

Epidemiologi untuk Klinisi

Sunanto, Eva Suarhana

Pasien adalah sentrum dalam praktik klinis. Ada lima tantangan yang diberikan oleh pasien kepada dokternya, yaitu (1) berdasarkan profil dan keadaan klinisnya, apa penyakit yang sedang dialami oleh pasien? (2) mengapa penyakit ini terjadi pada pasien ini, pada saat ini? (3) bagaimana kelanjutan penyakit ini pada pasien ini? (4) apa saja pilihan terapi untuk penyakit pada pasien ini yang mungkin dapat mempengaruhi perjalanan penyakit ini. Selanjutnya, setelah diagnosis serta evaluasi kemungkinan perjalanan penyakit ditegakkan dan terpikirkan beberapa alternatif terapi yang ada (termasuk pilihan untuk tidak memberikan terapi sama sekali), maka tantangan terakhir adalah (5) penentuan pilihan terapi dan pelaksanaannya.

Untuk menjawab tantangan tersebut, dibutuhkan (1) pengetahuan diagnostik, (2) pengetahuan etiologi, (3) pengetahuan prognostik, (4) pengetahuan terapi, dan (5) kemampuan untuk melakukan pengambilan keputusan, serta keahlian (*skill*) memberikan terapi.¹ Sebagian besar pengetahuan ini diperoleh sewaktu menjalani pendidikan kedokteran. Epidemiologi klinik menjawab kelima tantangan tersebut dengan menyajikan inferensi kuantitatif berdasarkan teori kemungkinan (*probability*). Pengetahuan

inferensi-kemungkinan ini berbeda dengan pengetahuan faktual, karena tidak bersifat spesifik-waktu dan tempat. Pengetahuan inferensi-kemungkinan ini akan benar dan berlaku untuk pasien kita, apabila memiliki generalisasi yang sesuai, yaitu kesesuaian dengan profil klinis maupun non-klinis pasien kita. Dalam bahasa epidemiologi klinik, kesesuaian ini berarti pasien dan subyek penelitian yang menjadi sumber inferensi berasal dari "*domain*" yang sama. Dalam konteks ini pula, ditekankan bahwa setiap pasien harus diperlakukan sebagai individu yang unik, dan epidemiologi klinik merupakan salah satu *tool* untuk memahami penyakit sang pasien.

Hakikat epidemiologi adalah mempelajari hubungan antara terjadinya suatu fenomena yang menjadi perhatian (*outcome*) dan keberadaan sekelompok determinan (*determinant/exposure factor*), pada suatu populasi dalam situasi tertentu (*domain*). Hubungan antara *outcome* dan determinan ini dapat dipengaruhi atau bersyarat pada perancu (*confounder*) tertentu.

Sesuai dengan kepentingan klinis, penelitian dalam epidemiologi klinik dapat kita pilih menjadi studi diagnostik, etiologi, dan prognostik. Selain itu, ada juga uji klinis untuk menguji efektivitas dan keamanan terapi, dengan melakukan intervensi terkontrol terhadap penyakit. Untuk mengambil keputusan klinik yang tepat, telah berkembang metodologi pengambilan keputusan yang dibahas secara mendetil oleh Hunink M, dkk.²

Studi Diagnostik

Studi diagnostik adalah penelitian yang mengkuantifikasi kemampuan suatu alat diagnostik dalam memprediksi ada tidaknya suatu penyakit. Alat diagnostik ini berupa profil

Alamat korespondensi:

dr. Sunanto, MSc

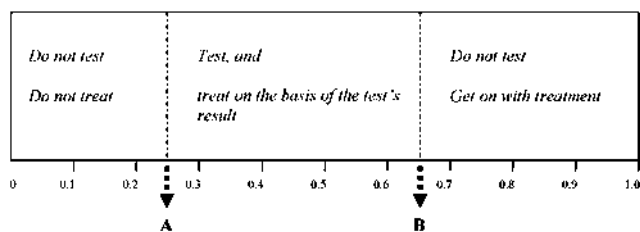
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta.

dr. Eva Suarhana, MSc

Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

klinis atau non-klinis pasien, yang diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil uji laboratorium, atau pencitraan. Salah satu motif utama studi ini adalah untuk mencari alat diagnostik sederhana, yang dapat bertindak sebagai petanda keberadaan suatu penyakit, sehingga tidak selalu diperlukan pemeriksaan lanjut yang sulit dan mahal. Kebanyakan studi diagnostik adalah potong lintang, dan petanda yang terpilih dalam studi ini pada umumnya bukan faktor penyebab timbulnya penyakit yang diteliti. Bahkan seringkali petanda yang terpilih merupakan konsekuensi yang timbul akibat adanya penyakit. Sebagai contoh adalah studi diagnostik dengan pertanyaan penelitian: bagaimana manfaat kadar Troponin T dan Troponin I dalam menegakkan diagnosis infark miokard akut pada pasien dengan nyeri dada akut? Untuk menjawab pertanyaan ini, dilakukan penilaian dua kejadian, yaitu kejadian (prevalensi) infark miokard akut (IMA) dan kejadian positif tidaknya nilai Troponin T atau Troponin I, pada pasien yang datang ke ruang gawat darurat dengan nyeri dada kiri.³ Troponin T atau Troponin I dapat dikatakan memiliki informasi diagnostik kejadian IMA bila peningkatan Troponin T atau Troponin I lebih banyak ditemukan pada pasien IMA dibanding pasien yang tidak mengalami IMA. Domain dari penelitian ini, adalah populasi dan tempat di mana hasil dari studi bisa diterapkan, yaitu pasien yang datang ke ruang gawat darurat dengan keluhan nyeri dada kiri akut.

Dalam mengapresiasi suatu hasil studi diagnostik, pertanyaan yang juga harus diajukan adalah “nilai tambah” suatu petanda terhadap kombinasi alat diagnostik lainnya yang sebelumnya telah tersedia pada sekelompok subyek/pasien. Misalnya, seberapa besar kemungkinan IMA dapat ditegakkan berdasarkan informasi tambahan dari pemeriksaan kadar Troponin T atau Troponin I bila dibandingkan dengan informasi yang sudah didapat dari anamnesis dan pemeriksaan fisik. Untuk itu dikenal konsep nilai kemungkinan-sebelum-tes (*prior probability*), dalam kasus ini adalah berapa besar kemungkinan IMA pada pasien sebelum dilakukan pemeriksaan Troponin T atau Troponin I. Nilai kemungkinan-sebelum-tes akan sangat beragam, bergantung kepada karakteristik pasien lainnya, yaitu usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, hipertensi, diabetes, dan riwayat infark sebelumnya. Kemungkinan IMA pada seorang lelaki berumur 18 tahun tentu berbeda dengan yang lelaki berusia 38 tahun. **Gambar 1** menunjukkan adanya *continuum* kemungkinan berdasarkan kombinasi profil pasien. Sebagai klinisi, dibutuhkan kebijaksanaan untuk menentukan titik potong *continuum* ini sebagai keputusan kapan melakukan suatu tes tertentu dan kapan memberikan terapi. Dari gambar,



Gambar 1. *Continuum* nilai kemungkinan diagnostik. Titik potong A dan B ditentukan oleh prognosis penyakit, biaya dan efek samping terapi, serta biaya dan efek samping tes yang dilakukan.

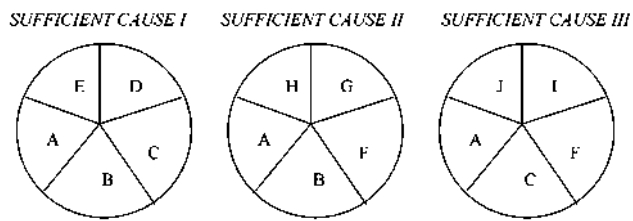
pemeriksaan tambahan baru akan dilakukan bila kemungkinan terjadinya penyakit berkisar antara 30% hingga 60%, sedangkan bila kemungkinan lebih dari 70%, maka pasien langsung diberikan terapi.

Studi Etiologi

Studi etiologi bertujuan untuk mencari hubungan kausatif antara suatu faktor etiologi tersangka dengan muncul tidaknya suatu penyakit. Contoh klasik studi etiologi adalah ketika Sir Richard Doll menyelidiki kemungkinan merokok sebagai penyebab kanker paru.⁴ Objek studi ini adalah mengetahui pengaruh pajanan rokok terhadap insidens kanker paru dengan domain populasi umum.

Konsep mengenai penyebab (*cause*) secara mendetil diulas oleh Rothman KJ.⁵ Sebuah *cause* adalah suatu tindakan atau kejadian atau suatu keadaan di alam, tunggal atau bersama dengan *cause* lain, yang menginisiasi atau memungkinkan rentetan kejadian yang menghasilkan suatu efek. Sebuah *cause* yang tak terhindarkan yang menyebabkan efek disebut *sufficient*. Tak terhindarkan terjadinya penyakit oleh suatu *sufficient cause* membutuhkan waktu untuk bermanifestasi. Selama masa gestasi ini dapat terjadi beberapa kemungkinan: tak tercegah untuk bermanifestasi, dapat dicegah kemunculannya, atau diinterupsi oleh kematian.

Setiap penyakit memiliki beberapa alternatif *sufficient cause*. Setiap *sufficient cause* merupakan konstelasi dari beberapa *cause* (**Gambar 2**). Tidak semua perokok dapat menderita kanker paru. Merokok merupakan salah satu komponen *sufficient cause*. Kita tidak perlu mengidentifikasi semua komponen *cause* untuk prevensi penyakit karena menghambat peran salah satu *cause* cukup untuk mencegah terjadinya penyakit. Dengan demikian tanpa mengetahui komponen penyebab lain kanker paru, pencegahan penyakit ini dapat dengan mengeluarkan kebiasaan merokok dari konstelasi *cause*.



Gambar 2. Konsep hipotetik *cause*. Satu penyakit memiliki beberapa alternatif *sufficient cause* untuk terjadi. Masing-masing *sufficient cause* merupakan konstelasi dari beberapa *cause*. Faktor “A” merupakan *necessary cause* karena ia selalu ada di setiap *sufficient cause*.

Studi Prognostik

Studi prognostik bertujuan menyajikan kemungkinan suatu kejadian dalam perjalanan klinis seorang pasien dengan profil tertentu; kemungkinan ini diestimasi dari insidens empiris perjalanan klinis pada sekelompok pasien dengan profil yang sama. Yang menjadi objek pada studi prognostik adalah insidens suatu keadaan/kejadian sebagai fungsi dari faktor prognostik. Sebagai contoh adalah pertanyaan penelitian: faktor-faktor apa yang dapat memprediksi mortalitas dan perawatan ulang pasien yang datang ke ruang gawat darurat dengan gagal jantung akut. Siswanto BB dkk mengumpulkan data klinis dan non klinis yang menjadi “prediktor prognosis” dihubungkan dengan kejadian “kematian dan perawatan ulang”.⁶ “Domain” studi ini adalah pasien dengan gagal jantung akut kelas New York Heart Association (NYHA) III-IV yang masuk ke ruang gawat darurat.

Secara komprehensif, prognostikasi (*prognostication*) mencakup prediksi yang didasarkan pada karakteristik pasien dan pada aksi medis.⁷ Prognostikasi yang lengkap untuk pasien gagal jantung akut akan mencakup adekuat atau tidaknya terapi yang didapatkan selama perawatan.

Uji Klinis

Pengembangan suatu jenis preparat farmasi, sejak dari percobaan pada manusia hingga tercatat sebagai obat, merupakan proses yang panjang; belum terhitung lamanya eksperimen kimiawi dan binatang percobaan yang bisa berkisar sepuluh tahun. Ada empat fase uji klinis. Pada fase 1, obat dicobakan pertama kali pada sukarelawan sehat, untuk mendapatkan pengetahuan

farmakologi dan toksik pada manusia. Pada fase 2, obat diberikan pada pasien, dengan tujuan mempelajari hubungan dosis-respons, metabolisme, farmakokinetik dan farmakodinamik substans. Pada fase 3, dilakukan perbandingan skala besar- teracak dengan obat lain yang telah ada atau dengan plasebo. Studi seperti ini disebut “uji klinis acak”. Hasil dari fase 3 inilah yang kemudian meluluskan substansi tersebut menjadi obat. Setelah obat diizinkan dan dilempar ke pasaran, studi lanjutan tetap dilakukan (fase 4). Pada fase ini, perhatian diberikan untuk keamanan jangka panjang, simplifikasi skema dosis, aplikasi pemberian dengan metode lain, perluasan indikasi pemakaian, dan perbandingan dengan obat lain atau dengan intervensi non-farmakologis.

Efek yang terlihat (*observed effect*) dari pemberian suatu obat terhadap suatu penyakit mungkin terjadi akibat: (1) perjalanan alamiah (*natural history, NH*) penyakit itu sendiri, (2) disembuhkan oleh “faktor luar” obat atau perjalanan penyakit (*extraneous factor, EF*), (3) kesalahan informasi bahwa penyakit sudah sembuh/ belum sembuh (*information errors, IE*), (4) efek obat itu sendiri (*therapeutic effect, TE*). Dicontohkan, seorang dokter yang meresepkan obat A kepada pasien yang mengeluhkan sakit kepala, kemudian sakit kepala itu hilang. Apakah dapat kita katakan kepada pasien bahwa sakit kepala hilang berkat obat A? Efek yang terlihat ini mungkin terjadi akibat:

1. Perjalanan alami (*natural history*): sakit kepala itu hilang mungkin memang “sudah saatnya” hilang setelah berlangsung sekian hari.
2. *Extraneous factor*: sakit kepala mungkin hilang karena kepercayaan diri akan sembuh karena “kegiatan meminim obat”. Mungkin jika tidak diberikan obat, sakit kepala tidak hilang; tetapi jika diberikan tablet yang tidak mengandung zat obat, sakit kepala akan hilang. Selain itu, biasanya pasien juga akan istirahat untuk sakitnya. Istirahat sendiri juga akan membuat sakit kepala hilang. Istirahat dan atau sugesti - disebut sebagai *extraneous factor*
3. *Information errors*: mungkin juga pasien - karena merasa segan terhadap dokternya - berpura-pura mengatakan sakit kepalanya telah hilang; atau sang dokter - karena sangat percaya dengan kemampuan obat A - tidak menghiraukan keluhan pasien dan menyatakan sakit kepala telah hilang. Dalam hal ini, sakit kepala secara salah “dinyatakan” telah hilang.
4. *Therapeutic effect*: kemungkinan sakit kepala hilang karena obat A.

Dalam kenyataannya, kita hanya bisa melihat hasil akhir perlakuan “memberi obat A”, tanpa bisa menilai yang mana yang menyebabkan sakit kepala hilang. Jika sekelompok pasien diberikan obat A, yang dapat kita amati adalah “proporsi” jumlah pasien yang mengalami hilang sakit kepala (*observed effect, OE*). Kita dapat melihat terjadinya OE pada sekelompok pasien yang diujikan obat A adalah akibat NH, EF, IE, dan TE, yang secara matematis, dapat ditulis:

$$OE = NH + EF + IE + TE$$

Dalam pengujian suatu obat, yang menjadi keingintahuan kita adalah TE. Uji klinis melakukan perbandingan kelompok pasien yang mendapat obat A dengan suatu kelompok referensi (kelompok B) yang tidak mendapat obat A, sedemikian sehingga yang terlihat adalah efek terapi (TE). Secara matematis, dapat ditulis:

$$\begin{aligned} OE_A &= NH_A + EF_A + IE_A + TE_A \\ OE_B &= NH_B + EF_B + IE_B \end{aligned}$$

Dengan demikian, selisih OE antara kelompok A dengan kelompok B ($OE_A - OE_B$) dapat diasumsikan sebagai efek terapi obat A (TE_A). Perlu ditekankan bahwa, untuk menjadi komparasi yang valid, NH, EF dan IE kelompok B harus sama atau layak untuk dianggap sama dengan kelompok A. Secara metodologi, untuk mencapai validitas internal ini, dilakukan: randomisasi, plasebo dan penyamaran. Randomisasi dilakukan untuk menyamakan *natural history* antara kelompok terapi dan kelompok kontrol. Pemberian plasebo bertujuan menyamakan *extraneous factor* kedua kelompok. Penyamaran (*blinding*) terhadap pengamat ditujukan untuk menghindari *information errors* dalam pengumpulan informasi. Pada praktiknya, ketiga hal tersebut tidak selalu dapat dilakukan. Namun, pemahaman konsep ini akan berguna dalam mengapresiasi hasil suatu uji klinis.

Metodologi dan Apresiasi Hasil Studi

Setiap dokter diharapkan memiliki kemampuan klinis yang adekuat, untuk itu dibutuhkan pembaharuan terus-menerus. Kemampuan ini diperoleh dengan membaca laporan studi yang diterbitkan melalui jurnal setiap saat. Para klinisi diharapkan tidak sekedar mengadopsi kesimpulan dari jurnal, brosur atau kuliah tanpa

diapresiasi secara kritis. Apresiasi yang kritis mensyaratkan klinisi untuk menguasai metodologi penelitian yang baik, sehingga mampu (1) menangkap pertanyaan penelitian dan relevansinya dengan klinis, (2) menilai validitas rancangan penelitian, dan (3) menginterpretasi temuan penelitian.

Penulis ingin menekankan pentingnya penguasaan metodologi, untuk mengoreksi kesalahpahaman selama ini bahwa tolak ukur temuan penelitian adalah nilai $-P$ -nya. Statistik merupakan alat untuk mengkuantifikasi hubungan antar kejadian yang telah disajikan dalam bentuk data. Berbeda dengan statistik, metodologi adalah suatu sistem yang mengatur bagaimana penelitian klinis harus dirancang dan dilaksanakan, bagaimana seharusnya hasil dianalisis dan dilaporkan, serta bagaimana temuan ini seharusnya diinterpretasikan. Penulis mengajak pembaca untuk menyediakan usaha (*effort*) – walau dibatasi oleh beban klinis – untuk lebih memahami metodologi dan tidak hanya berkonsentrasi pada statistik. Istilah “validitas”, “bias”, “perancu”, “presisi” dan “generalibilitas”, sudah seyogyanya menjadi bagian dari kamus klinis.

Karena keterbatasan ruang, konsep metodologi tidak dibahas dalam tulisan ini. Terdapat beberapa rujukan yang membahas metodologi secara detil.⁸

Sebagai kesimpulan, epidemiologi dapat menjadi modal dalam pelayanan bagi pasien. Epidemiologi klinik adalah pengetahuan dengan konsep inferensi-kemungkinan yang menyajikan bukti empiris untuk menjawab pertanyaan pasien dengan domain yang sama. Berdasarkan kepentingan klinisnya, ia dapat dipilah menjadi studi diagnostik, etiologi, prognostik dan uji klinis serta analisis pengambilan keputusan.

Daftar Pustaka

1. Grobbee DE, Miettinen OS. Clinical epidemiology - introduction to the discipline. *Netherlands Journal of Medicine*. 1995;47:2-5.
2. Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, Weinstein M. Decision making in health and medicine: integrating evidence and values. 2001. Cambridge University Press, Cambridge.
3. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*. 1997;337:1648-1653.
4. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ*. 1950;739-748.

5. Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol.* 1976;104:587-592.
6. Siswanto BB, Sunanto, Munawar M, Kusmana D, Hanafiah A, Waspadji S, Bachtiar A. Predictor of mortality and rehospitalization of acute decompensated heart failure at six months follow up. *Crit Care & Shock.* 2006;9:61-67.
7. Hilden J, Habbema JDF. Prognosis in medicine: an analysis of its meaning and roles. *Theoretical Medicine.* 1987;8:349-365.
8. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. 2002. CV Sagung Seto, Jakarta.