biasanya lebih tercermin dari besarnya angka risiko relatif atau *odds ratio* yakni perbedaan dalam proporsi. Pada contoh di atas, perbedaan kejadian abortus pada pasien yang menerima *allyestrenol* dan pasien yang diobati dengan papaverin adalah 12,3%. Seorang klinisi, mungkin akan mengatakan bahwa perbedaan ini cukup mempunyai arti, karena dapat menurunkan kejadian abortus hampir separonya. Dengan demikian kemaknaan klinis lebih banyak ditentukan oleh visi dan pertimbangan peneliti (klinisi) yang lebih mengetahui mengenai kepentingan klinis hasil penelitiannya.

Menghitung X^2 (**chi square**) pada table 2x2 seperti tersebut di atas dapat disederhanakan dengan rumus sebagai berikut:

Tabel 26. Contoh sebuah dummy table untuk perhitungan chi square

Perlakuan	Hasil Ya	Hasil Tidak	Jumlah
X	a	b	(a+b)
Y	c	d	(c+d)
Jumlah	(a+c)	(b+d)	N

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

Dengan menggunakan contoh pengobatan abortus iminens di atas (Tabel 26), maka:

$$X^2 = \frac{(6 \times 21 - 24 \times 10)^2 \times 61}{0 \times 31 \times 16 \times 55} = 1,18$$

Seringkali kita berhadapan dengan tabel yang lebih dari 2x2, misalnya 3x2 atau 3x3 dan seterusnya. Perhitungan nilai X^2 nya adalah sebagai berikut:

$$X^2 = \sum \frac{(fo - fh)^2}{fh}$$

Di mana:

- fo = frekuensi yang diobservasi
- fh = frekuensi hipotetik diperoleh dari jumlah frekuensi dalam baris dikalikan jumlah frekuensi dalam kolom (di mana sel berada) dibagi jumlah total.

Untuk melihat nilai **P**, dibutuhkan derajat kebebasan yaitu jumlah baris dikurangi satu dikalikan jumlah kolom dikalikan satu.

$$db = (b - 1)(k - 1)$$

Beberapa catatan penggunaan uji *chi square*

1. Untuk tabel 2x2, harus tidak ada sel yang mempunyai fh kurang dari 5. Bila ada, gunakan **Fisher Exact Test**, yang rumusnya sebagai berikut

$$P = \frac{(a + b)! (c + d)! (a + c)! (b + d)!}{N! a! b! c! d!}$$

Tanda '!' berarti nilai **absolut**, misal 5!, artinya 5x4x3x2x1 dan seterusnya.

2. Untuk tabel yang lebih yang lebih besar harus tidak ada sel dengan fh kurang dari satu dan sel dengan fh yang kurang dari 5 tidak lebih dari 20%. Bila ada, sederhanakan selnya dengan menggabung (**compress**) baik baris maupun kolom.

3. Untuk table 2x2, disarankan menggunakan koreksi Yate sehingga rumus di atas menjadi:

$$X^2 = \frac{(a \times b - b \times c - \frac{N}{2})^2}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

4. **Dalam praktek, gunakanlah komputer karena disamping cepat hasilnya, keakuratannyapun terjamin asalkan anda tidak salah menempatkan angka dalam kolom atau baris yang disediakan**

RISIKO RELATIF

Risiko relatif (RR) menggambarkan berapa kali lebih besar atau lebih kecil hasil sebuah perlakuan dibanding perlakuan yang lain. Ini berbeda dengan *chi square* di mana nilai **P**-nya menggambarkan berapa kali kita mungkin berbuat salah bila kita menerima perbedaan hasil seperti yang diperoleh. RR menggambarkan berapa kali kemungkinan “**hasil ya**” pada kelompok perlakuan dibanding “**hasil ya**” pada kelompok kontrol. RR selalu disertai dengan rentang harga yang disebut *Confidence Interval* (CI). RR dan CI menggambarkan kekuatan hubungan antara perlakuan dengan kontrol. Makin besar RR dan makin sempit nilai CI maka boleh dikatakan makin kuat hubungannya. Makin sempit nilai *Confidence Interval* makin kecil pula nilai P-nya, sebaliknya makin lebar rentang *Confidence Interval* makin besar nilai P-nya. Kalau CI melewati (*crosses*) angka SATU, maka P pasti >0,05.

Contoh di atas kita tulis kembali sebagai berikut:

Tabel 27. Kejadian abortus pada kelompok perlakuan dan kontrol

Perlakuan	Abortus	Tidak	% Abortus	RR
Allylestrenol	6	24	20,0	0,62
Papaverin	10	21	32,3	1 (rujukan)

Sumber: Sugito B, Siswosudarmo R, 1992

Di sini diartikan bahwa dengan pemberian *allylestrenol* maka kemungkinan abortus dapat diturunkan menjadi 0,62 kali dibandingkan dengan pemberian

papaverin. Pengertian ini dapat pula dibalik, yaitu bahwa kemungkinan abortus pada pemberian papaverin adalah 1,6 kali (1/0,62) dibandingkan dengan pemberian *allylestrenol*.

Secara umum rumus untuk menghitung RR adalah sebagai berikut:

Tabel 28. Sebuah dummy table (tabel kontingensi kosong)

Perlakuan	Hasil Ya	Hasil Tidak	Persen Ya	RR
X	a	b	a/(a+b)	$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$
Y	c	d	c/(c+d)	1 (rujukan)

RR = insidensi kelompok perlakuan dibagi insidensi kelompok kontrol, atau:

$$RR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Perhatikan bahwa **angka 1 (SATU)** harus selalu ditulis sebagai nilai rujukan (*reference*).

CONFIDENCE INTERVAL (CI)

Tujuan utama sebuah uji klinis adalah tidak hanya untuk mengetahui seberapa besar sebuah perlakuan berbeda dibanding perlakuan yang lain, tetapi juga untuk menunjukkan apakah perbedaan yang diperoleh bermakna apa tidak. Ada dua cara menghitung tingkat kemaknaan yaitu dengan menghitung nilai probabilitas (**P**) dan nilai **Confidence Interval (CI)**.

Confidence interval (CI) adalah daerah rentang di mana nilai RR bergeser dari minimum ke maksimum. Lebar rentang, selain ditentukan oleh angka yang dihitung, juga oleh tingkatan kemaknaan yang dikehendaki. Dalam penelitian kedokteran, pada umumnya tingkat kemaknaan yang dikehendaki adalah 95%, artinya kita 95% yakin bahwa hasil yang diperoleh adalah seperti itu, atau dengan kata lain kalau hasil yang kita peroleh terjadi secara kebetulan, maka kemungkinan kebetulannya paling tinggi hanya 5% (lihat pengertian nilai P). Jika menghendaki *confidence interval* pada tingkat 99% (atau P <0,01) maka akan diperlukan jumlah sampel yang lebih besar lagi.

CI menggambarkan seberapa besar rentang (*range*) RR tersebut. Karena RR adalah sebuah pecahan (*fraction*) maka dapat dimaklumi bahwa RR akan bergerak dari nol sampai tak terhingga. RR bisa berupa pecahan yang nilainya kurang dari satu dan bilangan di atas satu. Bila RR tepat menunjukkan nilai **SATU** berarti “**hasil ya**” pada kelompok perlakuan sama persis dengan “**hasil ya**” kelompok kontrol. Pada saat itu, tidak ada perbedaan antara perlakuan dan kontrol.

Dengan demikian, RR bisa bergerak pada sisi lebih kecil daripada satu (selalu NOL KOMA SEKIAN), tepat sama dengan satu atau lebih besar daripada satu (SATU KOMA SEKIAN) sampai tidak terhingga. Apabila RR bergerak melewati angka satu maka dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol, karena pada saat itu insidensi kejadian ya pada kelompok perlakuan SAMA dengan insidensi kejadian ya pada kelompok kontrol (akan terlihat pula bahwa bila *confidence interval* melewati angka satu, P selalu lebih dari 0,05). Makin besar rentang RR, derajat kemaknaannya makin rendah, sebaliknya makin sempit rentang RR derajat kemaknaannya makin tinggi. Jika rentang *confidence interval* TIDAK melewati angka SATU, bisa di bawah satu atau di atas satu, maka nilai P pasti di lebih rendah daripada 0,05. Sebaliknya jika rentang *confidence interval* melewati angka SATU (misal 0,56 sampai 6,51) maka nilai P pasti lebih besar daripada 0,05.

Rumus CI adalah:

$$CI = RR^{1 \pm \frac{Z}{\sqrt{chisquare}}}$$

Di mana untuk 95%, nilai Z adalah 1,96.

Pada contoh di atas 95% CI nya berentang (*ranges*) dari 0,26 sampai 1,49.

Kesimpulan

1. **Chi square test** digunakan untuk menghitung perbedaan proporsi dua perlakuan atau lebih.
2. Risiko relatif digunakan apabila salah satu perlakuan kita anggap sebagai standar (acuan, **referent**).

3. Untuk tabel 2x2, apabila nilai harapan dalam sebuah sel kurang dari 5 maka digunakan **Fisher Exact Test**.
4. Bila nilai *confidence interval* (**CI**, yang tidak lain adalah RR yang bergerak), **tidak melewati angka satu** maka perbedaan kedua perlakuan **secara statistik bermakna**. Bila dikonfirmasi dengan nilai P, ia pasti <0,05.
5. Sebaliknya bila rentang *confidence interval* **melewati angka satu**, maka perbandingan kedua proporsi secara statistika adalah **TIDAK berbeda secara bermakna**, dan nilai P nya pasti >0,05.
6. Makin sempit nilai *confidence interval* makin kecil pula nilai P, sebaliknya makin lebar rentang *confidence interval* makin besar pula nilai P.
7. Kemaknaan klinis bisa sama tetapi bisa pula berbeda dengan kemaknaan statistika.

INGAT: Jangan menghitung RR dan CI secara manual, karena kemungkinan salah sangat besar. Pakailah program computer!

NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT) dan NUMBER NEEDED TO HARM (NNH)

NNT dan NNH menggambarkan berapa subyek baru harus diberi perlakuan untuk mendapatkan satu efek positif (misal kesembuhan) atau memperoleh satu *harm* (efek samping). Makin kecil NNT berarti makin baik perlakuan yang kita berikan, sebab untuk mendapat satu efek yang kita harapkan diperlukan sedikit pasien yang harus diobati dengan obat yang sedang kita uji coba tersebut. Sebaliknya makin besar NNT berarti perlakuan kita kurang bermakna secara klinis, sebab untuk mendapat satu efek diperlukan banyak pasien yang harus diobati dengan obat yang sedang kita ujicoba tersebut.

Berlawanan dengan NNT, makin kecil NNH berarti obat yang kita ujicoba makin kurang baik, sebab dengan sedikit pasien yang kita ujicoba sudah menimbulkan satu efek samping. Sebaliknya makin besar NNH berarti perlakuan kita makin baik sebab untuk memperoleh satu efek samping diperlukan banyak pasien yang harus diujicoba.

Bagaimana menghitung NNT? Kita kembali ke tabel berikut ini:

Tabel 29. Kejadian abortus pada kelompok perlakuan dan kontrol

Perlakuan	Abortus	Tidak	% Abortus	RR (95% CI)
Allylestrenol	6	24	20,0	0,62 (0,26 – 1, 49)
Papaverin	10	21	32,3	1 (rujukan)

Sumber: Sugito B, Siswosudarmo R, 1992

Dengan pemberian *allylestrenol*, risiko abortus adalah 20% sedangkan dengan papaverin risiko abortus 32,3%. Berarti dengan pemberian *allylestrenol* risiko abortus berkurang sebanyak 12,3% (32,3% – 20%). Angka 12,3% ini disebut **attributable risk (AR)**. Ini berarti untuk mencegah kejadian satu abortus dibutuhkan 1/12,3% atau sebanyak 8,13 orang atau selalu dibulatkan ke atas menjadi 9 orang. Apakah ini penting dan bermakna secara klinis? Tentu tergantung pada visi klinis para ahli. Secara statistika jelas perbedaan di atas tidak bermakna.

Jadi rumus menghitung NNT adalah:

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{AR}}$$

Di mana **AR** adalah **selisih** antara **persen ya** pada kelompok terpapar dengan **persen ya** pada kelompok kontrol

ODDS RATIO (OR)

Odds ratio (rasio odds) mirip dengan RR, hanya penggunaannya berbeda. Uji ini dipakai kalau kita mulai mengambil subyek dari hasil (efek, *outcome*), kemudian menelusuri paparannya ke belakang, seperti kalau kita menggunakan rancangan *case control*. Tabel yang dipakai untuk perhitungan OR sama dengan tabel untuk perhitungan RR, yakni tabel kontingensi 2X2.

Perhatikan tabel 2X2 berikut ini:

Tabel 30. Tabel odds ratio (OR)

	Efek "Ya"	Efek "Tidak"
Paparan "Ya"	a	b
Paparan "tidak"	c	d
Odds	a/c	b/d

Yang disebut *ODDS* adalah a/c dan b/d, sehingga **ODDS RATIO** menjadi:

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Perhitungan CI sama dengan CI untuk RR, yakni:

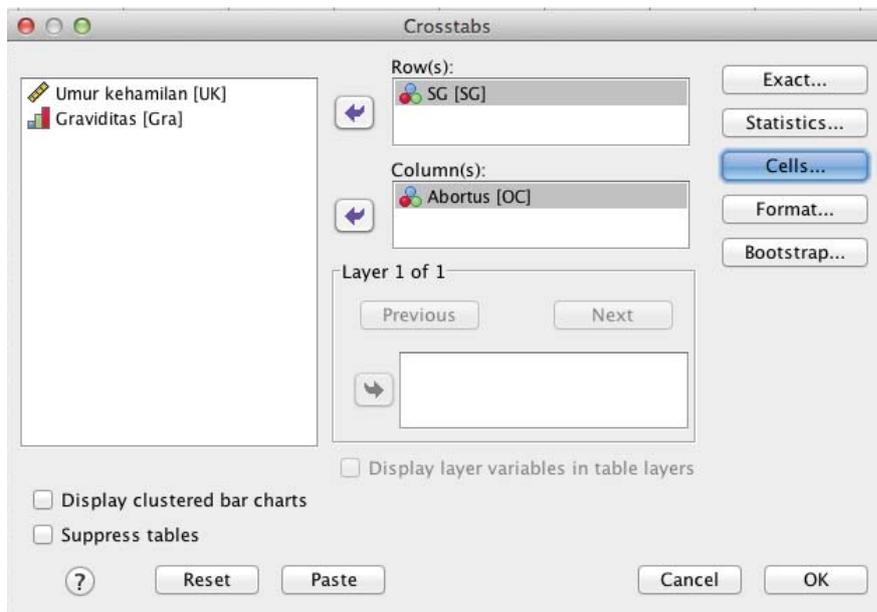
$$CI = OR^{1 \pm \frac{Z}{\sqrt{chisquare}}}$$

Di mana untuk 95%, Z =1,96.

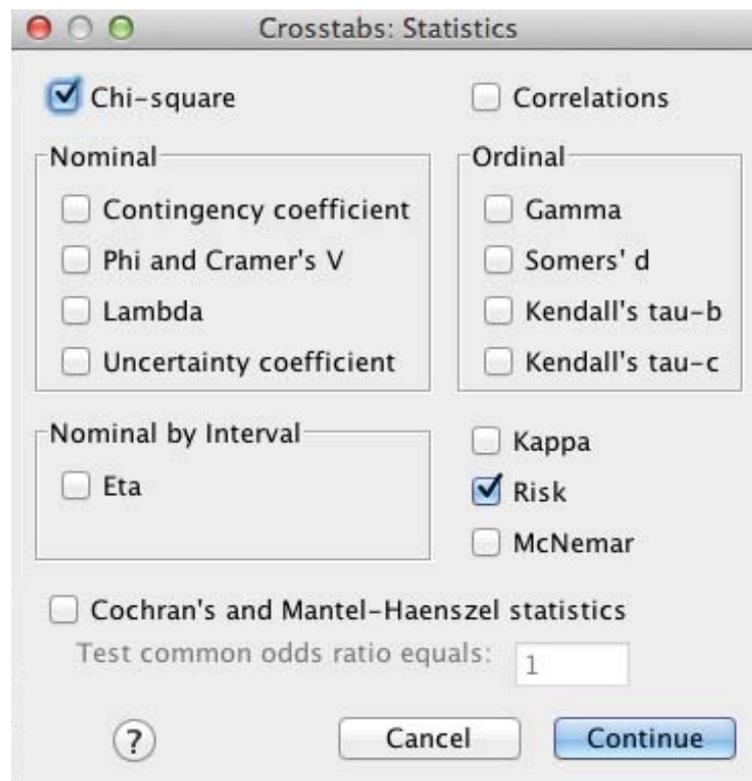
MENGOLAH DATA DENGAN SPSS

Langkah-langkah:

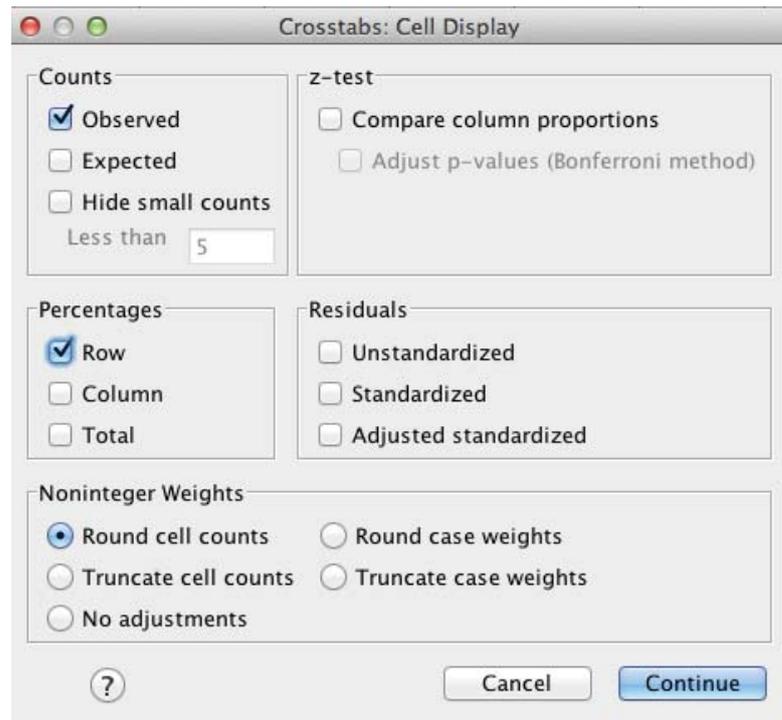
1. Buka data: Abortus.sav
2. Klik Analyze → Descriptive Statistics → Crosstabs → Klik
3. Pindahkan variabel di kolom kiri ke kotak sebelah kanan.
4. Masukkan SG ke dalam kotak Rows dan Abortus dalam kotak Column, akan tampak jendela SPSS sebagai berikut:



5. Klik kotak Statistics, maka akan muncul gambar berikut:



6. Klik kotak Cells maka akan muncul gambar sebagai berikut:



7. Selanjutnya klik kotak Continue dan kotak OK, maka akan muncul *output* komputer sebagai berikut:

			Abortus		Total
			Ya	Tidak	
SG	Alylestrenol	Count	6	24	30
		% within SG	20.0%	80.0%	100.0%
	Papaverin	Count	10	21	31
		% within SG	32.3%	67.7%	100.0%
Total		Count	16	45	61
		% within SG	26.2%	73.8%	100.0%

Bagaimana membacanya?

- Pasien yang mendapat *allylestrenol* sebanyak 6 orang dari 30 atau 20%
- Pasien yang mendapat papaverin sebanyak 10 orang dari 31 atau 32,3%
- $RR = 20\%/32,3\% = 0,62$

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.184 ^a	1	.277		
Continuity Correction ^b	.635	1	.425		
Likelihood Ratio	1.194	1	.274		
Fisher's Exact Test				.384	.213
Linear-by-Linear Association	1.165	1	.281		
N of Valid Cases	61				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.87.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for SG (Alylestrenol / Papaverin)	.525	.163	1.690
For cohort Abortus = Ya	.620	.257	1.493
For cohort Abortus = Tidak	1.181	.873	1.597
N of Valid Cases	61		

Bagaimana membacanya?

- a. Karena yang dicari adalah kejadian abortus, maka baca pada tulisan:
For cohort Abortus = Ya. Value 0,62 dan 95% CI = 2,257 – 1,493
- b. Bila dilihat nilai *chi square* adalah 1,184; dan nilai P adalah 0,277.

UJI HIPOTESIS UNTUK DATA KONTINYU atau MEMBANDINGKAN DUA BEDA RATA-RATA (MEANS)

PENDAHULUAN

Seperti yang telah disebutkan di depan, data kontinyu adalah data yang diperoleh melalui pengukuran, sehingga salah satu ciri data ini ia **mempunyai satuan**. Ciri lain adalah ia mempunyai rata-rata atau yang lazim dikenal dengan *mean* dan dispersinya yang disebut *standard deviation (SD)*. Data kontinyu paling sering disajikan dalam format **Mean ± SD**. Selain itu, dari data kontinyu dapat pula dilihat adanya harga yang ekstrim, yaitu nilai **minimum** dan **maksimum**, juga **median** atau **nilai tengah**, yakni harga yang membagi nilai-nilai observasi menjadi dua bagian yang sama, dan **modus**, yakni harga yang muncul paling sering. Ciri-ciri

lain seperti *skeewness* dan *kurtosis* jarang ditampilkan kecuali waktu menguji apakah distribusi sebuah data kontinyu normal atau tidak.

Sebelum kita melakukan analisis statistika data kontinyu, sebaiknya kita melihat lebih dahulu distribusi setiap harga, terutama untuk melihat adanya harga-harga ekstrim yang mungkin berada di luar rentang yang telah ditetapkan (sering disebut *out liers*), atau bahkan harga tersebut secara klinis tidak mungkin ada. Misalnya kalau kita melakukan penelitian dalam bidang keluarga berencana ada umur 83. Ini jelas tidak mungkin, oleh karena itu memurnikan data sebelum analisis lebih lanjut adalah penting untuk menghindari kesalahan yang tidak perlu akibat kesalahan dalam pengumpulan atau pada saat entri data ke dalam komputer. Begitu kita mendapatkan data-data yang tidak wajar, kita harus kembali ke data asli yang tersimpan dalam borang penelitian.

Uji statistika yang paling banyak dilakukan pada data kontinyu adalah membandingkan harga rata-rata dua perlakuan, untuk melihat ada tidaknya perbedaan. Untuk maksud tersebut digunakan ***T-test***. Ada tiga komponen yang harus diketahui untuk menghitung *T-test*, yaitu:

1. Berapa besar harga rata-rata (***mean***) pada setiap kelompok (X).
2. Berapa besar variasi harga dalam tiap kelompok atau ***standard deviation*** (SD).
3. Berapa **jumlah** subjek dalam tiap kelompok (N).

Ada dua jenis *T-test*, yakni *T-test* untuk dua kelompok subyek yang berbeda dan *T-test* untuk dua kelompok subyek yang sama, hanya berbeda dalam waktu pengamatan saja. Untuk *T-test* dengan kelompok subyek yang berbeda digunakan *independent sample T-test*; sedangkan untuk *T-test* dengan kelompok subyek yang sama digunakan *paired-sample T-test*.

INDEPENDENT SAMPLE T-TEST (TWO SAMPLE T-TEST)

Adalah *T-test* yang digunakan untuk menguji *mean* yang berasal dari dua kelompok subyek yang berbeda, yakni kelompok subyek yang mendapat perlakuan (misal obat A) dan kelompok subyek yang dianggap sebagai kontrol (misal obat B atau plasebo).

Kita ambil contoh penelitian Chilmawaty (2014) yang membandingkan pemakaian asam traneksamat (kelompok perlakuan) vs plasebo (kelompok kontrol) untuk mengurangi perdarahan kala IV pada kelahiran vaginal. Hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 31. Pengaruh pemberian asam traneksamat terhadap jumlah perdarahan kala IV pada kelahiran vaginal

Perdarahan kala IV (ml)	N	Mean	SD	Δ Mean	95%CI	P
Asam traneksamat	99	107,24	70,70	-8,86	-29,62-11,89	0,40
Plasebo	99	116,11	77,25			

Sumber: Chilmawati L, Pradjatmo H dan Siswosudarmo R. 2014.

Dari data tersebut, dapat diketahui berapa jumlah kasus pada tiap kelompok (N), nilai rata-rata jumlah perdarahan (*mean*), *standard deviation* (SD), dan beda *mean* (Δ mean). Dari tabel tersebut juga terlihat bahwa beda rata-rata perdarahan adalah 8,86 ml, di mana jumlah perdarahan pada kelompok asam traneksamat (perlakuan) lebih kecil dibanding jumlah perdarahan pada kelompok placebo (kontrol). Sebagai seorang klinisi tentu kita akan mengatakan bahwa perbedaan tersebut secara klinis tidak berarti. Bagaimana secara statistika? Lihat saja pada rentang *confidence interval*, yang ternyata melewati angka NOL. Jadi perbedaan tersebut secara statistika juga tidak bermakna. Lihat juga nilai P yang $>0,05$.

Mean, atau nilai rata-rata.

Nilai rata-rata (*mean*) diperoleh dari jumlah seluruh pengamatan harga atau nilai individu (X) dibagi jumlah subyek.

Rumusnya :

$$Mean = \frac{\sum X}{N}$$

Standard deviation (SD).

Standard deviation (SD) menggambarkan seberapa jauh nilai setiap individu (X) menyimpang dari *mean*.

Rumusnya adalah:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(X - \text{mean})^2}{N - 1}}$$

Dari nilai SD dapat diketahui bagaimana variasi nilai pengukuran individu.

Sebagai contoh, bila nilai SD sangat besar (sama atau lebih besar daripada *mean*) maka berarti variasi harga individu sangat besar atau ada harga-harga yang ekstrim, baik ekstrim rendah maupun ekstrim tinggi. Pada data yang berdistribusi normal, maka *mean* akan berhimpit dengan *median* dan *mode*, membagi populasi sampel menjadi dua bagian yang kurang lebih sama. Kurang lebih 30% populasi berada di luar $\text{mean} \pm 1$ SD dan kurang lebih 5% berada di luar $\text{mean} \pm 2$ SD.

Standard error of mean difference (SE Beda Mean, SEBM)

SEBM mencerminkan ketepatan perbedaan *mean*, atau dapat dikatakan makin kecil SEBM makin nyata perbedaan yang terjadi.

$$SEBM = \sqrt{\frac{SD1^2}{N1} + \frac{SD2^2}{N2}}$$

Langkah-langkah penghitungan T-test.

Gunakan data pada tabel 31 di atas.

1. Beda *mean* antara dua perlakuan:
 $|107,24 - 116,11| = 8,86$ mL

2. *Standard error beda mean (SEBM)*

$$SEBM = \sqrt{\frac{7,70^2}{99} + \frac{77,25^2}{99}} = 13,28 \text{ mL}$$

Sekarang, nilai t diperoleh dengan:

$$t = \frac{\text{Beda mean yang diperoleh}}{SEBM}$$

$$t = \frac{8,86}{13,28} = 0,67$$

Selanjutnya nilai $t = 0,67$ kita cocokkan dengan tabel nilai t untuk melihat berapa nilai probabilitas P. Makin besar sampel, makin kecil nilai t untuk memperoleh nilai P yang sama, sebaliknya makin kecil sampel, makin besar nilai t yang diperlukan untuk memperoleh nilai P yang sama. Besar sampel menentukan besarnya *degrees of freedom* (derajat bebas, db), yang rumusnya:

$$\begin{aligned} db &= (n1 - 1) + (n2 - 1) \\ &= n1 + n2 - 2 \\ &= 196 \end{aligned}$$

Berikut ini ditampilkan sebagian tabel nilai t untuk melihat nilai P pada derajat kebebasan >60.

Tabel 32. Konversi nilai t ke dalam tabel P (db <60)

t	P
0,67	0,5
1,28	0,2
1,64	0,1
1,96	0,05
2,33	0,02
2,58	0,01
3,29	0,001

Dari tabel ini terlihat bahwa nilai $t = 0,67$ atau $P = 0,5$ yang artinya perbedaan yang diperoleh secara kebetulan mencapai 50%. Secara klinis dan statistika kita mengatakan bahwa pemberian asam traneksamat tidak menurunkan jumlah perdarahan.

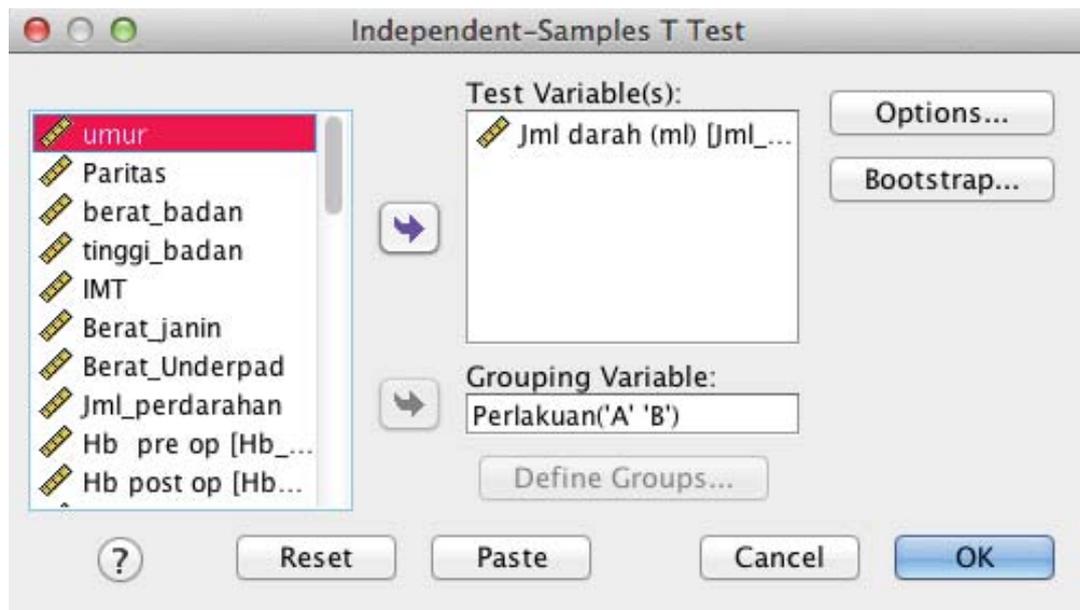
Makin besar nilai t (bisa didapat dari makin besar beda *mean* atau makin kecil *standar error* beda *mean*), makin kecil nilai probabilitas P , yang artinya makin kecil kemungkinan bahwa perbedaan yang diperoleh terjadi secara kebetulan. Dalam bahasa yang lebih praktis kita dapat mengatakan bahwa makin kecil nilai P makin bermakna perbedaan yang diperoleh. Dalam penelitian kedokteran pada umumnya diambil batas kemaknaan 95%, sehingga bila diperoleh nilai P lebih kecil daripada 0,05 dikatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara perlakuan yang satu dengan perlakuan yang lain (atau antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol) pada tingkat kemaknaan 95%. Rumus umum *T-test* untuk dua sampel yang *independent* adalah:

$$t = \frac{\text{Mean1} - \text{Mean2}}{\sqrt{\frac{SD1}{N1} + \frac{SD2}{N2}}}$$

Bagaimana langkah-langkah menggunakan SPSS untuk menguji beda mean?

1. Buka file: Data Laily.sav
2. Klik Analyze → Compare means → Independent Sample T-test
3. Masukkan Jumlah darah ke dalam kotak Test Variables
4. Masukkan Perlakuan dalam Grouping Variable
5. Masukkan dalam kotak: Define Group
 - Group 1 → A
 - Group 2 → B

6. Klik Continue, maka akan keluar tampilan sebagai berikut:



7. Selanjutnya klik OK maka hasil perhitungannya adalah pada tabel 33.

Bagaimana interpretasinya?

Dari tabel ini terlihat bahwa obat B menghasilkan jumlah perdarahan yang lebih sedikit dibanding obat A. Perbedaan jumlah perdarahan (*mean difference*, atau $\Delta \text{ mean}$) adalah $116,11 - 107,24 \text{ ml} \rightarrow 8,869 \text{ ml}$. Apakah perbedaan sebesar itu bermakna secara statistik? Jawabnya dilihat pada tabel kedua di atas. Karena nilai *significance pada kolom Levenes test for Equality of Variances* = 0,40, maka variansi kedua kelompok ekuwal, sehingga kita gunakan baris atas yang bertuliskan “*Equal Variances Assumed*”.

➔ **T-Test**

[DataSet1] /Users/macintosh/Desktop/HRS/Data Penelitian/Data Laily.sav

Group Statistics

	Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Jml darah (ml)	A	99	116.11	77.247	7.764
	B	99	107.24	70.705	7.106

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Jml darah (ml)	Equal variances assumed	.512	.475	.843	196	.400	8.869	10.525	-11.888	29.625
	Equal variances not assumed			.843	194.485	.400	8.869	10.525	-11.889	29.626

Tabel *group statistics* kita besarkan:

Tabel 33. Group statistic

Group Statistics

	Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Jml darah (ml)	A	99	116.11	77.247	7.764
	B	99	107.24	70.705	7.106

Hasilnya terlihat pada tabel “*Independent-Sample T test*” di bawah ini, yang merupakan pembesaran tabel sebelumnya. Jadi dengan P 0,400 dan 95% CI berkisar antara -11,888 sampai 29,625 (melewati angka NOL) maka perbedaan sebesar 8,869 ml adalah tidak bermakna secara statistik. Bagaimana secara klinis? Kami mengatakan jumlah perbedaan perdarahan sebanyak itu (8,869 ml) tentu tidak mempunyai arti klinis.

Tabel 34. Independent sample t-test

Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			Lower	Upper
.400	8.869	10.525	-11.888	29.625
.400	8.869	10.525	-11.889	29.626

PAIRED SAMPLE T-TEST

Kalau pada *independent sample T-test*, yang dibandingkan adalah dua *mean* yang berasal dari dua kelompok yang berbeda, maka pada *paired sample T-test* yang dibandingkan adalah dua *mean* yang berasal dari kelompok subyek yang sama. Pada contoh *independent sample T-test* di atas (Tabel 31) kelompok pertama adalah yang mendapat perlakuan asam traneksamat sedang kelompok kedua adalah yang mendapat plasebo, artinya kedua kelompok jelas berbeda subyek. Yang dibandingkan adalah jumlah perdarahan kala IV.

Ada kalanya kita harus membandingkan hasil pengukuran yang berasal dari kelompok subyek yang sama, hanya saja berbeda dalam waktu pengambilan pengukuran, atau berbeda dalam siapa yang melakukan pengukuran. Contoh yang nyata adalah sebuah kekhawatiran para ibu-ibu pemakai KB hormonal terhadap kemungkinan kenaikan berat badan karena hal ini akan mempengaruhi penampilan mereka. Jenis KB hormonal yang paling berpeluang menaikkan berat badan adalah jenis KB yang hanya mengandung progestogen saja, seperti DMPA dan *levonorgestrel implant*. Pertanyaannya adalah seberapa besar kenaikan berat badan ibu pemakai KB tersebut setelah periode tertentu, misal dalam waktu satu tahun. Atas dasar ini kami pernah diminta oleh BKKBN pada tahun 1991 untuk melakukan penelitian tentang “Pengaruh Pemakaian DMPA dan *Levonorgestrel Implant* Terhadap Kenaikan Berat Badan”.

Kriteria pasien yang masuk penelitian adalah para Ibu yang membutuhkan DMPA atau Implant sebagai alat kontrasepsi, indeks masa tubuh $<25 \text{ kg/m}^2$ (artinya tidak gemuk), bersedia mengikuti penelitian sekurang-kurangnya selama satu tahun, tidak sedang menyusui dan tidak ada kontraindikasi pemakaian progestogen. Desain penelitian adalah kohort prospektif, dengan **kelompok *exposed* adalah pemakai *levonorgestrel implant*** dan **kelompok kontrol adalah pemakai DMPA**. Penelitian dilakukan di RS Sardjito dan tiga Puskesmas satelit. Sebanyak 1007 subyek berhasil direkrut dengan rincian 507 pemakai *implant* dan 500 pemakai DMPA. *Implant* dipasang pada awal penelitian sedang suntikan DMPA diberikan setiap tiga bulan sampai empat kali.

Data dasar yang diambil adalah berat badan dan tekanan darah. *Follow up* dilakukan tiap 3 bulan menyangkut hal-hal berikut: berat badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, perubahan pola haid, perubahan libido, dan timbulnya akne. Pada pembahasan kali ini kami ingin menyoroti pada penggunaan ***paired sample T-test*** untuk analisis hasil, yakni dalam hal **kenaikan berat badan**.

Seperti telah disebut di depan, syarat penggunaan ***paired sample T-test*** adalah kelompok subyeknya sama tetapi pengamatan (pengukuran) hasil dilakukan pada waktu yang berbeda. Ada dua hal yang harus diperhatikan di sini:

1. Jika kita ingin membandingkan kenaikan berat badan setelah 3, 6, 9 dan 12 bulan sejak pemakaian implant atau setelah suntikan DMPA pertama, atau pada kedua jenis KB hormonal tersebut, maka kita harus menggunakan ***paired sample T-test***, karena subyeknya sama tetapi waktu pengukurannya yang berbeda, yakni saat masuk penelitian dan 12 bulan setelah memakai obat tersebut.
2. Jika kita ingin membandingkan apakah kenaikan berat badan (misal setelah 12 bulan) **pemakai *implant* sama atau berbeda** dengan kenaikan berat badan pada **pemakai DMPA**, maka kita harus menggunakan ***independent sample T-test***, karena kelompok subyeknya berbeda (yakni kelompok *implant* vs kelompok DMPA), tetapi waktu pengamatannya sama yakni sama-sama setelah 12 bulan.

Untuk menjawab pertanyaan pertama yakni: Apakah ada kenaikan berat badan setelah pemakaian KB hormonal (baik implant maupun DMPA) setelah 12 bulan pemakaian, maka kita melakukan ***paired sample T-test*** dengan 972 subjek. Subyek yang masuk dalam perhitungan adalah mereka yang datanya ada pada kedua pengamatan yakni saat awal penelitian dan saat akhir penelitian. Subyek yang datanya tidak lengkap (misal hanya ada di pengamatan awal dan tidak ada di pengamatan akhir atau sebaliknya) secara otomatis dikeluarkan dari perhitungan, sehingga perhitungan di atas tinggal 972 subyek saja.

Hasilnya adalah sebagai berikut:

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	BW at entry	46.18	972	5.486	.176
	BW, 12 months	47.01	972	5.581	.179

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	BW at entry & BW, 12 months	972	.869	.000

Paired Samples Test

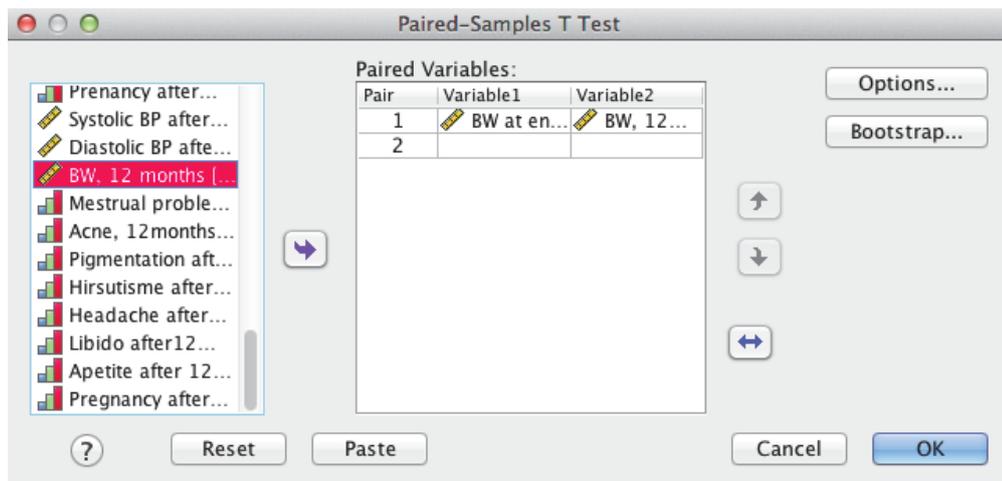
		Paired Differences					Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Dev	S. Er Mean	95% CI of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	BW at entry - BW, 12 months	-.821	2.833	.091	-.999	-.643	.000

Perhatikan bahwa kenaikan berat badan rata-rata adalah -0,821 kg dengan CI bervariasi dari -0,999 sampai -0,643. Karena rentang (*range*) CI tidak melewati angka NOL (semuanya di bawah NOL) maka kita simpulkan terdapat kenaikan berat badan yang bermakna setelah pemakaian KB progestin selama satu tahun. Hal ini juga dikonfirmasi dengan nilai $P = 0,000$. Pertanyaan selanjutnya adalah apakah kenaikan sebesar 0,821 kg selama satu tahun juga bermakna secara klinis? Jawaban tentu tergantung para klinisi dan para ibu pemakai KB tersebut.

Bagaimana langkah-langkah dalam SPSS?

1. Buka data: Nordmpa.sav
2. Klik Analyze → Compare means → Paired-Sample T tests.
3. Pindahkan variabel **BW at entry** dan **BW 12 months** ke kolom sebelah kanan.
4. Klik Options, dan pilih Confidence Interval Percentage: 95%

5. Tampak tampilan sebagai berikut:



6. Klik OK maka hasilnya adalah sebagai berikut:

→ **T-Test**

[DataSet2] /Users/macintosh/Desktop/HRS/Data Penelitian/nordmpa.sav

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 BW at entry	46.18	972	5.486	.176
BW, 12 months	47.01	972	5.581	.179

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 BW at entry & BW, 12 months	972	.869	.000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 BW at entry - BW, 12 months	-.821	2.833	.091	-.999	-.643	-9.035	971	.000

Confidence Interval untuk Beda Rata-Rata (Mean Difference)

Pada perhitungan risiko relatif, RR adalah rasio antara “persen ya” pada kelompok terpapar dengan “persen ya” pada kelompok kontrol, dengan kata lain RR adalah sebuah pecahan. Lihat kembali rumus RR:

$$RR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Karena RR adalah sebuah pecahan, maka *confidence interval* (CI) bergerak dari NOL sampai TIDAK TERHINGGA dan pada suatu saat, persis sama dengan SATU bila pembilang sama dengan penyebut. Jadi RR bisa selalu lebih kecil daripada satu, bisa sama dengan satu atau bisa lebih besar daripada satu, atau dilukiskan sebagai berikut.

$$1 \leq RR \leq 1$$

Dengan demikian, bila rentang CI (yang tidak lain adalah sebuah RR yang bergerak) **melewati angka SATU**, maka hal ini menunjukkan bahwa perbedaan proporsinya **TIDAK bermakna**. Bisa pula sebaliknya, jika CI bergerak di bawah atau di atas satu maka perbedaan proporsinya secara statistika adalah **BERMAKNA**.

Bagaimana dengan CI untuk **beda mean**? Beda *mean* adalah **SELISIH antara mean-1 dengan mean-2**. Karena beda *mean* adalah selisih pada sebuah data kontinyu, maka ia akan bergerak dari daerah negatif (di bawah NOL sampai di atas NOL, dan suatu saat ia persis sama dengan NOL, bila *mean-1* sama dengan *mean-2*). Dengan demikian CI untuk uji beda *mean* diartikan sebagai berikut:

1. Bila ia bergerak **TIDAK melewati angka NOL** (bisa di bawah NOL atau di atas NOL) maka beda kedua *mean* adalah **bermakna** secara statistik.
2. Bila ia bergerak dari **zona negatif sampai mencapai zona positif**, artinya **melewati angka NOL**, maka beda kedua *mean* adalah **TIDAK bermakna** secara statistika.
3. Secara umum beda *mean* dapat dilukiskan sebagai berikut:

$$0 \leq \text{Beda Mean} \leq 0$$

Pada contoh di atas, beda *mean* adalah -0,821 dengan CI bergerak dari -0,999 sampai -0,643; artinya CI bergerak semuanya di dalam zona negatif dan TIDAK melewati NOL. Kesimpulannya adalah kenaikan berat badan setelah satu tahun pemakaian KB progestin BERMAKNA secara statistik. Apakah secara klinis juga bermakna? Tentu jawabnya terserah pada penilaian para klinisi dan ibu-ibu pemakai KB tersebut. Angka rentang CI selalu dapat dikonfirmasi dengan nilai P. Pada contoh di atas, nilai P nya adalah 0,000.

Perhatian:

1. Sekali lagi, jangan bingung dengan CI untuk beda proporsi. Pada CI untuk beda proporsi, perbedaan dikatakan bermakna bila CI tidak melewati angka satu. Jadi bilangan kuncinya adalah ANGKA SATU. Mengapa demikian? Karena RR atau OR untuk beda proporsi adalah sebuah angka hasil pembagian, yakni

$$\boxed{RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}} \quad \text{dan} \quad \boxed{OR = \frac{ad}{bc}}$$

Dengan demikian proporsi antara kedua kelompok adalah sama, bila $RR = 1$, atau $a/(a+b) = c/(c+d)$, atau pembilang sama dengan penyebut.

2. CI untuk beda *mean* didasarkan atas perhitungan bahwa dua buah bilangan dikatakan sama kalau selisih keduanya sama dengan NOL. Sebutlah jika ada bilangan A dan B, maka A dikatakan sama dengan B kalau $A - B = 0$. Angka NOL inilah yang dipakai sebagai bilangan kunci pada CI beda *mean*. Jika CI melewati NOL maka kedua *mean* tidak berbeda secara bermakna, sebaliknya jika CI tidak melewati NOL maka kedua *mean* berbeda secara bermakna.

MANN-WHITNEY U TEST (WILCOXON RANK TEST)

Telah disebutkan di depan bahwa *T-test* hanya bisa dipakai kalau:

1. Sampelnya cukup besar (>20 semuanya atau ada yang mengatakan >30),
2. Mengikuti distribusi normal, artinya variasi nilai pengamatan individu tidak terlalu besar (SD tidak lebih dari 30% mean) dan tidak terlalu miring (*skew*).

Kalau tidak dipenuhi dua syarat di atas, maka gunakan Mann-Whitney U test, yaitu suatu uji untuk membandingkan dua data kontinyu yang berdistribusi tidak normal.

Contoh 1:

Karpatkin dkk (cit. Pocock, 1983) melakukan uji klinis untuk mengetahui apakah pemberian steroid pada ibu hamil yang menderita trombositopenia autoimun dapat menaikkan angka trombosit janin.

Hasilnya sebagai berikut:

Tabel 35. Pengaruh steroid terhadap angka trombosit janin setelah lahir

Subyek Nomer	Angka trombosit (per μL)	Rangking
1	120.000	12
2	124.000	13
3	215.000	18
4	90.000	9
5	67.000	8
6	126.000	14
7	95.000	10
8	190.000	17
9	180.000	16
10	135.000	15
11	399.000	19
12	65.000	7

Kontrol		
1	12000	1
2	20000	3
3	112000	11
4	32000	4
5	60000	6
6	40000	5
7	18000	2

Langkah berikutnya adalah sbb:

$$n_1 = \text{banyaknya subyek pada kelompok yang kecil} \\ = 7$$

$$n_2 = \text{banyaknya pada kelompok yang yang besar} \\ = 12$$

$$T_{\text{Observed}} = \text{jumlah nilai ranks pada kelompok kecil} \\ = 1+3+11+4+6+5+2 \\ = 32$$

$$T_{\text{expected}} = n_1 \times (n_1+n_2+1)/2 \\ = 7 \times (7+12+1)/2 \\ = 70$$

$$\text{Hitung } t = \frac{|T_o - T_e|}{\sqrt{\frac{n_1 \times n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{n_2}}}$$

$$\text{Hitung } t = \frac{|T_o - T_e|}{\sqrt{\frac{n_1 \times n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{n_2}}}$$

$$\text{Hitung } t = \frac{|32 - 70|}{\sqrt{\frac{7 \times 12 \times 20}{12}}} = 3,21$$

Dengan melihat tabel (dengan db 17), maka nilai 3,21 terletak lebih kecil daripada taraf signifikansi 1%. Dengan demikian terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah trombosit janin yang mendapat steroid dibandingkan kontrol pada tingkat kemaknaan kurang dari 0,01.

Bagaimana jika data ini diolah dengan SPSS? Jawabnya adalah sebagai berikut:

1. Buka file: Karpatkin.sav
2. Klik Analyze → Nonparametric test → klik Independent sample
3. Masukkan Jumlah Trombosit dalam kotak Test Field dan Study Group (SG) dalam kotak Groups.
4. Tekan OK maka hasilnya adalah sebagai berikut:

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Jumlah trombosit is the same across categories of Study Group.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.036 ¹	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Perhatikan bahwa nilai P yang muncul adalah 0,036 (berarti ada perbedaan yang bermakna). Memang terdapat perbedaan antara perhitungan manual dengan perhitungan dengan komputer. Kami menganjurkan untuk meninggalkan perhitungan manual dan selalu menggunakan komputer.

Contoh 2:

Seorang Residen Obstetrika dan Ginekologi FK UGM ingin mengetahui seberapa besar perbedaan kadar estrogen (E_2) antara perempuan yang sudah menopause dibanding yang belum. Juga antara perempuan gemuk dan yang tidak gemuk. Dia melakukan penelitian dengan mengambil sampel perempuan yang berumur antara 45 sampai 90 tahun. Gemuk dan tidak gemuk ditentukan berdasar IMT dengan batas < 25 dan ≥ 25 kg/m². Kadar E_2 diperiksa di Laboratorium Biomolekular FK UGM, dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. Hasilnya menunjukkan kadar E_2 berdistribusi tidak normal.

Kadar Estrogen*

N	Valid	84
	Missing	0
Mean		19.4761
Median		7.7950
Mode		5.00
Std. Deviation		35.37328
Skewness		3.461
Std. Error of Skewness		.263
Kurtosis		11.548
Std. Error of Kurtosis		.520
Minimum		5.00
Maximum		179.90

Sumber: Saridewi N, 2013

Pertanyaan:

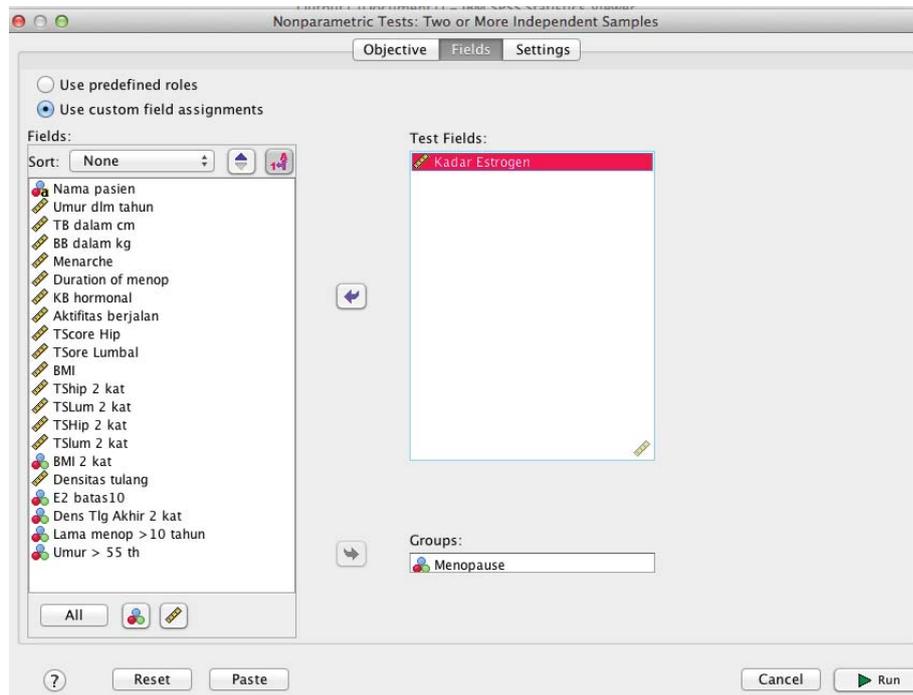
Bagaimana perbedaan kadar E_2 antara perempuan yang sudah menopause dibanding yang belum? Bagaimana pula perbandingan kadar E_2 pada perempuan yang gemuk dibanding yang tidak gemuk? Karena distribusi E_2 tidak normal, maka digunakan ***Mann-Whitney U Test***. Test ini membandingkan distribusi harga sebuah variabel di seluruh kelompok, bukan *mean*, karena *mean* pada data yang tidak terdistribusi normal tidak mencerminkan distribusi harga yang sesungguhnya. Lihat data E_2 di atas, tampak bahwa antara *mean*, *median*, *mode* dan *SD* sangat besar bedanya. Bahkan *SD* lebih besar daripada *mean*, yang normalnya kurang dari 30%

Untuk menjawab pertanyaan ini, gunakan SPSS.

Langkah-langkah dalam SPSS

1. Buka file: Data Nur for Chisq.sav
2. Klik Analyze → Nonparametric Tests → Independent Samples
3. Klik Fields → Pindahkan **Kadar estrogen** ke kotak Test Field
4. Pindahkan **Menopause** ke kotak Groups

Tampilan di jendela SPSS adalah sebagai berikut:



5. Klik RUN, maka hasilnya adalah sebagai berikut:

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Kadar Estrogen is the same across categories of Menopause.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

6. Hal yang sama untuk variabel *independent* Gemuk/Tidak (IMT)

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Kadar Estrogen is the same across categories of BMI 2 kat.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.003	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Dari kedua gambar di atas terlihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada distribusi kadar E₂ berdasar status menopause (gambar atas, dengan P = 0,000) dan IMT (gambar bawah dengan P=0,003).

BAB IV. ANALISIS REGRESI LOGISTIK

PENDAHULUAN

Analisis regresi logistik adalah bagian dari analisis multivariat. Berbeda dengan analisis bivariat yang hanya membutuhkan dua variabel untuk dicari hubungannya, maka analisis multivariat adalah analisis yang mencari hubungan lebih dari dua variabel. Oleh karena itu pada analisis multivariat paling sedikit dibutuhkan tiga variabel yakni dua variabel *independent* (bebas) untuk satu variabel *dependent* (tergantung). Jika terdapat lebih dari tiga variabel, maka satu berfungsi sebagai variabel *dependent*, satu sebagai variabel *independent* utama dan yang lain berfungsi sebagai variabel luar.

Pada kesempatan ini kami ingin membicarakan empat analisis multivariat yang paling sering digunakan, yakni analisis regresi logistik, analisis regresi linear multivariat, analisis stratifikasi Mantel-Haenszel dan analisis ketahanan hidup (*survival analysis*).

Karena analisis regresi logistik termasuk salah satu analisis multivariat, maka paling tidak dibutuhkan tiga variabel untuk diolah bersama-sama. Paling tidak harus ada dua variabel *independent* untuk sebuah variabel *dependent*. Sering kali data yang harus diolah dengan analisis regresi logistik mempunyai variabel *independent* lebih dari dua. Berbeda dengan analisis bivariat yang menggunakan *chi-square test* untuk uji beda proporsi (karena hanya melibatkan dua variabel yakni *independent* dan *dependent*), maka pada analisis regresi logistik beberapa variabel *independent* yang merupakan variabel luar diolah bersama-sama dengan variabel *independent* utama untuk melihat variabel mana yang pengaruhnya terhadap variabel *dependent* paling besar. Selanjutnya akan terlihat berturut-turut variabel yang pengaruhnya lebih kecil yang ditunjukkan dengan besarnya *odds ratio* (OR, yang dalam paket SPSS disebut eksponen beta) dengan nilai probabilitasnya.

Dari banyak variabel *independent*, biasanya ada satu variabel yang dianggap sebagai variabel *independent utama*, sedang variabel *independent* lain dianggap sebagai *co-factor*. Luaran yang muncul akan menunjukkan besarnya masing-masing variabel luar terhadap variabel *dependent*. Akan terlihat nanti bahwa variabel *independent* utama belum tentu merupakan variabel yang kontribusinya paling besar dalam menentukan hasil.

Perhatikan contoh berikut ini:

Seorang Residen Obstetrika dan Ginekologi ingin melihat pengaruh pemberian kemoradiasi pada pasien kanker serviks yang telah dilakukan histerektomi radikal. Dasar pemikirannya adalah dengan pemberian tambahan kemoradiasi, maka ketahanan hidup pasien meningkat, sehingga jumlah pasien yang meninggal lebih kecil. Masalah yang muncul adalah kematian pasien dipengaruhi oleh banyak faktor sehingga peneliti ini ingin melihat faktor prognostik apa yang paling besar pengaruhnya.

Pertanyaan penelitian : Apakah pemberian kemoradiasi dapat menurunkan angka kematian pasien kanker serviks setelah operasi?

Variabel *dependent* : kematian (mati/hidup)

Variabel *independent* utama : jenis terapi
Paparan (*Exposure*) : operasi + kemoradiasi
Kontrol : operasi saja

Variabel luar(*co-factor*) : umur ibu (≥ 40 th/kurang), ukuran tumor (≥ 3 cm/kurang), stadium klinis (IIa/I), jenis patologi (adeno ca/epidermoid ca), diferensiasi sel (jelek/baik), invasi vakular (ya/tidak), metastase (ya/tidak). Dengan melakukan analisis regresi logistik, maka dapat diketahui variabel apa yang pengaruhnya paling besar.

Untuk menjawab pertanyaan ini, langkah baku analisis data harus dikerjakan, yakni melakukan **analisis bivariat lebih dahulu** (dengan *chi-square test*), lalu dilanjutkan dengan **analisis multivariat menggunakan analisis regresi logistik**.

Perhatikan perbedaan yang terjadi pada RR antara analisis bivariat (*chi-square test*) dengan OR pada analisis regresi logistik.

Dengan menggunakan analisis bivariat (*chi-square test*), maka hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 36. Pengaruh variabel utama (jenis terapi) dan variabel luar lain terhadap kematian pasien secara sendiri-sendiri

Variabel	RR	Lower limit	Upper Limit	Nilai P
Umur (40 th/kurang)	1.19	.42	4.06	0,65
Ukuran (3cm/kurang)	2.97	1.30	7.85	0,01
Stadium (IIA/I)	1.13	.62	2.81	0,49
Terapi (komb/opr)	.90	.43	1.88	0,77
PA (non epd/epid)	1.26	.62	2.58	0,53
Dif. sel (baik/jelek)	1.56	.77	3.15	0,23
Invasi vask (ya/tidak)	3.11	1.73	5.59	0,002
Metastase (ya/tidak)	3.74	.56	24.74	0,09

Sumber: Zainuddin M, Siswosudarmo R, 2000.

Perhatikan bahwa jenis terapi yang merupakan variabel utama yang diteliti, ternyata hanya berkontribusi 0,90 menurunkan kematian. Faktor yang paling besar berhubungan dengan kematian pasien adalah ada tidaknya invasi vaskular (RR 3,11; CI 1,73-5,559; P 0,002) dan ukuran tumor (RR 2,97; CI 1,30-7,85; P 0,01). Dengan melihat besarnya nilai RR dan *confidence interval* yang tidak melewati angka satu dan nilai P yang lebih kecil daripada 0,05, maka kedua faktor prognosis dapat dikatakan berbeda baik secara klinis maupun statistika. Faktor metastasis secara klinis mempunyai arti yang bermakna dengan RR 3,74, tetapi secara statistik tidak karena rentang *confidence interval*-nya (0,50-24,74) melewati angka 1, begitu pula dengan nilai P 0,09.

Untuk menentukan variabel mana yang mempunyai kontribusi paling besar dan bagaimana menentukan urutan variabel-variabel tersebut dalam menentukan besar kecilnya kematian pasien, maka perlu dilakukan analisis multivariat, yakni dengan memasukkan semua variabel bebas dan dicari hubungannya dengan variabel tergantung. Karena semua variabel baik variabel bebas, tergantung, dan variabel luar adalah data dikotom, maka jenis analisis multivariat yang tepat adalah analisis regresi logistik.

Sebagai variabel *independent* (bebas) adalah jenis terapi (kombinasi/operasi saja), variabel *dependent* (tergantung) adalah kematian (hidup atau mati) dan variabel luar (*co-factor*) adalah umur (40 tahun/kurang), ukuran tumor (3cm/kurang), stadium (IIa/I), jenis PA (non-epidermoid/epidermoid), diferensiasi sel (baik/buruk), invasi vaskular (ada/tidak) dan metastase (ada/tidak). Untuk kepentingan analisis regresi logistik maka semua variabel yang **menguntungkan dikode 0** dan yang

tidak menguntungkan dikode 1. Bentuk pengkodean ini akan sangat memudahkan pada waktu kita menghitung nilai Y yakni sebuah nilai yang dipakai untuk menghitung besarnya probabilitas P (lihat bawah).

Hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 37. Hasil analisis regresi logistik pada semua variabel yang berpotensi mempengaruhi kematian pada kanker serviks

Variables in the Equation					
	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
umur1	.653	.373	1.922	.456	8.097
size	.947	.218	2.579	.572	11.624
stad	1.297	.108	3.659	.753	17.794
ter	.324	.634	1.382	.365	5.240
Step 1 ^a pa	.174	.811	1.190	.284	4.981
dif	.495	.536	1.640	.343	7.851
inv	2.403	.022	11.054	1.416	86.317
met	2.081	.086	8.013	.744	86.279
Constant	-4.479	.002	.011		

a. Variable(s) entered on step 1: umur1, size, stad, ter, pa, dif, inv, met.

Sumber: Zainuddin M dan Siswosudarmo R, 2000

Perhatikan bahwa terjadi perubahan yang cukup besar pada nilai RR setelah dilakukan analisis multivariat dengan regresi logistik. Dengan melihat nilai **Exp(B)**, yang tidak lain adalah OR terlihat bahwa faktor utama yang mempengaruhi kematian pasien adalah adanya invasi vaskular (inv) disusul berturut-turut oleh metastase (met), stadium klinis (stad), ukuran tumor (size), umur (umur1) dan diferensiasi sel (dif). Jenis terapi, yang merupakan faktor *independent* utama yang diteliti, ternyata hanya menduduki urutan ke-7. Dari tabel tersebut juga terlihat bahwa hanya invasi vaskuler yang menunjukkan perbedaan yang bermakna baik secara statistika maupun klinis. Jenis terapi yang merupakan variabel *independent* utama yang diteliti ternyata tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna baik secara klinis (OR 1,38) maupun secara statistika (CI 0,365-5,20 dan P 0,634).

Bagaimana menuliskan hasil analisis regresi dalam laporan penelitian? Ada tiga hal yang harus diperhatikan yakni jenis variabel, nilai Exp(B) atau OR dengan rentang *confidence interval*-nya dan nilai P. Berikut adalah contoh penulisan hasil analisis regresi untuk Tabel 37 di atas.

Tabel 38. Hasil analisis regresi logistik

Variabel	OR (ExpB)	95% CI	Nilai P
Terapi			
Kombinasi	1,32	0,37 - 5,24	0,63
Operasi saja	1		
Umur (tahun)			
≥ 40	1,92	0,46 – 8,10	0,37
< 40	1		
Ukuran tumor			
≥ 3 cm	2,58	0,57 – 11,62	0,22
< 3cm	1		
Stadium			
IIA	3,7	0,75 – 11,79	0,11
I	1		
Patologi anatomi			
Adeno ca	1,19	0,28 – 4,98	0,81
Epidermoid ca	1		
Diferensiasi sel			
Buruk	1,64	0,34 – 7,85	0,54
Baik	1		
Invasi vaskular			
Ada	11,05	1,42 – 86,32	0,02
Tidak	1		
Metastase			
Ada	8,01	0,74 – 86,28	0,09
Tidak	1		

Secara umum persamaan regresi pada analisis multivariat adalah:

$$Y = \text{Konstanta} + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_iX_i,$$

Di mana:

- Y = faktor penentu probabilitas
- X = variabel bebas yang masuk dalam persamaan
- B = koefisien regresi (*slope*)

Menghitung Probabilitas

Selanjutnya nilai probabilitas dihitung berdasar rumus:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Kembali pada contoh tabel 17, maka persamaan regresinya adalah:

$$Y = -4.479 + 0.653 \text{ Umur} + 0.947 \text{ Size} + 1.297 \text{ Stad} + 0.324 \text{ Ter} + 0.174 \text{ PA} + 0.495 \text{ Dif} + 2.403 \text{ Inv} + 2.081 \text{ Met}$$

Bagaimana rumus tersebut digunakan?

Contoh pertama:

Berapa kemungkinan seorang penderita kanker serviks mati dalam 5 tahun bila dia mempunyai karakteristik sebagai berikut?

Umur	= 51 tahun	(kode 1)
Ukuran tumor	= 2,4 cm	(kode 0)
Stadium	= Ib	(kode 0)
Terapi	= kombinasi	(kode 0)
PA	= epidermoid	(kode 0)
Diferensiasi sel	= baik	(kode 0)
Invasi vaskular	= ya	(kode 1)
Metastasis	= ya	(kode1)

Perlu diingat bahwa pada analisis regresi logistik, koding adalah sangat penting, dan selalu faktor prognostik yang jelek di kode 1 dan faktor prognosis yang baik di kode 0. Dengan mengacu pada persamaan di atas, maka:

$$Y = -4.479 + 0.653*1 + 0.947*0 + 1.297*0 + 0.324*0 + 0.174*0 + 0.495*0 + 2.403*1 + 2.081*1 \rightarrow .658$$

Probabilitas pasien tersebut mati dalam 5 tahun dihitung berdasar rumus probabilitas:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Maka diperoleh:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,658}} = 0,659$$

Dengan nilai P = 0,659, artinya probabilitas mati dalam 5 tahun setelah pengobatan adalah 65,9%

Contoh kedua:

Berapa kemungkinan seorang penderita kanker serviks mati dalam 5 tahun bila dia mempunyai karakteristik sebagai berikut:

Umur	= 39 tahun	(kode 0)
Ukuran tumor	= 2,4 cm	(kode 0)
Stadium	= Ib	(kode 0)
Terapi	= kombinasi	(kode 0)
PA	= non-epidermoid	(kode 1)
Diferensiasi sel	= baik	(kode 0)
Invasi vaskular	= tidak	(kode 0)
Metastasis	= tidak	(kode 0)

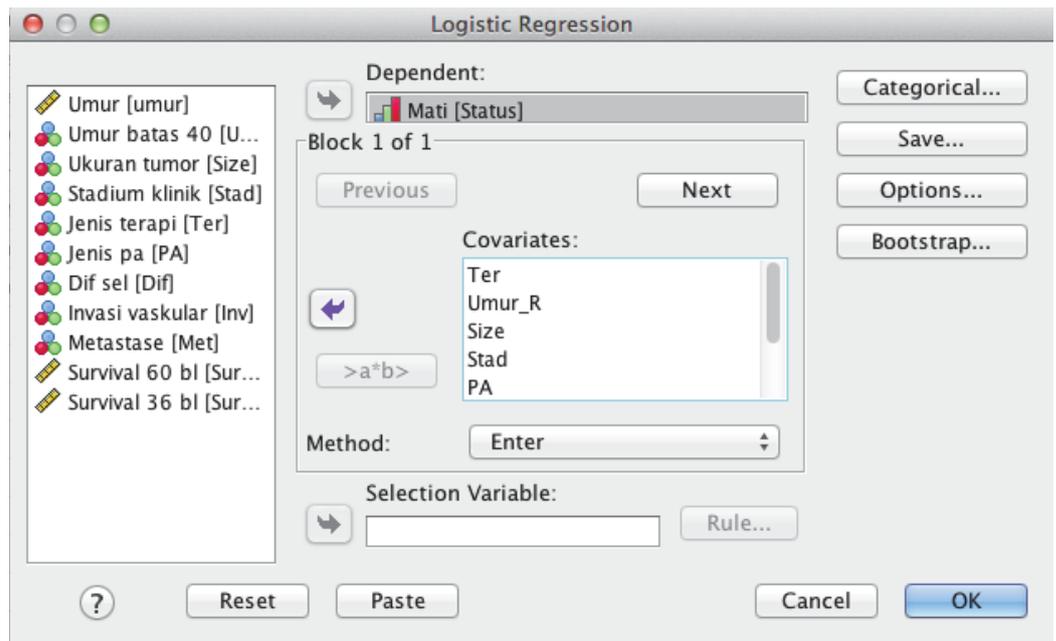
Persamaan regresinya adalah

$$Y = -4.479 + 0.653*0 + 0.947*0 + 1.297*0 + 0.324*0 + 0.174*1 + 0.495*0 + 2.403*0 + 2.081*0 \rightarrow -4.305$$

Dengan rumus di atas diperoleh $P = 0,017$, artinya artinya probabilitas mati dalam 5 tahun setelah pengobatan adalah 1,7%.

Bagaimana langkah-langkah dalam SPSS?

1. Buka file: Data Jae for logreg.sav
2. Klik Analyze → Regression → Binary logistics → Klik
3. Pindahkan variabel di kolom kiri ke kotak di sebelah kanan, isikan:
 - a. Status → ke kolom Dependent
 - b. Jenis terapi → ke kolom Covariate, lalu berturut-turut masukkan semua variabel luar yang berpotensi sebagai *confounder* ke dalam kotak Covariate di bawah Jenis terapi, seperti gambar berikut:



4. Klik Options

- a. Isikan pada kotak CI for $\exp(\beta)$: 95%
- b. Klik Continue → Klik OK maka hasilnya sebagai berikut:

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Ter	.324	.680	.227	1	.634	1.382	.365	5.240
Umur_R	.653	.734	.792	1	.373	1.922	.456	8.097
Size	.947	.768	1.520	1	.218	2.579	.572	11.624
Stad	1.297	.807	2.585	1	.108	3.659	.753	17.794
PA	.174	.730	.057	1	.811	1.190	.284	4.981
Dif	.495	.799	.383	1	.536	1.640	.343	7.851
Inv	2.403	1.049	5.250	1	.022	11.054	1.416	86.317
Met	2.081	1.213	2.946	1	.086	8.013	.744	86.279
Constant	-4.479	1.481	9.153	1	.002	.011		

a. Variable(s) entered on step 1: Ter, Umur_R, Size, Stad, PA, Dif, Inv, Met.

Dari tabel Variables in the Equation inilah diperoleh persamaan garis regresi:

$$Y = -4.479 + 0.324 \text{ Ter} + 0.653 \text{ Umur_R} + 0.947 \text{ Size} + 1.297 \text{ Stad} + 0.174 \text{ PA} + 0.495 \text{ Dif} + 2.403 \text{ Inv} + 2.081 \text{ Met.}$$

BAB V. ANALISIS REGRESI LINEAR

PENDAHULUAN

Analisis regresi linear adalah analisis statistika untuk mencari hubungan antara dua atau lebih variabel, yang variabel *dependent*-nya berupa data kontinyu. Jika hanya mencari hubungan antara dua variabel (*dependent* dan *independent*) yang keduanya data kontinyu maka ia disebut **analisis regresi linear sederhana (*simple linear regression*)**. Jika variabel *independent* nya lebih dari satu (bisa data kontinyu ataupun diskrit) maka ia disebut **analisis regresi linear ganda (*multivariate linear regression*)**.

ANALISIS REGRESI LINEAR SEDERHANA (*SIMPLE LINEAR REGRESSION*).

Analisis regresi linear sederhana dipakai untuk mencari hubungan antara dua variabel kontinyu. Kalau pada analisis regresi logistik semua variabel harus dalam bentuk data dikotom, maka pada analisis regresi linear sederhana kedua variabel harus dalam bentuk data kontinyu. Karena disini sifatnya sederhana, maka jenis analisis ini hanya membutuhkan dua variabel saja. Satu variabel berfungsi sebagai variabel *independent* (paparan, *exposure*) dan yang satunya sebagai variabel yang dipengaruhi atau variabel *dependent* (*outcome*, *effect* atau hasil).

Contoh analisis seperti ini adalah bagaimana tinggi fundus uterus (TFU) mempengaruhi berat lahir janin. Dalam contoh ini jelas bahwa berat bayi lahir (BBL) sangat dipengaruhi oleh TFU, meskipun bisa dibalik berat janin mempengaruhi TFU. Karena dalam praktik yang diukur adalah TFU dan sebagai *outcome*-nya adalah BBL, maka sebagai variabel *independent* adalah TFU dan sebagai variabel *dependent*-nya adalah BBL. Dengan rumus regresi sederhana kita bisa memperkirakan (menaksir, mengestimasi, memprediksi) berapa BBL berdasar TFU.

Contoh:

Risanto ingin mengetahui seberapa besar hubungan antara TFU dengan BBL. Di samping itu, ia juga ingin membuat rumus sederhana untuk memperkirakan BBL dengan mengetahui TFU. Rumus ini dianggap sederhana dan dapat menggantikan rumus Johnson maupun pemeriksaan ultrasonografi yang membutuhkan alat canggih dan ketrampilan pemeriksa.

Sebanyak 655 ibu hamil dengan umur kehamilan 37-42 minggu, janin tunggal, presentasi kepala, tidak ada massa abnormal intra-abdomen, tidak ada polihidramnion dan tidak ada kelainan janin mayor dimasukkan dalam penelitian ini. Pengukuran TFU dilakukan pada fase laten, sehingga dalam 24 jam bayi telah lahir. TFU diukur dengan pita jahit dari simfisis pubis sampai pertengahan fundus uterus. Bayi ditimbang segera setelah lahir dengan timbangan yang sama. Penelitian dikerjakan di RS Sardjito dan beberapa RS Afiliasi.

Hasilnya adalah sebagai berikut:

Ada 5 *output* komputer yang harus diperhatikan yakni: *correlation*, *coefisien*, *model summary*, *anova* dan *diagram scatter plot*.

Correlations

		Tinggi fundus (cm)	Berat badan lahir (gram)
Tinggi fundus (cm)	Pearson Correlation	1	.927**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	655	655
Berat badan lahir (gram)	Pearson Correlation	.927**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	655	655

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Dari tabel ini diperoleh nilai koefisien korelasi (*Pearson Correlation*, R) sebesar **0,927** yang menunjukkan adanya hubungan yang positif dan kuat (mendekati satu) dengan derajat kemaknaan yang sangat tinggi (**P=0,00**).

Coefficients^a

Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
B	Std. Error	Beta		
-881.308	62.220		-14.164	.000
124.904	1.985	.927	62.932	.000

a. Dependent Variable: Berat badan lahir (gram)

b. Predictors: (Constant), Tinggi fundus (cm)

Tabel ini menentukan persamaan garis regresi pada analisis regresi linear sederhana.

Secara umum persamaan garis regresi sederhana adalah:

$$Y = \text{Konstanta} + BX$$

Di mana B adalah koefisien regresi (*slope*) dan X adalah variabel *independent* yang diperoleh melalui pengukuran individu.

Dengan demikian persamaannya dapat disusun sebagai berikut:

$$Y = -881,308 + 124,904 X; \text{ atau disederhanakan menjadi:}$$

$$Y = 125 X - 880$$

Dimana: Y = berat lahir dalam gram

X = tinggi fundus dalam cm.

Rumus di atas inilah yang dikenal sebagai **Rumus Risanto**. Seberapa jauh Rumus Risanto dapat digunakan, maka perlu dilihat beberapa hal yakni *model summary* dan *anova*.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.927 ^a	.858	.858	128.440

a. Dependent Variable: Berat badan lahir (gram)

b. Predictors: (Constant), Tinggi fundus (cm)

ANOVA^a

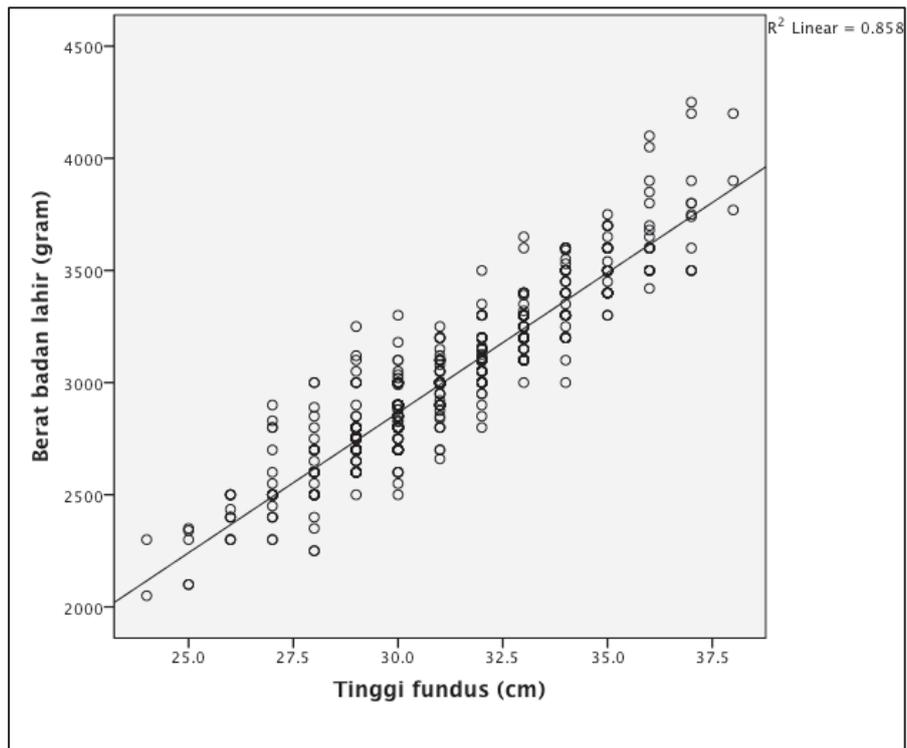
Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1					
Regression	65335852.815	1	65335852.815	3960.494	.000 ^b
Residual	10772471.771	653	16496.894		
Total	76108324.586	654			

a. Dependent Variable: Berat badan lahir (gram)

b. Predictors: (Constant), Tinggi fundus (cm)

1. Dengan melihat hasil uji **anova dan model summary**, maka kualitas Rumus Risanto di atas dapat dinilai sebagai berikut: Dari uji anova didapatkan $P = 0.000$ artinya rumus tersebut layak digunakan ($P < 0.05$)
2. Dari *model summary*, lihat nilai **adjusted R square (ARS)**. Makin mendekati SATU (100%) maka persamaan tersebut makin baik. Pada hasil di atas, **ARS = 0,858** artinya tinggi fundus uteri mampu memprediksi berat lahir sebesar **85,8%**, dan sisanya sebesar 14,2% mungkin dipengaruhi oleh faktor lain. Faktor lain seperti kenaikan berat badan selama kehamilan (*pregnancy weight gain*), indeks massa tubuh, tebal lipatan kulit ibu mungkin ikut berpengaruh pada 14,2% sisanya.

Hubungan antara TFU dengan BBL dapat digambarkan dengan *scatter plot* sebagai berikut:

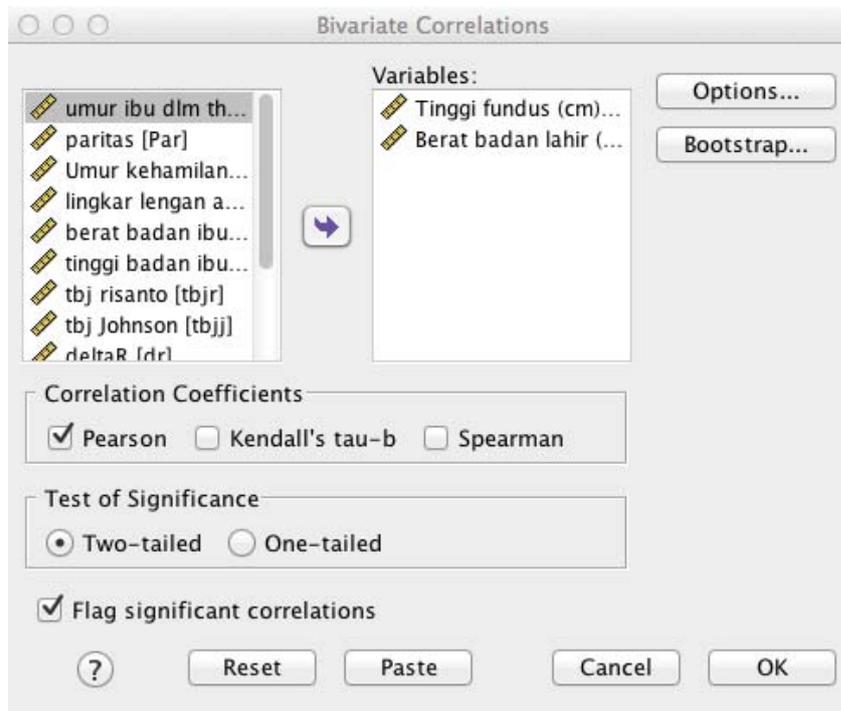


Gambar 15. Scatter plot hubungan tinggi fundus uteri dengan berat bayi lahir

Bagaimana langkah-langkah dalam SPSS?

1. Untuk memperoleh koefisien regresi:
 - a. Buka file: **Intan 23 Juli 2012.sav**
 - b. Klik Analyze → Correlate → Bivariate → muncul jendela
 - c. Masukkan Tinggi fundus dan Berat badan lahir ke kotak sebelah kanan

d. Lalu klik OK maka hasilnya adalah sebagai berikut:



Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
Tinggi fundus (cm)	31.25	2.531	655
Berat badan lahir (gram)	3021.60	341.136	655

Correlations

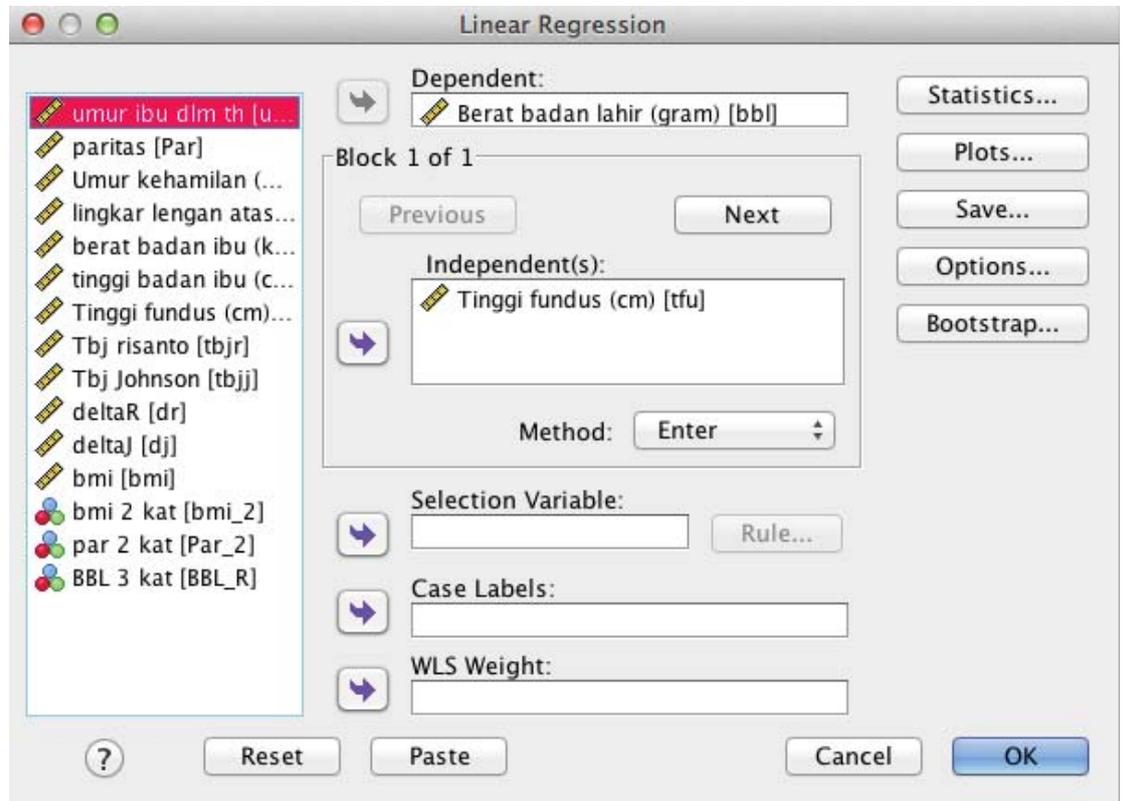
		Tinggi fundus (cm)	Berat badan lahir (gram)
Tinggi fundus (cm)	Pearson Correlation	1	.927**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	655	655
Berat badan lahir (gram)	Pearson Correlation	.927**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	655	655

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

2. Untuk memperoleh persamaan garis regresi:

- a. Buka file: **Intan 23 Juli 2012.sav**
- b. Klik Analyze → Regression → Linear
- c. Pindahkan variabel di kolom kiri ke kotak di sebelah kanan

- d. Masukkan Berat bayi lahir dalam kotak Dependent
- e. Masukkan Tinggi fundus dalam kotak Independent
- f. Beri centang pada kolom Confidence Interval 95%
- g. Klik Continue → OK, maka hasilnya adalah sebagai berikut:



Model Summary									
Model	R	R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					
				R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	.927 ^a	.858	.858	.858	3960.494	1	653	.000	

a. Predictors: (Constant), tinggi fundus (cm)

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	65335852.8	1	65335852.8	3960.494	.000 ^b
	Residual	10772471.8	653	16496.894		
	Total	76108324.6	654			

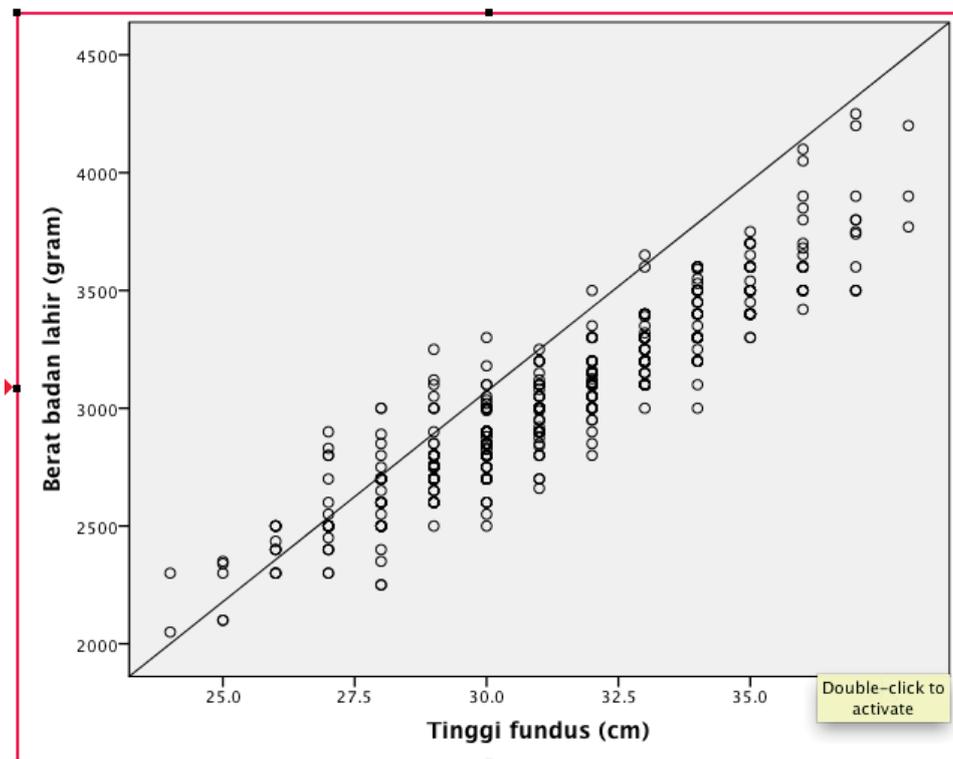
- a. Dependent Variable: Berat badan lahir (gram)
- b. Predictors: (Constant), tinggi fundus (cm)

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-881.308	62.220		-14.164	.000	-1003.484	-759.132
	tinggi fundus (cm)	124.904	1.985	.927	62.932	.000	121.007	128.801

- a. Dependent Variable: Berat badan lahir (gram)

Bagaimana untuk memperoleh grafiknya?

1. Buka file: **Intan 23 Juli 2012.sav**
2. Klik Analyze → Klik Graphs → Legacy Dialogs →
3. Pilih Scatter/Dot → Klik → Pilih Simple Scatter → Klik Define
4. Masukkan variabel di kolom kiri ke kotak di sebelah kanan:
 - a. **Tinggi fundus ke dalam kotak X axis**
 - b. **Berat badan lahir dalam Y axis**
5. Klik OK maka grafik akan muncul
6. Lakukan *double click* pada kotak *scatter plot*, lalu pilih garis diagonal pada simbol-simbol di deret atas, maka akan muncul gambar grafik seperti berikut ini:



Gambar 16. Scatter plot berat badan lahir dan tinggi fundus

Dari rumus estimasi berat lahir di atas dapat dibuat tabel sebagai berikut:

Tabel 39. Estimated birth weight based on the new Risanto's formula

$$\text{EBW (gram)} = 125 \times \text{FH (cm)} - 880$$

FH (cm)	EBW (gram)	FH (cm)	EBW (gram)
25.0	2245.0	33.0	3245.0
25.5	2307.5	33.5	3307.5
26.0	2370.0	34.0	3370.0
26.5	2432.5	34.5	3432.5
27.0	2495.0	35.0	3495.0
27.5	2557.5	35.5	3557.5
28.0	2620.0	36.0	3620.0
28.5	2682.5	36.5	3682.5
29.0	2745.0	37.0	3745.0
29.5	2807.5	37.5	3807.5
30.0	2870.0	38.0	3870.0
30.5	2907.5	38.5	3932.5
31.0	2995.0	39.0	3995.0
31.5	3.057,5	39.5	4057.5
32.0	3120.0	40.0	4120.0
32.5	3182.5	40.5	4182.5

Sumber: Siswosudarmo R, 2014.

ANALISIS REGESI LINEAR GANDA (*MULTIVARIATE LINEAR REGRESSION*)

Kalau pada analisis regresi linear sederhana, kita hanya membutuhkan dua variabel kontinu untuk dicari hubungannya, maka pada analisis regresi linear multivariat, paling tidak dibutuhkan tiga variabel untuk dianalisis secara bersama-sama. Variabel *dependent* adalah data kontinu sedang variabel *independent*-nya bisa berupa data kontinu ataupun data diskrit.

Perhatikan contoh di bawah ini:

Seorang Residen ingin meneliti densitas massa tulang (DMT) dihubungkan dengan indeks massa tubuh (IMT), kadar estrogen, umur, dan status menopause (sudah/belum). DMT sebagai variabel *dependent* adalah data kontinu, demikian juga IMT, kadar E₂ dan umur sebagai variabel *independent* adalah data kontinu. Status menopause (sudah/belum) adalah data diskrit.

Sebanyak 84 subyek penelitian direkrut, dari umur 45 tahun sampai 90 tahun. Estrogen (E₂) diperiksa di laboratorium bioteknologi FK UGM dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. DMT diperiksa pada verebra lumbal (VL) 4 dan 5 menggunakan metode *dual energy X rays absorpsiometri (DEXA)* di Bagian Radiologi RS Sardjito.

Secara deskriptif, hasilnya adalah sebagai berikut:

Descriptive Statistics

Variabel	N	Min	Maks	Mean	Std. Deviation
Umur (tahun)	84	45	90	59.63	8.846
Kadar E ₂ (pg/dL)	84	5.00	179.90	19.4761	35.37328
IMT (kg/m ²)	84	13.60	36.73	23.8981	4.66892
DMT	84	-5.60	1.80	-1.7929	1.50507
Valid N (listwise)	84				

Menopause

Menopause	N	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Sudah	72	85.7	85.7	85.7
Belum	12	14.3	14.3	100.0
Total	84	100.0	100.0	

Pertanyaan yang muncul sekarang adalah bagaimana pengaruh umur, kadar E₂, IMT dan status menopause secara bersama-sama terhadap DMT? Untuk menjawab pertanyaan ini digunakan analisis regresi linear multivariat karena variabel *dependent*-nya adalah DMT (data kontinyu) dan variabel *independent*-nya sebanyak empat buah, tiga di antaranya (umur, kadar E₂ dan IMT) adalah data kontinyu dan satu buah yakni status menopause adalah data diskrit.

Hasilnya adalah sebagai berikut:

Regression : 5 variabel
 Dependent var : Densitas massa tulang (DMT)
 Prediktor : Umur, IMT, Kadar E₂, Status menopause
 Sumber data : Data Nur for logreg.

Hasil penghitungan komputer adalah sebagai berikut:

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.722 ^a	.521	.497	1.06777

a. Predictors: (Constant), BMI, Kadar Estrogen, menopause, Umur dlm tahun

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Constant)	.014	1.212		.012	.991
Umur (tahun)	-.074	.016	-.436	-4.641	.000
E ₂ (pg/dL)	.011	.004	.251	2.917	.005
Menopause	.102	.392	.024	.260	.795
IMT (kg/m ²)	.097	.027	.301	3.640	.000

a. Dependent Variable: Densitas massa tulang

Persamaan regresi linear multivariat sama saja dengan persamaan regresi lainnya yakni:

$$Y = \text{Konstanta} + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_iX_i,$$

Di mana:

- Y = besaran yang dicari (variabel tergantung).
- B₁ = koefisien regresi variabel 1.
- B₂ = koefisien regresi variabel 2.
- B_i = koefisien regresi variabel ke i.
- X₁ = variabel 1
- X₂ = variabel 2
- X_i = variabel ke i.

Semua variabel adalah kontinyu. Kalaupun ada data diskrit, maka data diskrit tersebut dianggap sebagai data kontinyu dengan kode 0 (untuk faktor prognosis yang baik) dan 1 (untuk faktor prognosis yang kurang baik). Pada contoh berikut ini, yang merupakan variabel (data) diskrit adalah status menopause (belum/sudah). Dalam hal ini **menopause belum dikode 0** dan **menopase sudah dikode 1**.

Jadi pada contoh di atas, persamaan regresinya adalah:

$$Y \text{ (densitas masa tulang)} = 0.014 - 0.074 \cdot \text{umur} + 0.011 \cdot \text{kadar } E_2 + 0.102 \cdot \text{Status menopause} + 0.097 \cdot \text{IMT}$$

Contoh:

Pertanyaan pertama:

1. Berapa prediksi densitas masa tulang pada seorang ibu dengan kondisi berikut:
 - a. Umur : 60 tahun
 - b. Tinggi Badan : 146 cm
 - c. Berat Badan (BB) : 43 kg
 - d. Status menopause : Sudah (kode 1)
 - e. Kadar E₂ : 5 pg/dL

Jawab: Dari TB dan BB diperoleh $\text{IMT} = 43 / (1.46)^2 \rightarrow 20.17 \text{ kg/m}^2$

Persamaan regresinya adalah:

$$\begin{aligned} Y \text{ (DMT)} &= 0.014 - 0.074 \cdot 60 + 0.011 \cdot 5 + 0.102 \cdot 1 + 0.097 \cdot 20.17 \\ &= -2.31 \text{ (OSTEOPENIA)} \end{aligned}$$

2. Berapa DMT seorang perempuan dengan karakteristik sebagai berikut?
- Umur : 46 tahun
 - Tinggi Badan : 162 cm
 - Berat Badan (BB) : 68 kg
 - Status menopause : Belum (kode 0)
 - Kadar E₂ : 63,5 pg/dL

Jawab: Dari TB dan BB diperoleh IMT = $68/(1.62)^2 \rightarrow 25,91$

Persamaan regresinya adalah:

$$Y (\text{DMT}) = 0.014 - 0.074 \cdot \text{umur} + 0.011 \cdot \text{Kadar } E_2 + 0.102 \cdot \text{Status menopause} + 0.097 \cdot \text{IMT}$$

$$Y (\text{DMT}) = 0.014 - 0.074 \cdot 46 + 0.011 \cdot 63.5 + 0.102 \cdot 0 + 0.097 \cdot 25.91 \\ = 0,18 \text{ (normal atau tidak menderita DMT rendah)}$$

Pertanyaan kedua:

Berapa kemungkinan seorang perempuan menderita **DMT rendah** (osteopenia sampai osteoarthritis) bila keadaan tertentu terpenuhi? Dengan pertanyaan tersebut berarti kita menginginkan berapa persen kemungkinan perempuan tersebut menderita DMT rendah (osteopenia sampai osteoporosis).

Untuk menjawab pertanyaan tersebut, berarti kita harus mengubah semua variabel menjadi data diskrit. Untuk skoring DMT, WHO telah menetapkan nilai *cut off* DMT sebagai berikut:

World Health Organization Definitions Based on Bone Density Levels

Level	Definition
Normal	Bone density is within 1 SD (+1 or -1) of the young adult mean.
Low bone mass	Bone density is between 1 and 2.5 SD below the young adult mean (-1 to -2.5 SD).
Osteoporosis	Bone density is 2.5 SD or more below the young adult mean (-2.5 SD or lower).
Severe (established) osteoporosis	Bone density is more than 2.5 SD below the young adult mean, and there have been one or more osteoporotic fractures.

Untuk variabel lain penentuan *cut off* didasarkan atas studi pustaka atau dengan mengambil nilai *percentile* 10.

DMT

Rendah : <-1,0 SD (osteopenia); <-2,5 (osteoporosis)
Normal : -1 sampai +1 SD

Umur

Muda : ≤55 tahun
Tua : >55 tahun

Kadar E₂

Rendah : ≤10 pg/dL
Tinggi : >10 pg/dL

Indeks Massa Tubuh

Tidak gemuk : <25 kg/m²
Gemuk : ≥25 kg/m²

Rumus yang harus dipakai adalah **rumus regresi logistik** karena semua variabel, baik variabel dependent maupun independent adalah data diskrit.

Secara umum persamaan regresi pada analisis multivariat adalah:

$$Y = \text{Konstanta} + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_iX_i,$$

Dimana:

- Y = faktor penentu probabilitas
- X = variabel yang masuk dalam persamaan.
- B = koefisien regresi (*slope*)

Selanjutnya nilai probabilitas (P) dihitung berdasar rumus:

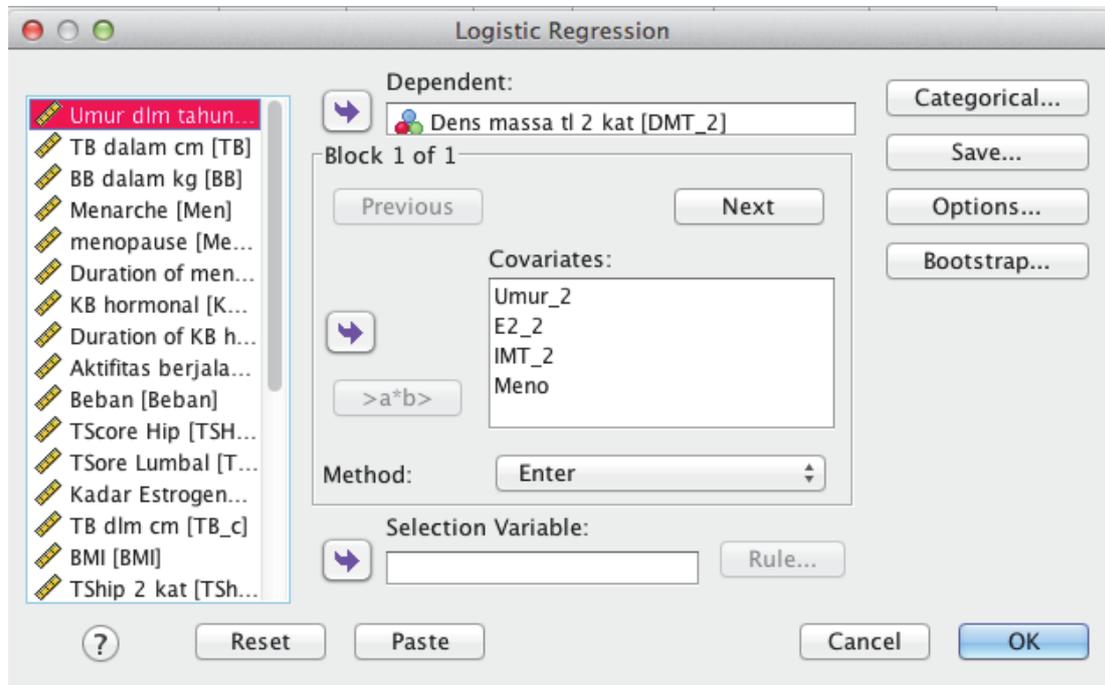
$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Bagaimana langkah-langkah dalam SPSS?

1. Buka: data Nur for log reg
2. Analyze → Regression → Binary logistic
3. Masukkan: DMT_2 dalam kotak **Dependent**
4. Masukkan Umur_2, E₂_2, IMT_2 dan Menop dalam kotak **Covariate**

5. Klik Options → centang kotak CI for Exp(B) = 95%
6. Continue → OK

Adapun tampilan di layar komputer anda adalah sebagai berikut:



Sedangkan hasil analisis regresi logistiknya adalah sebagai berikut:

		Variables in the Equation						95% C.I. for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Umur_2	1.381	.662	4.356	1	.037	3.980	1.088	14.560
	E2_2	.196	.674	.085	1	.771	1.217	.325	4.564
	IMT_2	.847	.622	1.854	1	.173	2.334	.689	7.902
	Meno	1.342	.893	2.255	1	.133	3.825	.664	22.033
	Constant	-1.420	.727	3.811	1	.051	.242		

a. Variable(s) entered on step 1: Umur_2, E2_2, IMT_2, Meno.

Dari tabel di atas, persamaan regresinya menjadi:

$$Y = -1.420 + 1.381 \cdot \text{Umur}_2 + 0.196 \cdot \text{E}_2_2 + 0.847 \cdot \text{IMT}_2 + 1.342 \cdot \text{Menop}$$

Bagaimana penggunaan rumus tersebut?

Adalah untuk memprediksi berapa kemungkinan seorang perempuan menderita osteopenia sampai osteoporosis bila keadaan tertentu terpenuhi

Contoh 1.

Berapa besar kemungkinan seorang perempuan menderita DMT rendah (osteopenia sampai osteoporosis) bila orang tersebut mempunyai karakteristik sebagai berikut?

Umur : 60 tahun (kode 1)
Tinggi Badan (TB) : 146 cm
Berar Badan (BB) : 43 kg
Status menopause : Sudah (kode 1)
Kadar E_2 : 5 pg/dL (kode 1)

Jawab:

Dari TB dan BB, diperoleh $IMT = 43/(1.46)^2 \rightarrow 20.17 \text{ kg/m}^2$ (karena masuk kategori IMT rendah maka kode 1)

$$Y = -1.420 + 1.381*Umur_2 + 0.196*E_2_2 + 0.847*IMT_2 + 1.342*Menop$$

$$Y = -1.420 + 1.381*1 + 0.196*1 + 0.847*1 + 1.342*1 \\ = 2.346$$

Dengan rumus:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Maka diperoleh:

$P = 1$, artinya probabilitas menderita osteopenia s/d osteoporosis adalah 100%.

Contoh 2.

Bagaimana bila seorang perempuan mempunyai karakteristik sebagai berikut:

Umur : 46 tahun (kode 0)
Tinggi Badan (TB) : 162 cm
Berar Badan (BB) : 68 kg
Status menopause : Belum (kode 0)
Kadar E_2 : 63,5 pg/dL (kode 0)

Jawab:

Dari TB dan BB diperoleh IMT = 29.91 (termasuk gemuk, kode 0)

$$Y = -1.420 + 1.381 \cdot \text{Umur}_2 + 0.196 \cdot \text{E}_2_2 + 0.847 \cdot \text{IMT}_2 + 1.342 \cdot \text{Menop}$$

$$\begin{aligned} Y &= -1.420 + 1.381 \cdot 0 + 0.196 \cdot 0 + 0.847 \cdot 0 + 1.342 \cdot 0 \\ &= -1.420 \end{aligned}$$

Dengan rumus:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Maka diperoleh:

P = 0,195, artinya probabilitas menderita osteopenia sampai osteoporosis adalah **19,5%**.

Bandingkan dengan perhitungan menggunakan analisis regresi linear multivariat yang menghasilkan nilai DMT sebagai berikut:

$$\begin{aligned} Y \text{ (DMT yang sesungguhnya)} &= 0.014 - 0.074 \cdot 46 + 0.011 \cdot 63.5 + 0.102 \cdot 0 + \\ &\quad 0.097 \cdot 29.91 \\ &= 0.21 \text{ (normal atau tidak menderita} \\ &\quad \text{osteopenia. Ingat batas osteopenia adalah -} \\ &\quad \text{1,0 sampai -2,50)} \end{aligned}$$

BAB VI. ANALISIS KETAHANAN HIDUP (*LIFE TABLE* ATAU *SURVIVAL ANALYSIS*)

PENDAHULUAN

Data yang dikumpulkan dalam suatu penelitian memanjang (longitudinal) sering rumit dan tidak segera dapat diolah dengan cara yang biasa. Pendekatan sederhana yang langsung terpikir dalam pengolahan data, dapat menjerus kepada salah penggambaran dan salah penafsiran. Data memanjang harus diolah dengan semestinya karena tidak hanya ada atau tidak adanya *outcome* (*event*, efek) saja yang ingin diketahui tetapi juga kapan *outcome* tersebut muncul. Salah satu cara pengolahan data semacam itu yang banyak dipakai adalah pendekatan *life table analysis*.

Analisis *life table* adalah suatu bentuk analisis yang mula-mula digunakan dalam penelitian klinis yang *outcome*-nya berupa kematian (sehingga ia disebut *survival analysis*) seperti penelitian obat anti kanker, penyakit jantung iskemik dan lain-lain. Dalam penelitian keluarga berencana ia banyak digunakan untuk menghitung keefektifan suatu alat kontrasepsi, yaitu yang dinyatakan dengan ada/tidak adanya kehamilan, tetapi juga kapan terjadinya kehamilan tersebut. Pada penelitian IUD misalnya, ia dapat dipakai untuk melihat berapa yang mengalami ekspulsi dan kapan terjadinya ekspulsi tersebut.

Pada prinsipnya analisis *life table* adalah menghitung **ada tidaknya *outcome* dan kapan terjadinya *outcome*** tersebut (***time to event analysis***) yang dinyatakan dalam suatu interval waktu. Interval waktu ini bisa tahun, bulan, minggu, ataupun hari. Sebuah perbandingan kejadian (*events, outcome, effect*) yang sama tetapi bila kebanyakan terjadi pada awal *exposure*, berbeda dengan bila kejadian terjadi pada akhir *exposure*. Untuk setiap interval waktu, kita menghitung subyek yang masih ada dalam penelitian tanpa adanya kejadian. Dengan cara ini probabilitas *event* pada setiap interval dapat dihitung. Berikut adalah contoh yang menggambarkan perbedaan antara *crude analysis* (analisis sederhana) menggunakan *chi-square test* dengan RR-nya dan menggunakan *life table analysis* dengan *Kaplan-Meier estimate-nya*.

Contoh:

Tabel 40. Cummulative death rate setelah 5 tahun

Jenis Obat	Mati (<i>event</i>)	Hidup	% mati	RR
A (Perlakuan)	7	23	23,3	0,45
B (Kontrol)	16	15	51,6	1

Baik yang mana? Sepintas akan terlihat bahwa obat A menurunkan risiko mati sampai 0,45 kali.

Sekarang dilihat kapan mereka mati?

Tabel 41. Kaplan Meier estimate

Jenis Terapi	<i>Mean estimate</i> (tahun)	<i>Median Estimate</i> (tahun)
A (Perlakuan)	27,7	38,00
B (Kontrol)	49,13	51,00

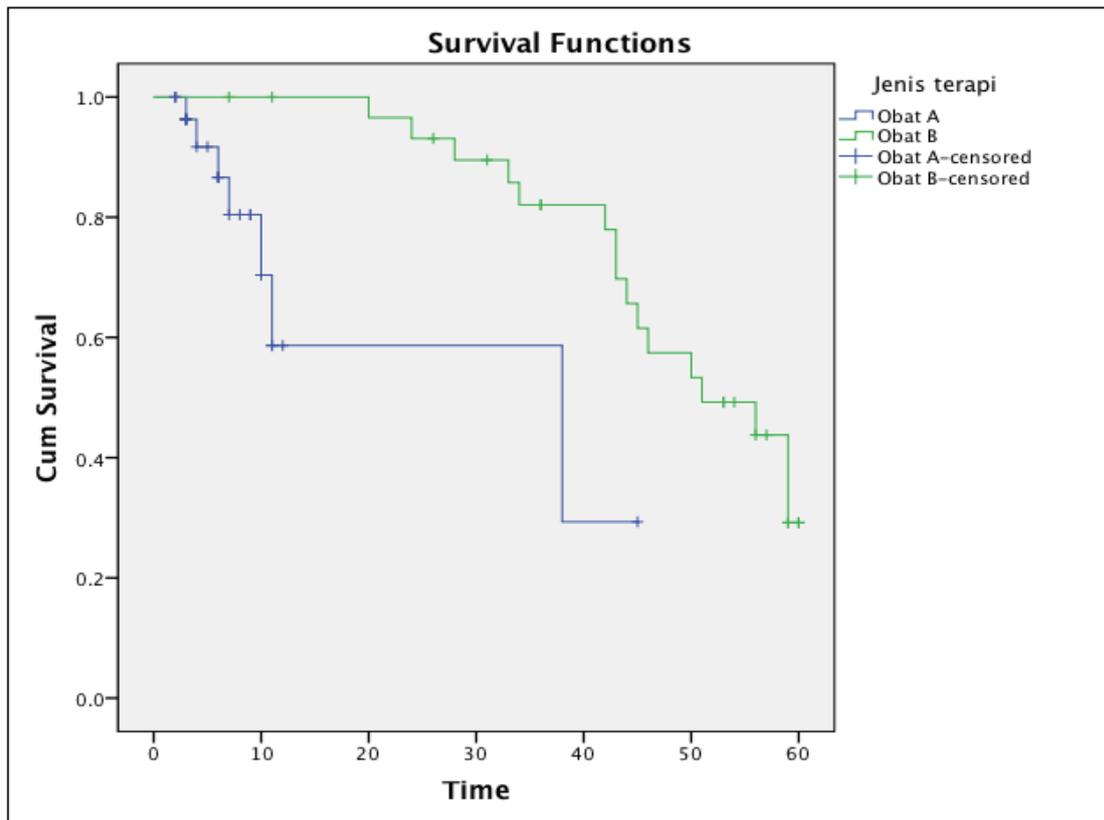
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.013	1	.002

Test of equality of survival distributions for the different levels of Jenis terapi.

Dengan melihat Kaplan-Meier *estimate* terlihat bahwa obat B mempunyai *mean estimate* dan *median estimate* yang lebih baik (lebih lama) dibanding obat A.

Untuk lebih jelas, dapat juga dilihat perbandingan *survival plot* antara obat A dengan obat B. Dengan melihat gambar *survival plot*-nya terlihat bahwa obat B lebih baik dibanding obat A.



Gambar 17. Survival plot

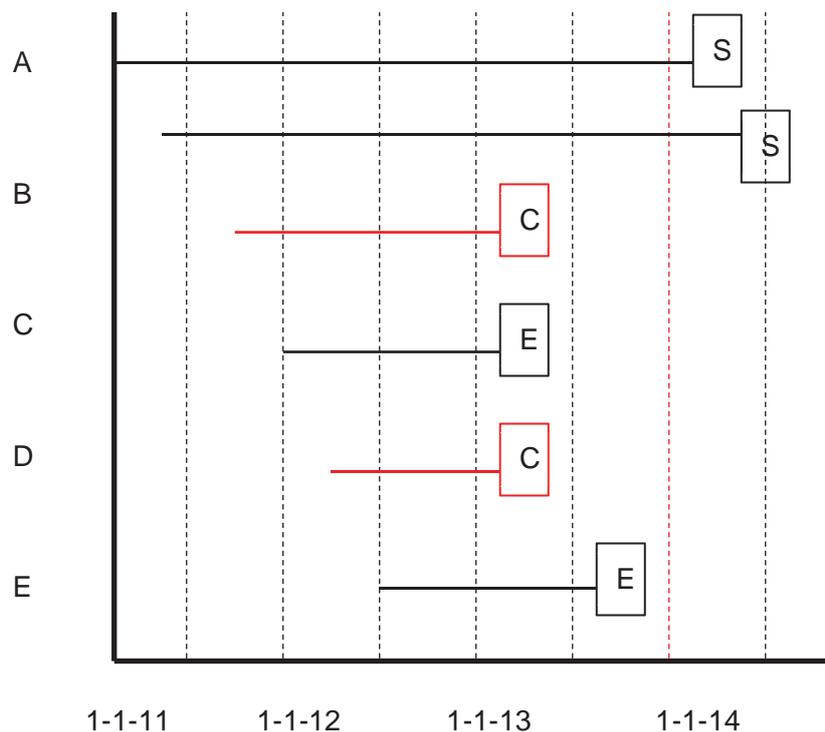
Beberapa karakteristik pada *life table analysis* antara lain adalah:

1. Dipakai jika *outcome (event)* hanya terjadi sekali saja, seperti mati, hamil, abortus, ekspulsi IUD dan lain-lain. Pada penyakit yang kambuh-kambuhan (asma misalnya) maka hanya *event* pertama yang dihitung.
2. Satu persyaratan lain ialah bahwa titik akhir harus berupa suatu variable dikotom.
3. Pasien masuk ke dalam penelitian dalam waktu yang berbeda demikian juga waktu terjadinya *event* tidak sama.
4. Pada akhir penelitian pasien telah diamati untuk jangka waktu yang berbeda.
5. Jika *event* terjadi dalam masa penelitian maka subyek tersebut dikatakan berakhir (*event "yes"*) atau sering disebut **died**.
6. Jika tidak terjadi *event* sampai subyek menyelesaikan waktu penelitian ia disebut **survive**.
7. Subyek yang tidak menunjukkan *event* padahal penelitian sudah berakhir, dan pasien yang hilang dari pengamatan (*dropped out, loss to follow up*) disebut **censored** karena kita tidak tahu nasib mereka. Setidaknya sewaktu

mereka masih dalam pengamatan mereka tidak menunjukkan *event* (*outcome of interest*, atau hasil yang diteliti).

8. Dipakai untuk penelitian longitudinal (ada *follow up*) baik kohort maupun UKR, seperti pada:
 - a. Penelitian obat anti kanker, *event*-nya mati.
 - b. Penelitian obat kontrasepsi, *event*-nya hamil, ekspulsi.
 - c. Obat anti abortus, *event*-nya abortus
 - d. Penyakit kronis, *event*-nya kambuh yang pertama.

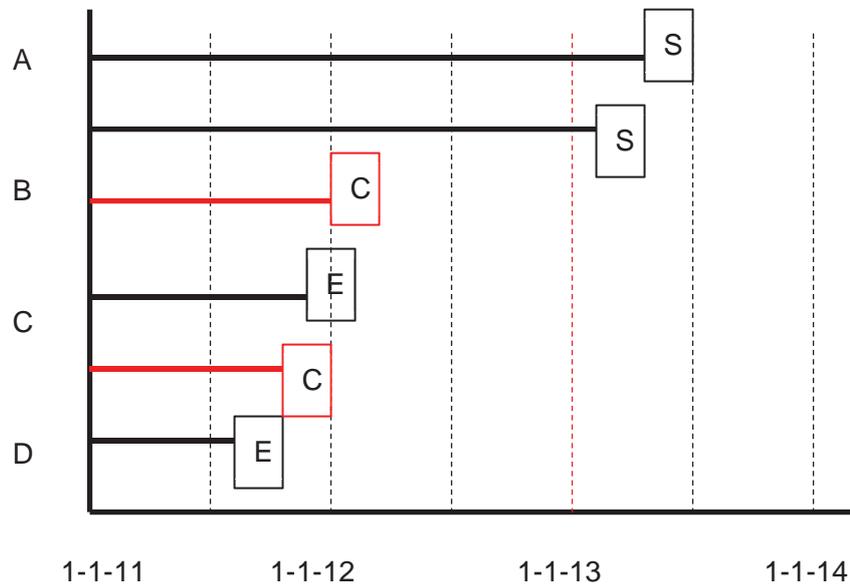
Bagaimana perhitungan statistika pada *life table analysis*? Dalam sebuah uji klinis, sebagian besar subyek (pasien) tidak masuk penelitian dalam waktu yang sama, tetapi berurutan. Misalnya, pada bulan pertama masuk tiga atau empat subyek penelitian, demikian seterusnya pada bulan kedua, ketiga, dan selanjutnya. Untuk kepentingan *life table analysis*, maka seluruh waktu pada saat pasien masuk dalam penelitian disebut **waktu nol** (Gambar 20).



Gambar 18. Saat subyek masuk ke dalam penelitian dan saat terjadinya event

S = *survive*, C = *censored*, E = *event*

Pasien direkrut dalam waktu satu tahun dan di *follow up* selama dua tahun. Dalam perhitungan *life table analysis*, *follow up* keenam pasien tersebut disusun seolah-olah mereka masuk penelitian dalam waktu yang sama (Gambar 21) di mana waktu pengambilan pasien disebut **waktu nol**.



Gambar 19. Semua subjek ditarik ke waktu nol

Pasien yang tetap hidup atau tidak menunjukkan hasil yang diteliti (misal tidak mati, tidak hamil dan sebagainya) selama mereka dalam *follow up* sampai penelitian berakhir disebut *survive* (A dan B). Pasien yang mati atau menunjukkan *event* selama dalam *follow up* disebut *died* (dalam gambar di atas disebut *event*, D dan F). Sebagian pasien mungkin akan hilang dari pengamatan (*loss to follow up*), atau terpaksa dikeluarkan dari penelitian (*dropped out*) karena menyimpang dari protokol, atau beberapa pasien mungkin masuk dalam penelitian pada saat penelitian hampir berakhir, sehingga mereka tidak dapat menyelesaikan seluruh waktu *follow up*-nya. Karena nasib pasien yang demikian tidak diketahui lagi, maka ketiga pasien terakhir itu disebut *censored*.

STATISTIKA PADA *LIFE TABLE ANALYSIS*.

1. *Log-rank test*

Salah satu kelemahan membandingkan angka kejadian kumulatif pada satu titik tertentu adalah titik tersebut dipilih karena ia berbeda besar sekali atau karena titik tersebut hampir tidak berbeda sama sekali. Mungkin juga titik-titik di depan atau belakang titik tersebut memberikan hasil yang berlawanan. Sebaliknya bila yang dibandingkan adalah kurva angka kejadian kumulatif maka hasil yang diperoleh akan lebih mencerminkan keadaan longitudinal yang sebenarnya. Teknik untuk menghitung perbandingan dua kurva angka kejadian kumulatif ini disebut *log-rank test*.

2. *Kaplan-Meier estimator*.

Dengan *Kaplan-Meier estimator* kita bisa melihat perbedaan *mean estimate* dan *median estimate* kedua perlakuan.

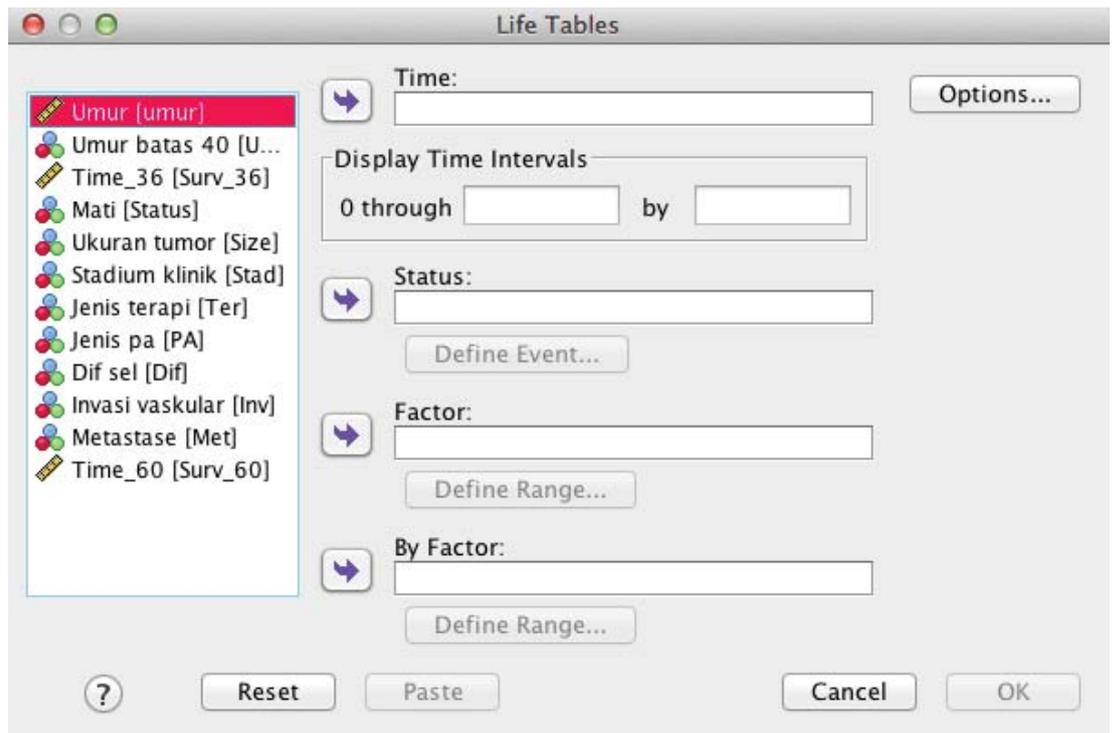
Untuk menghitung kedua *test* atas diperlukan rumus yang cukup *complicated*, tetapi beberapa paket statistika telah menyediakan cara menghitung dengan cepat dan mudah. Berikut kami beri beberapa contoh menggunakan paket olah data SPSS.

Sumber: Jae for survival.sav

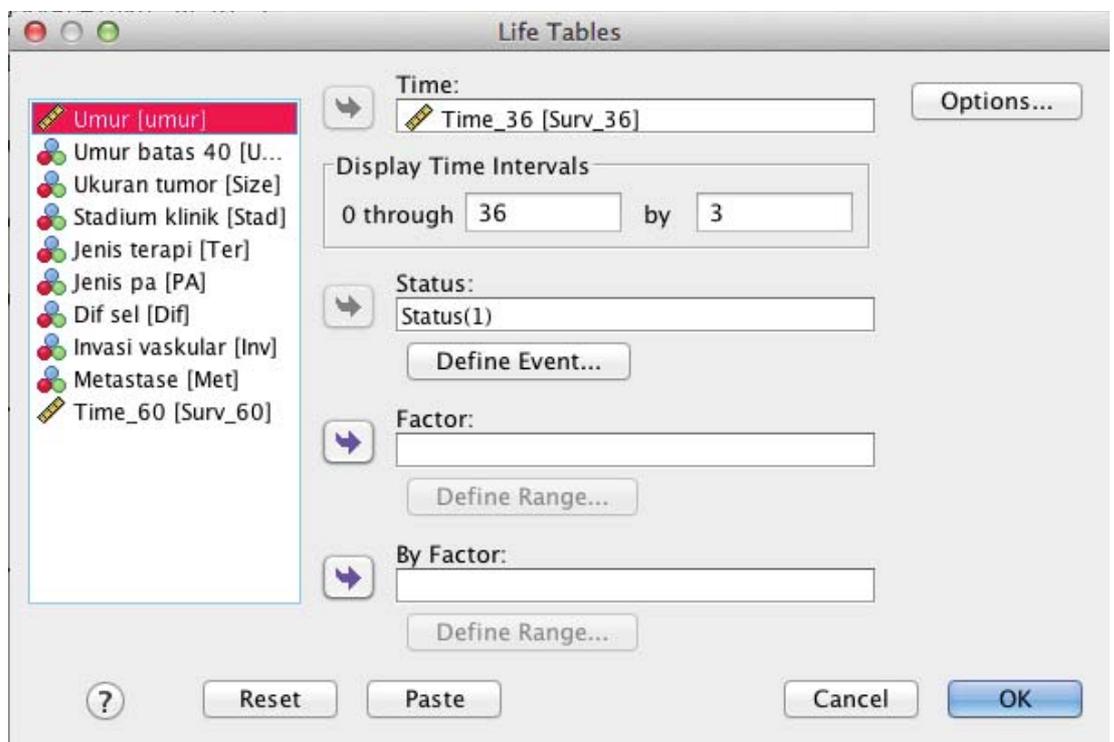
Langkah-langkah.

1. Menghitung *life table*.

- a. Buka data *Jae for survival.sav*. Klik Analyze → Survival → Pilih Life Tables → Klik maka akan muncul jendela seperti gambar ini:

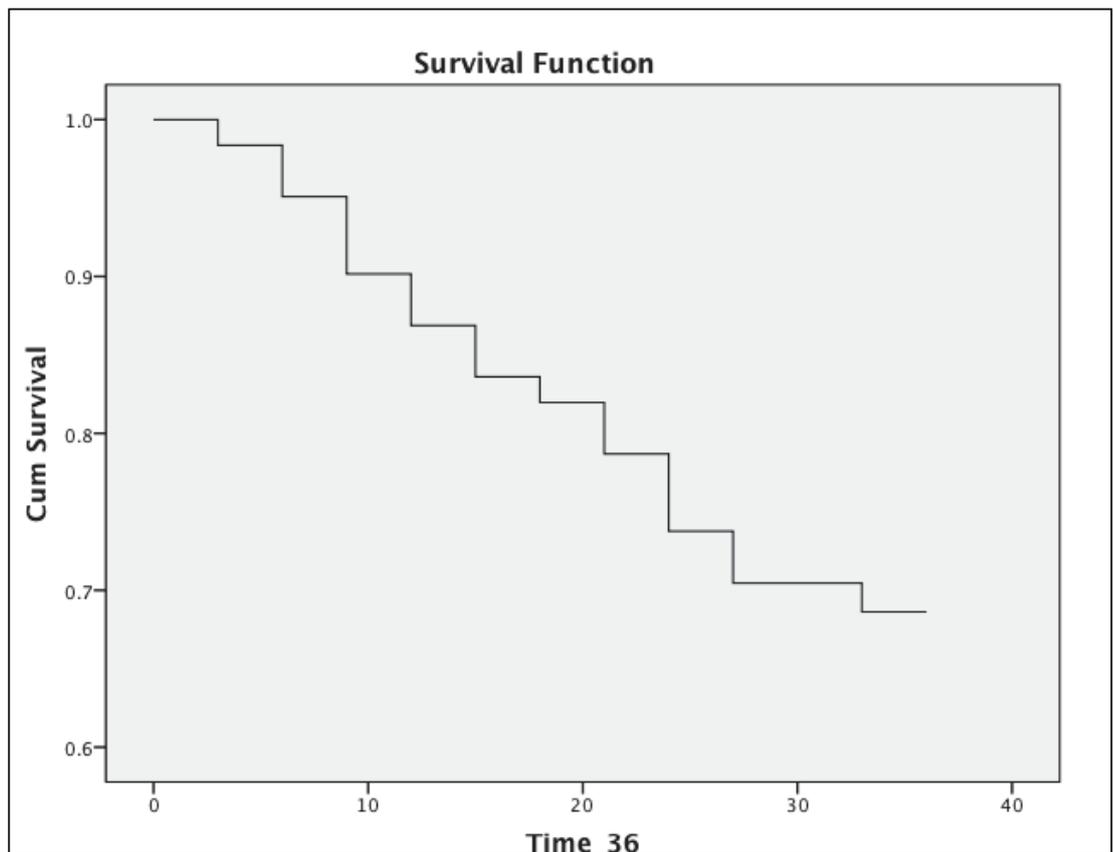


- b. Masukkan variabel yang diperlukan dari deret variabel sebelah kiri ke kotak-kotak di sebelah kanan seperti yang terlihat pada gambar berikut:



Pada contoh ini kami ingin menampilkan kurva ketahanan hidup (*survival curve*) pasien secara umum tanpa memandang variabel *independent* dan variabel luar lainnya, sehingga **kotak Factor** tidak perlu diisi. Pastikan **kotak Options** telah diisi dengan *survival plot*.

Setelah muncul jendela SPSS seperti terlihat di atas, lalu klik OK maka anda mendapati kurva ketahanan hidup pasien selama pengamatan 36 bulan dengan interval pengamatan tiga bulanan.



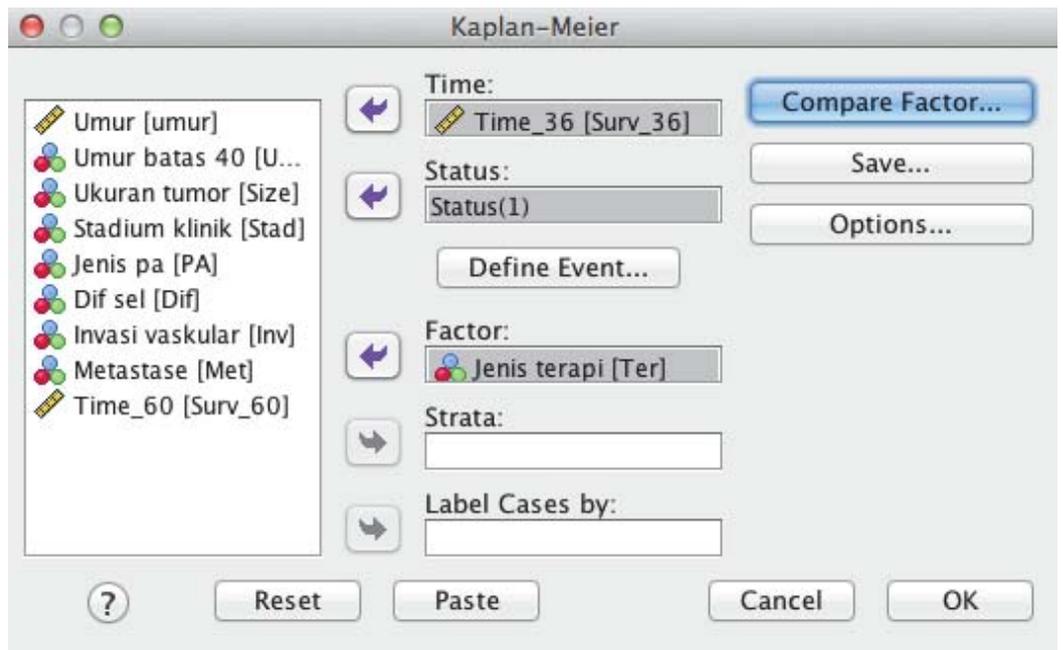
Gambar 20. Kurva ketahanan hidup (*survival curve*) seluruh kasus, tanpa memandang faktor prognosis

2. Menghitung *Kaplan-Meier estimate*

Bagaimana kalau kita ingin mengetahui perbandingan antara kurva ketahanan hidup antara pasien yang mendapat terapi kombinasi dibanding pasien hanya dioperasi saja. Untuk menjawab pertanyaan ini kita harus melakukan analisis Kaplan-Meier dengan menghitung *log-rank test*-nya.

Langkah-langkah analisis Kaplan Meier pada awalnya sama dengan langkah di atas.

- Buka data *Jae for survival.sav*. Klik Analyze → Survival → Pilih Kaplan-Meier.
- Masukkan variabel yang diperlukan dari deret variabel sebelah kiri ke kotak-kotak di sebelah kanan seperti yang terlihat pada gambar berikut ini:



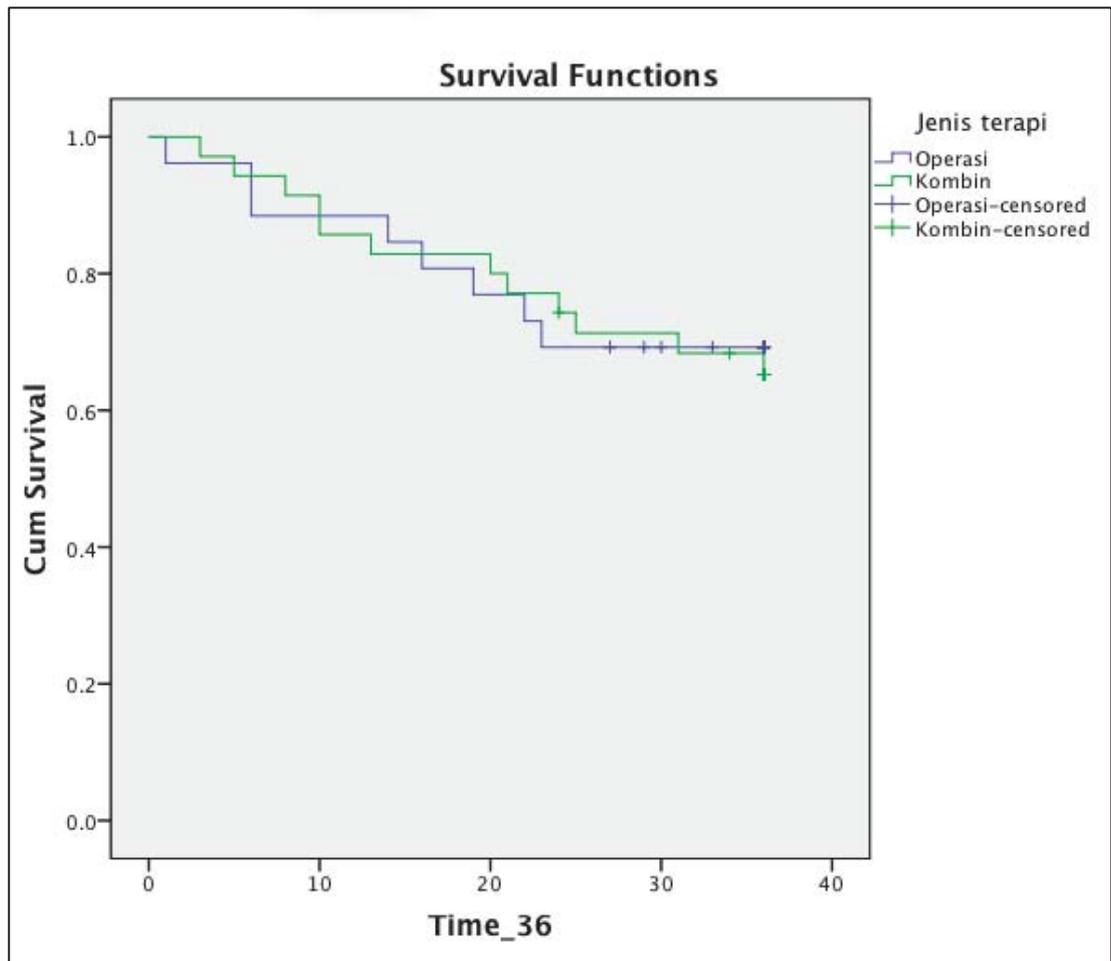
- Pastikan kotak **Compare Factor** telah diisi dengan **Log-rank**, dan kotak **Options** diisi dengan **Survival table**, **Mean and Median survival**, dan kotak **Plot** diisi dengan **Survival**. Selanjutnya klik **Continue**, maka anda akan mendapatkan hasil sebagai berikut:

Means and Medians for Survival Time								
Jenis terapi	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Operasi	29.038	2.210	24.706	33.371
Kombin	29.525	1.894	25.812	33.238
Overall	29.313	1.440	26.490	32.136

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Overall Comparisons				
	Chi-Square	df	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	.022	1	.882	

Test of equality of survival distributions for the different levels of Jenis terapi.

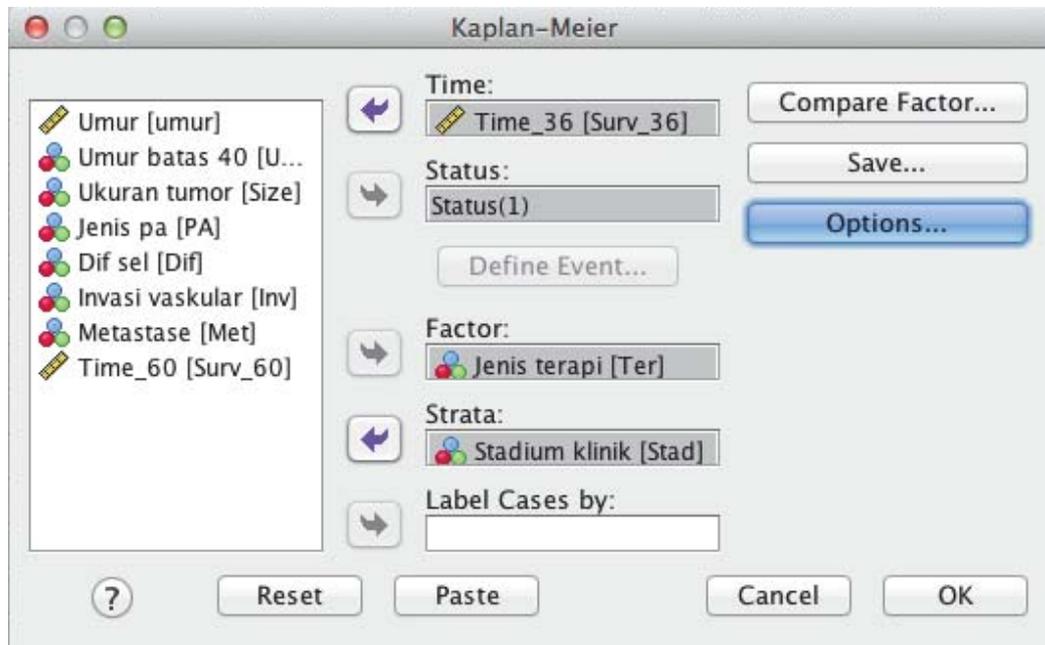


Gambar 21. Kurva ketahanan hidup berdasarkan kelompok perlakuan

Dari gambar di atas terlihat bahwa kedua kurva ketahanan hidup saling potong memotong, dan *log-rank test* nya menghasilkan $P = 0,882$, yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kedua kelompok perlakuan. Secara klinis juga tidak terdapat perbedaan yang bermakna mengingat *mean estimate of survival time* praktis sama yakni 29 tahun.

Bagaimana kalau kita ingin melihat pengaruh stadium klinik penyakit terhadap ketahanan hidup pasien? Untuk menjawab pertanyaan ini kita harus menyiapkan satu variabel *dependent* (mati/hidup) sebagai **status**, satu variabel *independent* (jenis terapi) sebagai **factor** dan satu variabel luar yakni stadium klinik penyakit sebagai **strata**.

Langkah-langkahnya sama seperti pada contoh di atas, hanya diteruskan dengan menempatkan **Stadium klinik (Stad)** ke dalam kotak **Strata**. Pastikan kotak *Compare Factor* dan *Options* telah terisi dengan benar. Tampilan jendela SPSS-nya adalah sebagai berikut:



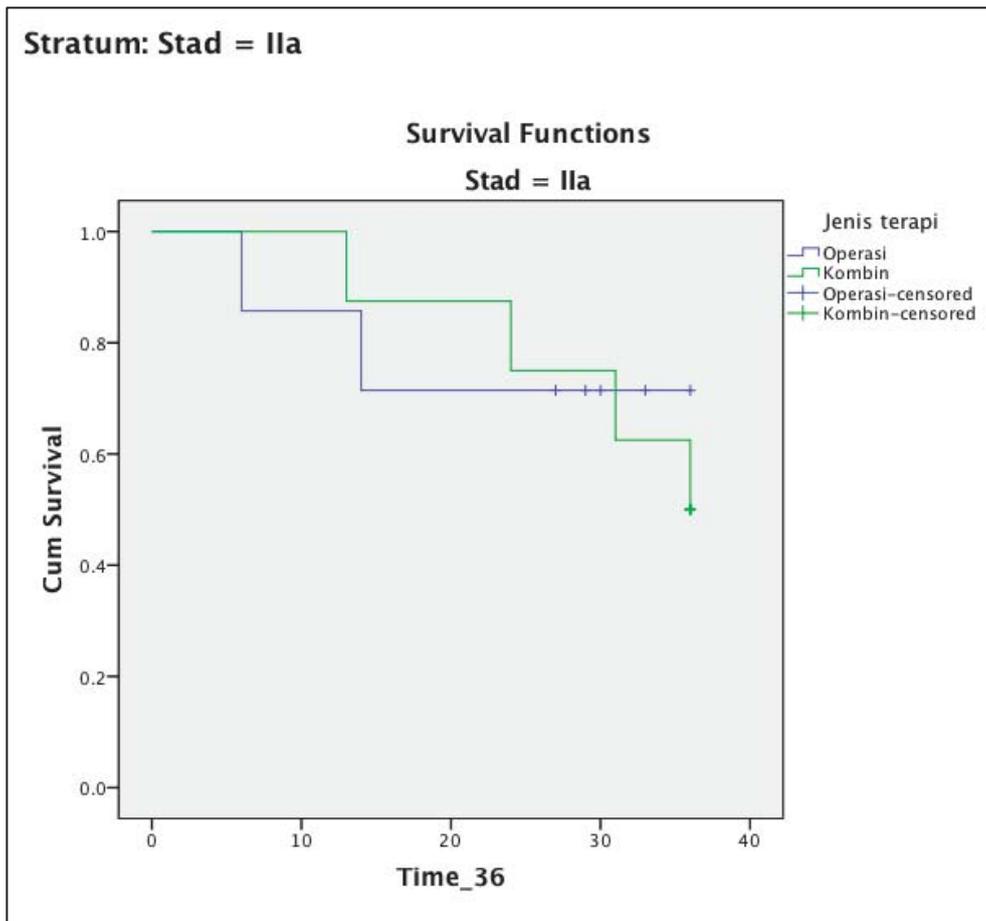
Sekarang klik OK maka hasilnya adalah sebagai berikut.

Means and Medians for Survival Time									
Stadium klinik	Jenis terapi	Mean ^a				Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Ila	Operasi	28.571	4.512	19.727	37.416
	Kombin	31.000	3.221	24.687	37.313	36.000	.	.	.
	Overall	29.742	2.843	24.170	35.313
Ib	Operasi	29.211	2.526	24.260	34.161
	Kombin	29.090	2.195	24.788	33.391
	Overall	29.145	1.657	25.896	32.393
Overall	Overall	29.313	1.440	26.490	32.136

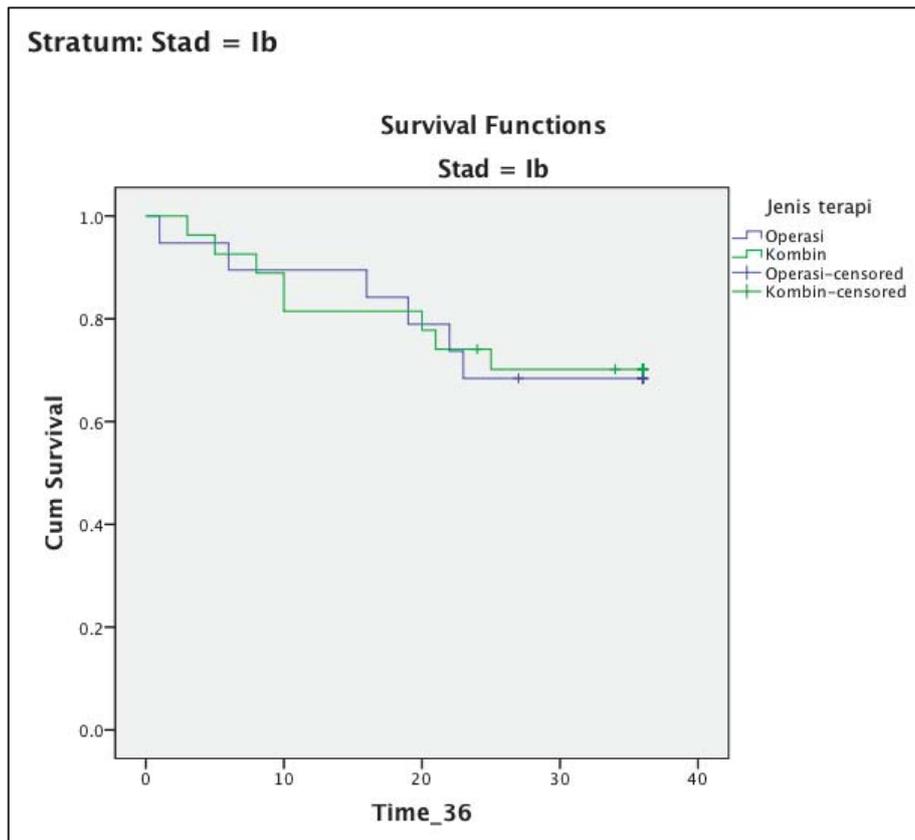
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Overall Comparisons ^a			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.000	1	.996

Test of equality of survival distributions for the different levels of Jenis terapi.
a. Adjusted for Stadium klinik.



Gambar 22. *Survival function* untuk stadium IIA



Gambar 23. Survival function untuk stadium IB

Dengan memperhitungkan stadium klinik penyakit ke dalam analisis Kaplan-Meier ternyata terapi kombinasi **hanya sedikit lebih baik dibanding terapi operasi saja kalau stadium klinik adalah Ia** dengan *mean survival estimate* 31 bulan atau 2,5 bulan lebih lama dibanding pada kelompok yang hanya mendapatkan terapi operasi saja yakni 28,8 bulan. Kalau stadium klinik penyakit adalah Ib, maka *mean survival estimate* keduanya sama yakni 29 tahun. Dengan melihat *log-rank test* nya, maka nilai $P = 0,996$ menunjukkan tidak ada perbedaan yang berarti antara terapi kombinasi dibanding terapi operasi saja.

Kalau dilihat pada perbandingan kurva ketahanan hidup maka terlihat bahwa pada kelompok stadium klinik Ia kurva ketahanan hidup terapi kombinasi sedikit berada di atas garis kurva terapi operasi saja, yakni pada rentang antara 10 sampai 30 bulan. Setelah lewat 30 bulan ternyata kurva terapi kombinasi berada di bawah kurva terapi operasi saja. Pada kelompok stadium klinik Ib, ternyata kurva keduanya saling potong memotong yang menunjukkan sama sekali tidak ada perbedaan yang bermakna baik klinis maupun statistika.

BAB VII. ANALISIS STRATIFIKASI

PENDAHULUAN

Pada dasarnya kalau kita berurusan dengan faktor risiko ganda (*multiple risk factors*) maka yang pertama harus dilakukan adalah melakukan analisis dasar (*crude analysis*) berupa RR atau OR menggunakan *chi-square test* dan kemudian dilanjutkan dengan analisis multivariat, baik berupa analisis stratifikasi, regresi logistik, atau regresi linear ganda.

Analisis stratifikasi adalah sebuah metode analisis statistika yang ditujukan untuk mendapatkan estimasi kekuatan hubungan antara *exposure* dengan *outcome* dengan memperhitungkan pengaruh satu atau lebih faktor ketiga (variabel luar) yang berpotensi sebagai variabel pengganggu (*confounding factors*).

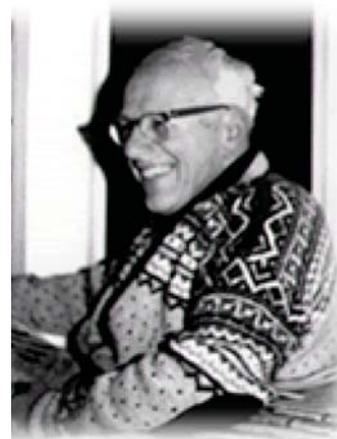


Nathan Mantel

Adalah seorang *American biostatistician*. Beliau lahir di New York, 16 Februari 1919 dan wafat tanggal 26 Mei 2002 di Petomac, Maryland, USA

William Manning Haenszel.

Adalah seorang *sociologist*, tetapi juga *mathematician* dan *statistician*. Beliau lahir tahun 1910 di Rochester, N.Y. dan wafat 13 Maret 1998 di Wheaton, Illinois. Mereka berdua melakukan analisis tentang hubungan antara merokok dengan kanker paru pada sebuah studi *case-control*.



ANALISIS STRATIFIKASI MANTEL-HAENSZEL

Pada dasarnya analisis Mantel-Haenszel (MH) adalah melakukan stratifikasi pada variabel luar yang berpotensi mengganggu. Stratifikasi bisa berdasar umur, jenis kelamin atau yang lain. Pengganggu (*confounder*) adalah variabel luar (*extraneous variable*) yang seluruhnya atau sebagian dapat mengubah hubungan yang sesungguhnya antara *exposure* dengan *outcome*. Dengan kata lain hubungan yang diperoleh antara *exposure* dengan *outcome* mungkin sebenarnya disebabkan oleh variabel lain.

Secara ringkas, analisis MH adalah melakukan analisis pada variabel luar yang berpotensi sebagai pengganggu (*confounder*). Dengan melakukan stratifikasi dapat diketahui apakah variabel luar tersebut menjadi *confounder* atau *effect modifier* (pengubah efek).

Ada contoh menarik sebagai berikut: orang beranggapan bahwa Porche sebagai mobil papan atas lebih banyak menimbulkan kecelakaan dibanding Mercedes. Fakta memang menunjukkan bahwa Porche adalah mobil dengan performa dan *handling* yang hebat sehingga lebih banyak disenangi anak muda, sedang Mercedes lebih disenangi kelompok orang tua karena *branding* dan prestisenya. Pertanyaannya: **Apakah Porche lebih berbahaya dibanding Mercedes?** Ini faktanya!

Tabel 42. Tingkat kecelakaan berdasarkan tipe mobil

Tipe Mobil	Jumlah Kecelakaan		Persen Kecelakaan	RR	<i>Confidence Interval</i>
	Ya	Tidak			
Porche	300	700	30%	1,5	1,3 – 1,8
Mercedes	200	800	20%	1	

Dari tabel tersebut terlihat bahwa angka kecelakaan yang berhubungan dengan Porche adalah **1,5 kali** dibanding Mercedes (**30% vs 20%**). Porche memang mobil dengan performa tinggi dan sangat digemari oleh anak muda, jangan-jangan tingginya angka kecelakaan pada Porche bukan semata karena performa tinggi si mobil tapi karena ulah *driver*-nya yang relatif masih muda. Orang berpikir jangan-jangan kalau usia *driver* distratifikasi berdasar kelompok umur, hasilnya bisa berbeda.

Bagaimana kalau umur distratifikasi dengan *cut off* 25 tahun sebagai batas usia muda dan tidak lagi muda. Hasilnya terlihat pada tabel berikut ini:

Tabel 43. Analisis stratifikasi berdasarkan kelompok umur *driver*

Tipe Mobil dan Kelompok Umur	Jumlah Kecelakaan		Angka kecelakaan	RR	Confidence Interval
	Ya	Tidak			
< 25 tahun					
Porche	250	300	45,5%	1,14	0,9 – 1,3
Mercedes	120	180	40,0%	1	
≥ 25 tahun					
Porche	50	400	11,1%	0,97	0,7 – 1,4
Mercedes	90	610	11,4%	1	

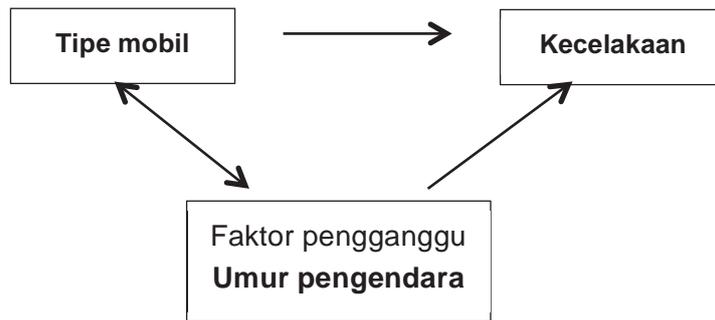
Crude RR =1,5

Adjusted MH-RR= 1,1 (95% CI 0,94-1,27).

Apa arti angka di atas?

1. Kalau hanya melihat *crude RR*, maka jelas Porche lebih banyak menimbulkan kecelakaan di jalan raya dibanding Mercedes, yakni 1,5 kali lebih banyak. Secara statistika juga sangat bermakna karena CI sangat sempit.
2. Bila dilihat stratifikasinya pada kelompok umur *driver* <25 tahun, Porche hanya sedikit berbahaya dibanding Mercedes, dengan RR 1,14 meskipun secara statistika tidak bermakna. Bahkan pada kelompok umur *driver* ≥25 tahun, Porche terlihat kurang berbahaya (RR 0,97).
3. Bila dilihat *adjusted MH-RR*= 1,1 (95% CI 0,94-1,27), maka jelas tidak ada perbedaan yang bermakna baik secara klinis (mungkin istilah ini kurang tepat) maupun secara statistika.

Hubungan antara tipe mobil, kecelakaan dan umur pengemudi dapat dilukiskan dalam skema sebagai berikut:



Gambar 24. Hubungan antara tipe mobil (variabel bebas), kecelakaan (variabel tergantung), dan umur pengemudi (variabel pengganggu)

Ada persyaratan bahwa sebuah faktor ketiga (variabel luar) menjadi sebuah *confounder*:

1. *Confounder* harus mempunyai hubungan dengan *outcome*.
2. *Confounder* harus mempunyai hubungan dengan *exposure*.
3. *Confounder* harus bukan merupakan efek dari *exposure*.
4. *Confounder* tidak terdistribusi secara merata dalam kedua kelompok yang akan dibandingkan.

Confounder mendistorsi efek, karena itu harus ditangani (dikendalikan). Bagaimana cara menangani *confounder*? Ada dua cara yakni:

1. Pertama pada saat merancang penelitian, dengan membatasi pada satu stratum saja atau melakukan *matching*.
2. Kedua pada saat melakukan analisis, yakni dengan melakukan analisis multivariat, termasuk analisis stratifikasi Mantel-Haenszel.

RISK DIFFERENCE

Bagaimana mengidentifikasi *confounder*? Caranya adalah dengan menghitung *ratio* antara *Crude OR/RR* dengan *Adjusted Mantel-Haenszel (AMH) OR/RR*. Jika beda antara keduanya lebih dari 10-20% atau rata-rata 15%, maka dikatakan bahwa variabel luar tersebut berfungsi sebagai *confounding factor*.

Rumusnya adalah:

$$\text{Risk Difference} = \frac{\text{Crude OR/RR}}{\text{Adjusted MH_OR/RR}} \times 100\%$$

Pada contoh di atas:

Crude RR = 1,5; *Adjusted MH_RR* = 1,1

Risk Difference, dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Risk Difference} = \frac{1,5}{1,1} \times 100\% = 136\%$$

Dengan mengambil batas rata-rata 15% maka boleh dikatakan umur pengemudi adalah *confounding factor* untuk terjadinya kecelakaan. Tanpa melakukan analisis stratifikasi MH, maka orang berkesimpulan bahwa **Porche lebih banyak** menyebabkan kecelakaan lalu lintas dibanding **Mercedes**.

Bagaimana menghitung rumus *Adjusted (weighted) MH*? Kami tampilkan rumus sederhana dengan hanya dua strata saja.

Tabel 44. Dummy table stratifikasi

<i>Exposure</i>	<i>Effect Yes</i>	<i>Total</i>
Strata 1		
<i>Exposure</i>	E1	TE1
<i>Control</i>	C1	TC1
Total1		T1
Strata 2		
<i>Exposure</i>	E2	TE2
<i>Control</i>	C2	TC2
Total2		T2

Keterangan:

- E1 = jumlah **efek ya** pada kelompok *exposed* pada stratum 1
- E2 = jumlah **efek ya** pada kelompok *exposed* pada stratum 2
- C1 = jumlah **efek ya** pada kelompok *control* pada stratum 1
- C2 = jumlah **efek ya** pada kelompok *control* pada stratum 2
- TE1 = total kelompok *exposed* pada stratum 1
- TE2 = total kelompok *exposed* pada stratum 2
- TC1 = total kelompok *control* pada stratum 1
- TC2 = total kelompok *control* pada stratum 2
- T = *grand total* pada setiap stratum

Dengan mengambil contoh **Porche vs Mercedes**, perhitungan secara manual adalah sebagai berikut:

Tabel 45. Contoh tabel untuk analisis MH secara manual

Tipe mobil dan strata	Kecelakaan Ya	Jumlah Mobil
Strata 1, umur <25 th		
Porche	250	550
Mercedes	120	300
Total 1		850
Strata 2, umur ≥25 th		
Porche	50	450
Mercedes	90	1510
Total 2		1960

$$RR_{MH} = \frac{(250 \times 300) / 850 + (50 \times 1510) / 1960}{(120 \times 550) / 850 + (50 \times 1510) / 1960} = \frac{126,75}{116,17} = 1,1$$

Jika jumlah strata lebih dari dua, maka secara umum rumus *Adjusted RR_{MH}* menjadi:

$$RR_{MH} = \frac{\sum (E_i \times TC_i) / T_i}{\sum (C_i \times TE_i) / T_i}$$

Di mana:

- E dan C adalah jumlah **kejadian ya** pada kelompok *Exposed* dan kelompok *Control*
- TE dan TC adalah **jumlah seluruh kasus** pada kelompok *Exposed* dan kelompok *Control*
- T adalah jumlah seluruh kasus dalam satu stratum.

MODIFIKASI EFEK (*EFFECT MODIFICATION*).

Pada dasarnya analisis stratifikasi yang akhirnya menemukan *confounder* atau *effect modifier* adalah usaha untuk melihat pengaruh faktor ketiga (variabel luar) terhadap *outcome* bersama-sama dengan *exposure*. Perbedaan yang prinsip adalah kalau pada *confounder*, stratifikasi mengubah (mendistorsi) sama sekali *outcome*, tetapi pada *effect modifier*, stratifikasi menghasilkan strata tertentu di mana pengaruh *exposure* terhadap *outcome* adalah sangat bermakna baik pengaruh yang positif maupun pengaruh yang negatif (tidak baik).

Perhatikan contoh berikut ini.

Tabel 46. Pengaruh vaksinasi terhadap kejadian sakit tanpa stratifikasi

Vaksinasi	Populasi	Sakit	Sakit per 1000	RR
Ya	301 545	150	0,49	0,29
Tidak	298 655	515	1,72	1
Total	600 200	665	1,1	

**RR = 0,29 (0,02-3,72);
Vaccine Efficacy (VE) = 1-RR → 0,71 atau 71%**

Secara keseluruhan, efikasi vaksin sangat baik, tetapi apakah pada setiap kelompok umur sama? Tabel berikut mencoba melakukan stratifikasi berdasar umur.

Tabel 47. Pengaruh vaksinasi terhadap kejadian sakit dengan melakukan stratifikasi populasi berdasarkan kelompok umur

Klp umur	Vaksinasi	Populasi	Sakit	Sakit/ 1000	RR	VE
< 1 th	Ya	35 625	38	1,07	0,87	13%
	Tidak	24 375	30	1,23	1	
1-4 th	Ya	44 220	34	0,77	0,42	58%
	Tidak	46 780	86	1,84	1	
5-9 th	Ya	78 200	50	0,64	0,19	81%
	Tidak	75 000	250	3,33	1	
10-24 th	Ya	83 400	18	0,22	0,15	85%
	Tidak	82 600	120	1,45	1	
>24 th	Ya	60 100	10	0,17	0,40	60%
	Tidak	69 900	29	0,41	1	

Tabel 47 menunjukkan bahwa dengan program vaksinasi masal terdapat penurunan kejadian sakit menjadi **0,29 kali** dibanding kalau tidak divaksinasi. Secara program, tentu ini sangat bermakna karena dapat menurunkan kejadian sakit hampir tiga kalinya, meskipun secara statistika tidak **bermakna (CI: 0,02-3,72)**. Karena penelitian ini melibatkan populasi dengan jumlah sampel yang sangat besar dengan rentang usia yang sangat lebar, tentu timbul pertanyaan pada kelompok mana sebenarnya VE lebih nyata.

Dengan melakukan stratifikasi pada kelompok umur dengan rentang seperti dalam tabel, maka terlihat dengan jelas bahwa **VE paling nyata pada kelompok 5-9 tahun dan 10-24 tahun**. Artinya kalau kita harus memberi masukan untuk sebuah program, kita akan menyarankan bahwa vaksinasi tersebut sebaiknya hanya dilakukan pada kelompok usia antara 10-24 tahun saja, demi sebuah efisiensi. Pemberian pada kelompok bayi dengan usia kurang dari satu tahun sangat tidak direkomendasikan karena efek pemberian vaksin sangat minimal.

Secara ringkas **perbedaan antara confounder dan effect modifier** dapat deskripsi sebagai berikut:

Effect Modifier	Confounder
1. Menunjukkan besarnya efek pada setiap strata variabel (faktor) ketiga (<i>different effect in different strata</i>).	1. Mendistorsi (mengubah) efek karena pengaruh faktor ketiga (tercermin pada perubahan RR atau OR).
2. Terjadi bila RR atau OR berbeda pada setiap strata (<i>sub-group</i> dalam populasi).	2. Harus dicegah, terutama saat mendesain penelitian, diantaranya dengan membatasi pada satu stratum, melakukan <i>matching</i> atau randomisasi.
3. Bisa mengidentifikasi stratum (<i>sub-group</i> populasi) yang mempunyai risiko paling tinggi atau paling rendah (dilihat dari besar kecilnya RR atau OR).	3. Harus dianalisis pada tahap analisis data, dengan melakukan analisis stratifikasi MH atau analisis multivariat lain.
4. Merupakan informasi berharga, bukan sebuah <i>bias</i> .	4. Bandingkan dengan <i>Crude RR/OR</i> dengan <i>AMH_RR/OR</i> . Bila rasio <i>Crude RR/OR</i> dengan <i>AMH_RR/OR</i> lebih besar daripada 15%, maka faktor ketiga adalah <i>confounding factor</i> .
5. Bisa dipakai untuk sasaran aksi intervensi kesehatan masyarakat (lihat contoh vaksinasi di atas).	
6. Bisa dipakai untuk mempelajari interaksi antara beberapa faktor risiko.	

Ringkasan

1. Analisis stratifikasi bertujuan untuk menangani faktor ketiga (variabel luar) apakah ia sebagai *confounding factor* atau *effect modifier*.
2. Kalau ia **mendistorsi effect** dengan **Risk Difference >15%**, maka ia adalah **confunder**. *Confounder* sebaiknya ditangani sejak mendesain sebuah penelitian atau saat melakukan analisis, dengan melakukan analisis stratifikasi Mantel-Haenszel.
3. Kalau ia menghasilkan strata tertentu dengan efek **paling besar atau paling kecil** maka ia adalah *effect modifier*, dan ini merupakan informasi yang sangat berharga, terutama kalau menyangkut intervensi dalam program kesehatan masyarakat.
4. Beberapa karakteristik data yang memerlukan analisis MH antara lain adalah:
 - a. Adanya satu variabel *dependent (outcome)* yang berupa data dikotom.
 - b. Adanya satu variabel independent (*exposure*) yang juga berupa data dikotom.
 - c. Satu faktor ketiga (variabel luar) yang berpotensi mengganggu *outcome* (efek). Bila faktor ketiga dalam bentuk data kontinyu, ia harus diubah menjadi data diskrit, bisa dikotomik bisa pula ordinal.
 - d. Jika faktor ketiga lebih dari satu, masing-masing dianalisis sendiri. (Jika variabel luar diolah bersama-sama dengan variabel *independent* utama maka tes yang digunakan adalah analisis regresi logistik)

Catatan:

Pada saat analisis data, gunakan selalu paket program statistika yang ada dalam komputer. **Never do manually!**

Kepustakaan

- Alexopoulos EC. Introduction to Multivariate Regression Analysis. Hippokratia. Dec; 14 (Suppl 1): 23–28, 2010
- Amrizal H, Siswosudarmo R. Perbandingan terbutalin dan papaverin dalam mencegah partus prematurus imminent. Thesis PPDS I Bagian Obstetrika dan Ginekologi FK UGM, 1989.
- Anggraini K, Siswosudarmo R. Does misoprostol for induction of labor increase the risk of uterine rupture? J Kesehatan Reproduksi, 2015 Vol 2 (*In print*).
- Chilmawati L, Pradjatmo H dan Siswosudarmo R. "Pengaruh Pemberian Asam Traneksamat pada Jumlah Perdarahan Kala IV Kelahiran Vaginal". J. Kesehatan Reproduksi, 2014 Vol 1(2):98-102, 2014.
- Glantz, SA. Primer of Biostatistics, Seventh edition. Chapter 11. How to Analyze Survival Data. New York: McGraw Hill; 2012.
- Risanto E, Siswosudarmo R. Audit Kematian Maternal Provinsi DI Yogyakarta 2013. J Kesehatan Reproduksi, 2015 Vol 2 (*In print*)
- Saridewi N. Hubungan antara status menopause, kadar estrogen dan IMT terhadap densitas massa tulang. Tesis PPDS I Bagian Obstetrika dan Ginekologi FK UGM Yogyakarta, 2013
- Siswosudarmo R, Nugroho N, Kurniawan C, Erlina Y dan Ikarumi D 2015. Perbandingan Pemakaian Inserter Baru (*R_Inserter*) dengan Klem Cincin untuk Pemasangan CuT 380-A dalam Masa Pascasalin. *Follow Up* 12 Bulan. J. Kesehatan Reproduksi, 2015 Vol 2 (*In Print*).
- Siswosudarmo R, Titisari HI. Developing a new Risanto's formula for estimating fetal weight based on symphysis-fundal height. J. Kesehatan Reproduksi, 2014; Vol 1(2):145 – 149.
- Siswosudarmo, 1991. The safety of field tubal sterilization: A cohort study. *Advances in Contraception*, 1991;7:203-209.
- Siswosudarmo R , Kurniawan K , Suwartono H , Alkaff TR and Anggraeni M. The Use of New Inserter (*R_inserter*) for Delivering CuT 380A IUD During Postpartum Period. Phase II Clinical Trial. J Kesehatan Reproduksi, 2014 Vol 1 (3): 189 – 195, 2014
- Walters RW, Kier KL. Chapter 8. The Application of Statistical Analysis in the Biomedical Sciences. In: Kier KL, Malone PM, Stanovich JE, eds. *Drug Information: A Guide for Pharmacists*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Zainuddin M, Siswosudarmo R. Pengaruh pemberian kemoterapi pada pasien kanker serviks yang telah menjalani operasi terhadap jumlah kematian. Thesis

PPDS I. Bagian Obstetrika dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UGM,
Yogyakarta, 2000.

Index

A

adjusted Mantel-Haenszel OR/RR, 119
analisis
 bivariat, 41
 crude, 115
 dasar, 115
 ketahanan hidup, 39, 77, 102
 life table, 39, 102, 104, 107
 multivariat, 39, 41
 regresi
 linear, 85
 linear ganda, 85
 linear multivariat, 39, 41, 77
 linear sederhana, 85, 94
 logistik, 39, 41, 77
 stratifikasi, 115, 122
 Mantel-Haenszel, 39, 77, 116
 survival, 39, 77, 102
 time to event, 102
 univariat, 40
attributable risk, 18, 53

B

bias, 10
 confounding, 5, 17
 measurement, 5
 pengganggu, 5
 pengukuran, 5
 selection, 5
 seleksi, 5
blinding, 17

C

case control, 10
censored, 104, 106
chi square, 39, 43, 45, 46, 47
CI. *See* confidence interval
concealment, 17
confidence interval, 49, 50, 51, 68, 69
confounder, 116, 118, 123

crude OR/RR, 119

D

data
 akhir, 38
 dasar, 38
 dikotom, 25
 diskrit, 24
 kategorikal, 24
 kontinyu, 24, 27, 35, 69
 kualitatif, 24
 kuantitatif, 27
 nominal, 25
 non-ordinal, 27
 numerik, 27
 ordinal, 25
db. *See* degrees of freedom
degrees of freedom, 61
distribusi, 58
 normal, 30
 tidak normal, 31

E

effect modifier, 116, 122, 123
eksperimental, 17
eligible
 criteria, 3
 subject, 3
ethical clearance, 9, 19
Exp(B), 80
exposure, 5, 7, 9, 13, 17

F

Fisher Exact, 48

H

hipotesis
 nol, 46

I

informed consent, 9, 19

K

Kaplan-Meier, 102, 107, 109
Kolmogorov-Smirnov, 29, 30
komparabilitas, 41
kurtosis, 29

L

Log-rank test, 107

M

Mann-Whitney U test, 70, 74
matching, 10
mean, 44, 57, 59, 60, 64, 88, 94
 beda, 69
 difference, 68
modifikasi efek, 122

N

NNT. *See* number needed to treat
number needed to harm, 18, 52
number needed to treat, 18, 52

O

odds ratio, 4, 9, 11, 47, 53, 77
OR. *See* odds ratio
outcome, 5, 7, 9, 13, 17

P

penelitian, 3
 eksperimental, 4
 observasional, 4
 populasi, 3
penyamanan, 17
persamaan
 garis regresi sederhana, 87
 regresi, 81
 linear multivariat, 95, 98

probabilitas, 81
probability, 46

Q

quasi experimental, 4, 18

R

random
 allocation, 17
 assignment, 17
randomisasi, 17
recode, 32
risiko, 2, 4
 faktor, 9
 relatif, 4, 18, 47, 49
risk difference, 119
RR. *See* risiko relatif
rumus
 adjusted RR_MH, 121
 regresi logistik, 98
 Risanto, 87

S

sampel
 besar, 3
 besar sampel, 22
 penelitian, 3
 size, 3
SD. *See* Standard deviation
SEBM. *See* Standard error of mean difference,
significant
 clinically, 47
 statistically, 47
skewness, 29
standard deviation, 44, 60
standard error of mean difference, 60
statistika
 deskriptif, 33
 inferensial, 7, 33, 36
studi
 case control, 9
 cross sectional, 7

deskriptif, 5
fishing, 5
kasus kontrol, 5, 9
kohort, 5, 13
 hystorical, 14
 non-concurrent, 14
 prospektif, 14
 retrospektif, 14, 15
penjajakan, 5
potong lintang, 5, 7
survive, 104, 106

T

tabel
 dummy, 47, 50
 kontingensi, 45, 46
trial, 125
 non-randomized, 4
 randomized clinical, 17
 randomized controlled, 4, 5, 17

T-test, 39, 43, 44, 58, 60
 independent sample, 58, 62, 66
 paired sample, 58, 65, 66
 two sample, 58

U

Uji
 klinis random, 5, 17

V

variabel
 bebas, 38
 dependent, 41
 independent, 41
 luar, 38, 41
 tergantung, 38

W

Wilcoxon Rank test, 70