

SERI EBM MODUL
KAJIAN KRITIS ARTIKEL
UJI KEMANJURAN

**BAHAN BACAAN DAN LEMBAR KERJA
PERKULIAHAN EBM**

AKROM

MODUL I

TELAAH KRITIS ARTIKEL UJI KEMANJURAN

A. Pengantar

Empat pertanyaan mendasar:

1. Mengapa perlu kajian kritis pada karya ilmiah?
2. Apakah informasi yang disajikan karya ilmiah selalu valid?
3. Apakah informasi yang disajikan karya ilmiah dari suatu jurnal atau textbook selalu signifikan?
4. Apakah informasi yang disajikan karya ilmiah dari suatu jurnal atau textbook selalu bermanfaat?

Apakah critical appraisal atau kajian kritis suatu karya ilmiah?

CEBM memberikan definisi critical appraisal sbb:

Critical appraisal is the systematic evaluation of clinical research papers in order to establish:

Does this study address a clearly focused question?

Did the study use valid methods to address this question?

Are the valid results of this study important?

Are these valid, important results applicable to my patient or population?

Metode penilaian kritis (critical appraisal) merupakan bagian sentral dari proses tinjauan sistematis dalam EBM.

B. Evidence atau Bukti ilmiah dan Jenis Pustaka obat

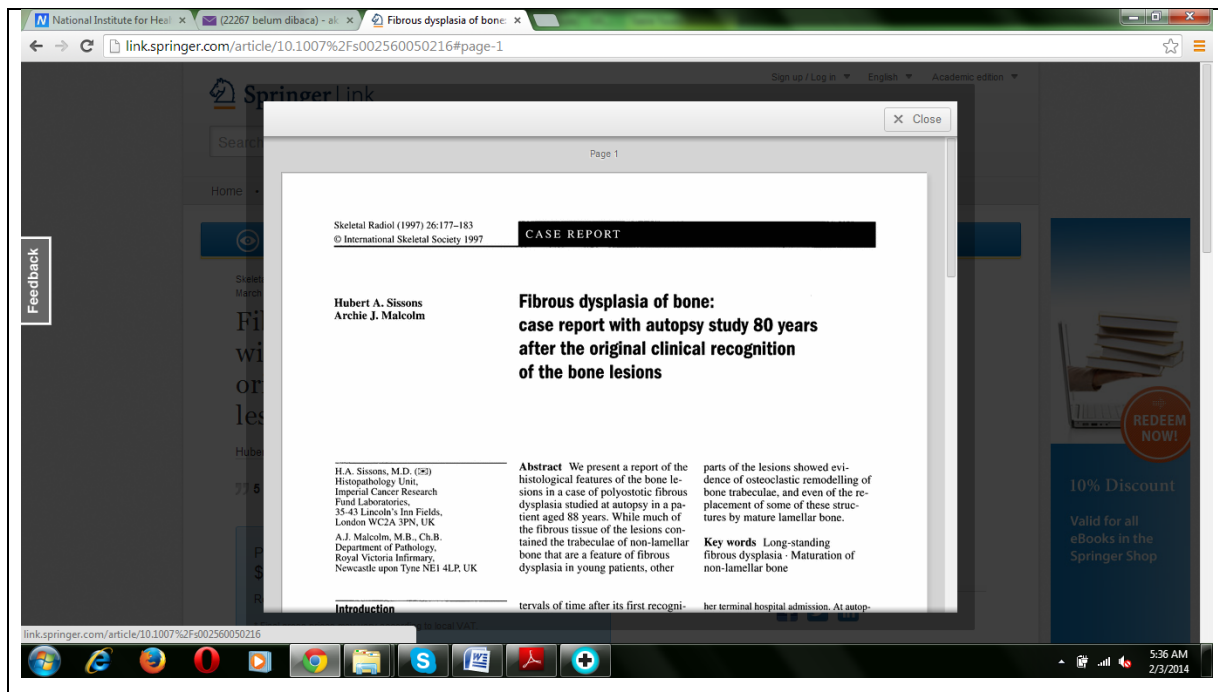
Evidence based medicine mengkombinasikan antara bukti ilmiah (evidence) dengan ketrampilan klinis dan nilai-nilai individual pasien. Bukti ilmiah atau evidence sering disebut juga dengan pustaka atau pustaka obat. Pemahaman tentang berbagai jenis pustaka obat sebagai evidence merupakan aspek penting pada praktek evidence based medicine.

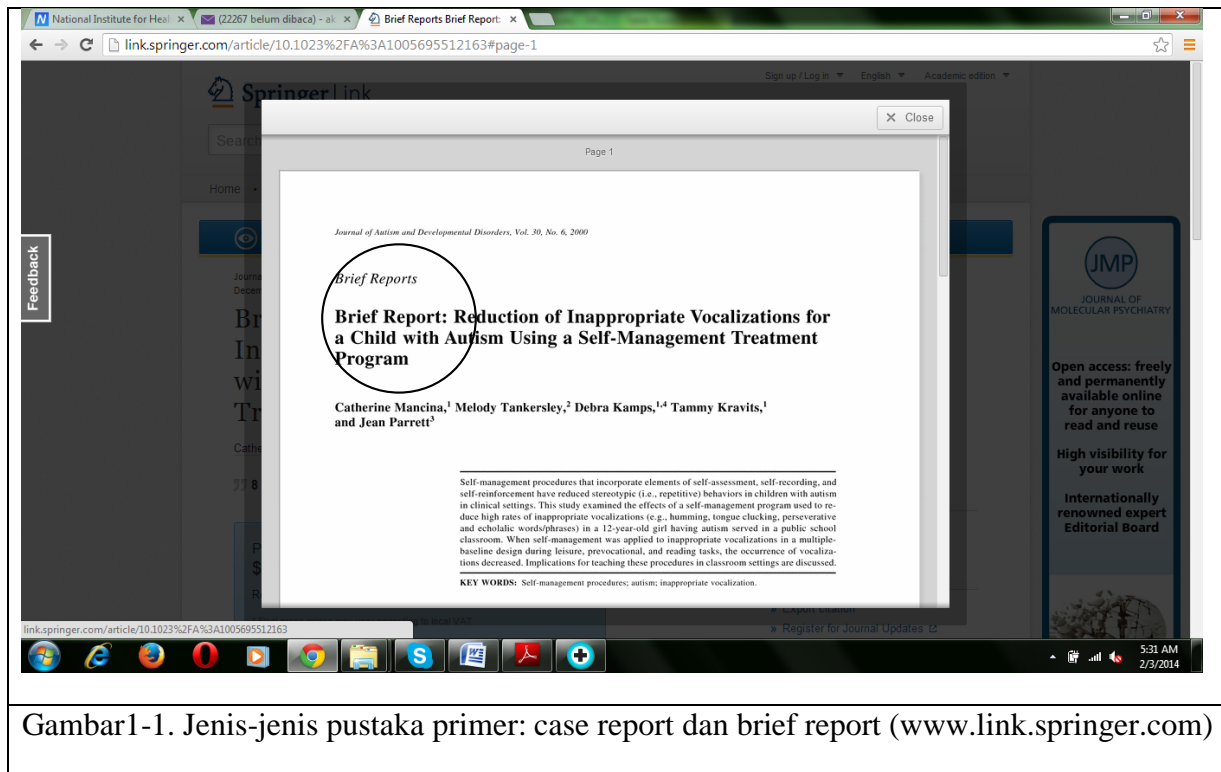
Apakah yang dimaksud dengan evidence atau bukti ilmiah? Apakah semua informasi atau berita tentang kesehatan merupakan evidence kesehatan? Apakah ijazah atau sertifikat merupakan evidence?

Evidence atau bukti ilmiah adalah bukti-bukti ilmiah hasil dari kajian atau penelitian yang dilakukan sesuai dengan metode ilmiah atau bersifat scientific. Bukti ilmiah secara umum dapat berupa jurnal ilmiah, kumpulan karya ilmiah dalam prosiding, kumpulan abstrak penelitian, review jurnal, pendapat ahli, laporan kasus, compendium atau textbook. Dalam bahasa yang lebih sederhana evidence atau bukti ilmiah adalah jurnal atau literature ilmiah, dibidang farmasi literatur

ilmiah sering disebut juga dengan literatur obat. Ijazah, sertifikat dan surat-surat tanda kepesertaan dalam kegiatan ilmiah bukan merupakan evidence atau bukti ilmiah.

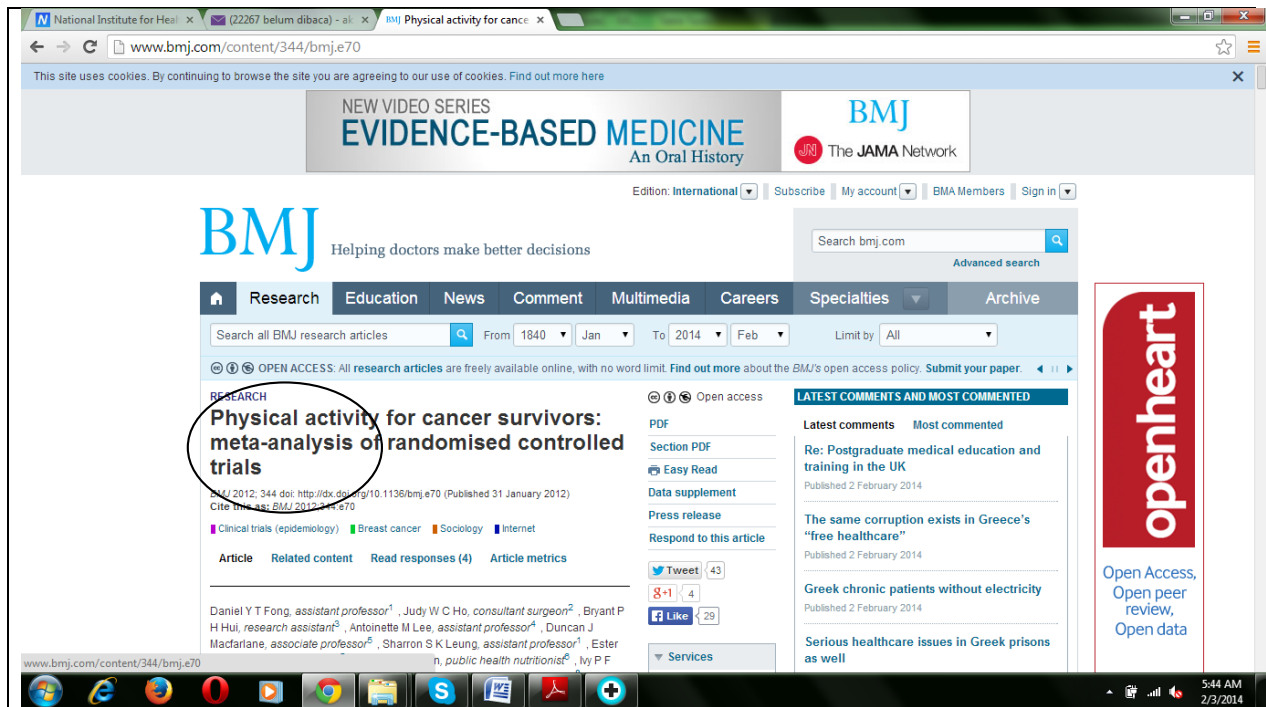
Berdasarkan kemampuannya sebagai bukti ilmiah atau sebagai evidence, literature atau pustaka obat dibedakan berdasarkan derajatnya. Berdasarkan data yang disajikan pustaka obat dibedakan menjadi pustaka obat primer, sekunder dan tersier. Pustaka primer adalah pustaka yg menyajikan data primer, Data primer adalah data-data yang langsung diukur (diobservasi) langsung oleh peneliti. Contoh pustaka primer adalah laporan langsung oleh peneliti baik penelitian eksperimental seperti trial klinik (RCT, kuasi eksperimental) atau penelitian observasional (case control, kohort, cross sectional, laporan kasus) dalam wujud original articles, case report, brief report atau short communication.





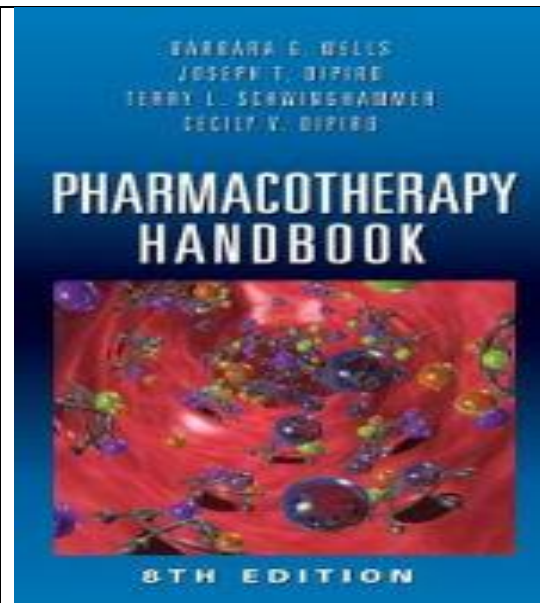
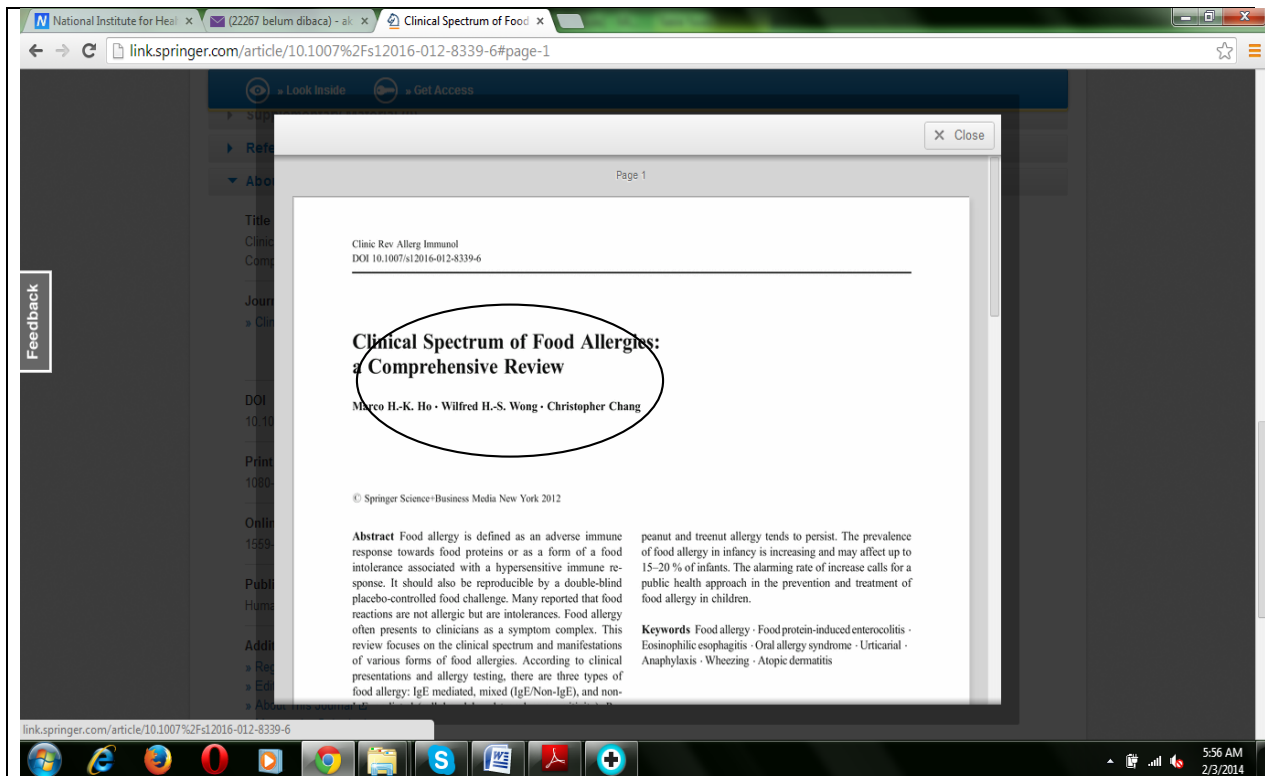
Gambar1-1. Jenis-jenis pustaka primer: case report dan brief report (www.link.springer.com)

Pustaka sekunder adalah pustaka yang berisi data sekunder. Data sekunder adalah data penelitian dimana peneliti tidak langsung melakukan pengukuran (pencatatan/observasi). Peneliti menerima data sudah dalam bentuk jadi biasanya dari pihak kedua (peneliti/orang lain). Pustaka yang berisi kumpulan data dari peneliti lain (pihak II), bukan penulis jurnal, maka jurnal tersebut disebut pustaka sekunder. contoh pustaka sekunder adalah jurnal-jurnal dengan desain meta analisis atau sistematik review. Gambar menyajikan contoh-contoh pustaka sekunder.



Gambar 1-2. Contoh pustaka sekunder. Jenis pustaka berdasarkan originalitas data yang disajikan dapat diidentifikasi dari judul misalnya terdapat kata meta analisis atau review sistematik atau dari abstrak/full paper dibagian metode (www.bmj.com).

Pustaka tersier adalah pustaka yang menyajikan data tersier, Data tersier adalah data yang disajikan pada buku atau publikasi ilmiah hasil penelitian tersebut berasal dari peneliti lain pihak ketiga. Bentuk-bentuk pustaka tersier antara lain textbook, guideline, review konfensional. Pada buku teks sering disajikan keterangan yang disertai data, gambar, grafik dan sebagainya tetapi data, gambar atau grafik tersebut bukan hasil pengamatan langsung si penulis buku melainkan disadur atau dikutip dari buku, publikasi atau laporan penelitian peneliti lain.



Gambar 1-3. Jenis pustaka tersier: buku, clinical guideline dan handbook (www.google.com)

Pustaka ilmiah tentang obat dan kesehatan ada bermacam-macam. Tabel 2-1 menyajikan jenis-jenis pustaka ilmiah tentang obat dan kesehatan.

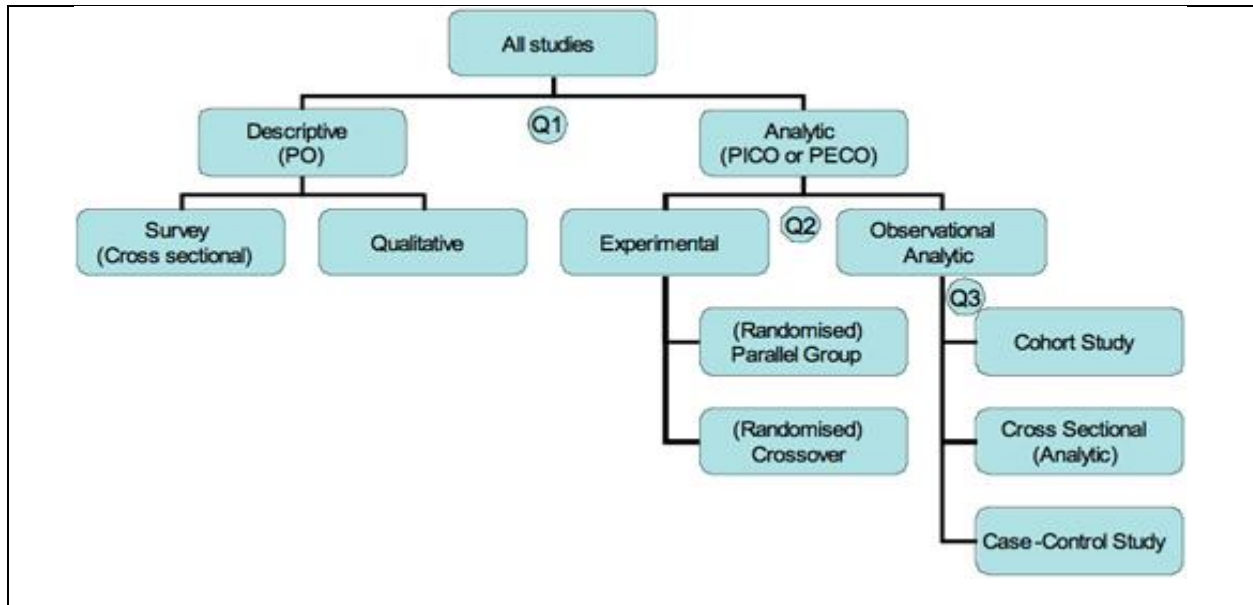
Tabel 2-1. Jenis pustaka obat dan kesehatan

No	Klasifikasi jenis pustaka obat	Jenis pustaka	Keterangan /Contoh
1	Berdasarkan Orisinalitas data/informasi	Primer	Original articles, case report, short communication
		Sekunder	Meta analysis, systematic review;
		Tersier	Review konfensional, textbook; guideline;
2	Tujuan & maksud atau outcome riset	Efikasi;	Uji kemanjuran atau keberhasilan terapi
		safety;	Uji keamanan
		Diagnosis & etiologi;	Uji diagnosis
		farmakoekonomi	Menilai tingkat kemanfaatan suatu tindakan atau terapi obat
		prognosis	Memprediksi hasil akhir suatu perjalanan penyakit
3	Level of evidence/kemampuan sebagai bukti ilmiah	Level 1:	Sistematik review atau RCT multicenter
		Level II:	RCT tunggal dengan desain baik, sistematik review kohort, kohort tunggal dengan desain bagus
		Level III :	Case series, case control dengan desain bagus, kohort dengan desain kurang, trial klinik dengan desain kurang
		Level IV:	Case report, case control dengan desain kurang, in vitro
		Level V:	Pendapat ahli, textbook

A. Pustaka berdasarkan tujuan (objective/goal) atau keluaran (outcome) riset

Pustaka efikasi adalah pustaka yang menyajikan data hasil uji kemanjuran. Uji kemanjuran merupakan salah satu uji yang bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan sebab akibat antara 2 fenomena atau lebih yaitu obat atau tindakan sebagai penyebab dan kesembuhan sebagai akibat. Hubungan pemberian obat dengan kesembuhan suatu penyakit merupakan salah satu uji sebab akibat yang sangat populer di bidang kesehatan.

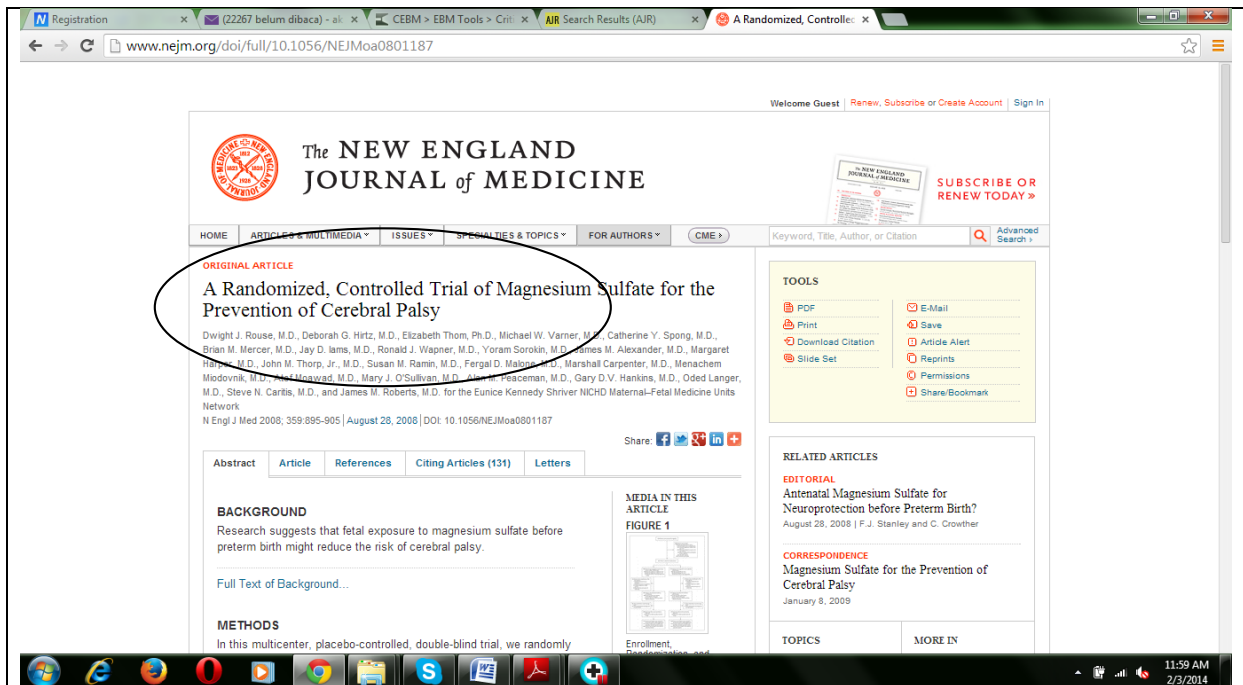
Sebetulnya rentang pelaksanaan uji sebab akibat sangat luas mulai dari uji in vitro pada sel model, in vivo pada hewan uji, uji klinik pada pasien sampai lingkup epidemiologi di tengah-tengah masyarakat. Desain pada uji atau penelitian sebab akibat juga sangat beragam dapat berupa desain eksperimental (trial), pre and post tanpa kelompok control maupun yang terkontrol, maupun desain observasional analitik (kohort, case control, cross section, case report/case series). Gambaran umum rancangan penelitian disajikan pada Gambar 2-1.



Gambar 2-1. Bagan rancangan penelitian dibidang kesehatan. Secara umum penelitian kesehatan dapat dibagi menjadi 2 yaitu penelitian deskriptif, penelitian untuk menjawab 2 komponen dari PICO yaitu Problem (P) dan outcome (O), dan penelitian analitik, untuk menjawab keempat komponen PICO. Penelitian deskriptif umumnya mengukur tentang apa (what/whom), siapa (who), berapa (how much), kapan (when), dimana (where) dan bagaimana (how).

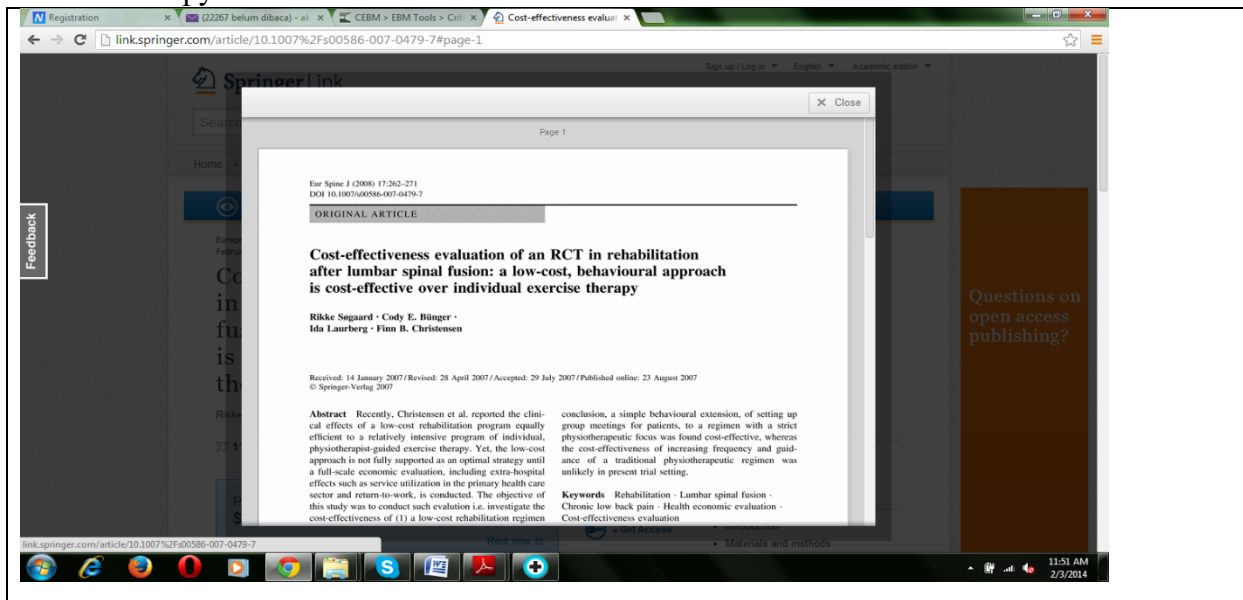
a.Pustaka Uji Kemanjuran/terapi

Pustaka terapi atau Uji kemanjuran (efficacy test) disebut juga uji klinik fase tiga. Standar emas pada uji kemanjuran atau uji klinik fase III adalah RCT (randomized controlled trial) atau uji klinik misalnya RCT uji kemanjuran ibuprofen sebagai penurun panas. Uji untuk menentukan kemanjuran antibiotic pada infeksi salmonella thyphosa (demam tifosa) merupakan uji kemanjuran dengan desain penelitian standar adalah RCT. Penelitian RCT yang berjudul “ RCT magnesium sulfate for prevention cerebral palsy” untuk menentukan kemanjuran magnesium solfat sebagai anti pencegahan cerebral palsy adalah salah satu contoh penelitian uji kemanjuran.



Gambar 2-2. Contoh jurnal sebagai pustaka uji kemanjuran dan keamanan. Jurnal dengan judul “A randomized controlled trial of magnesium for the prevention of cerebral palsy” (NEJM, 2008) merupakan salah satu pustaka obat yang menyajikan data tentang uji kemanjuran. Tentang tujuan risetnya dapat dibaca dibagian abstrak atau introduction full text (www.nejm.org)

Kajian untuk mengetahui tingkat kemanfaatan obat atau pustaka yang menyajikan data tentang kajian ekonomi disebut dengan farmakoekonomi. Salah satu contoh pustaka obat farmakoekonomi adalah artikel berjudul “cost effectiveness evaluation of an RCT in rehabilitation after lumbar spinal fusion: a low-cost, behavioural approach is cost effective over individual exercise therapy”



Gambar 2-3b. Contoh penelitian ekonomi. Biasanya jenis pustaka ttg farmakoekonomi dapat diidentifikasi dari judul atau metode penelitian (www.link.springer.com).

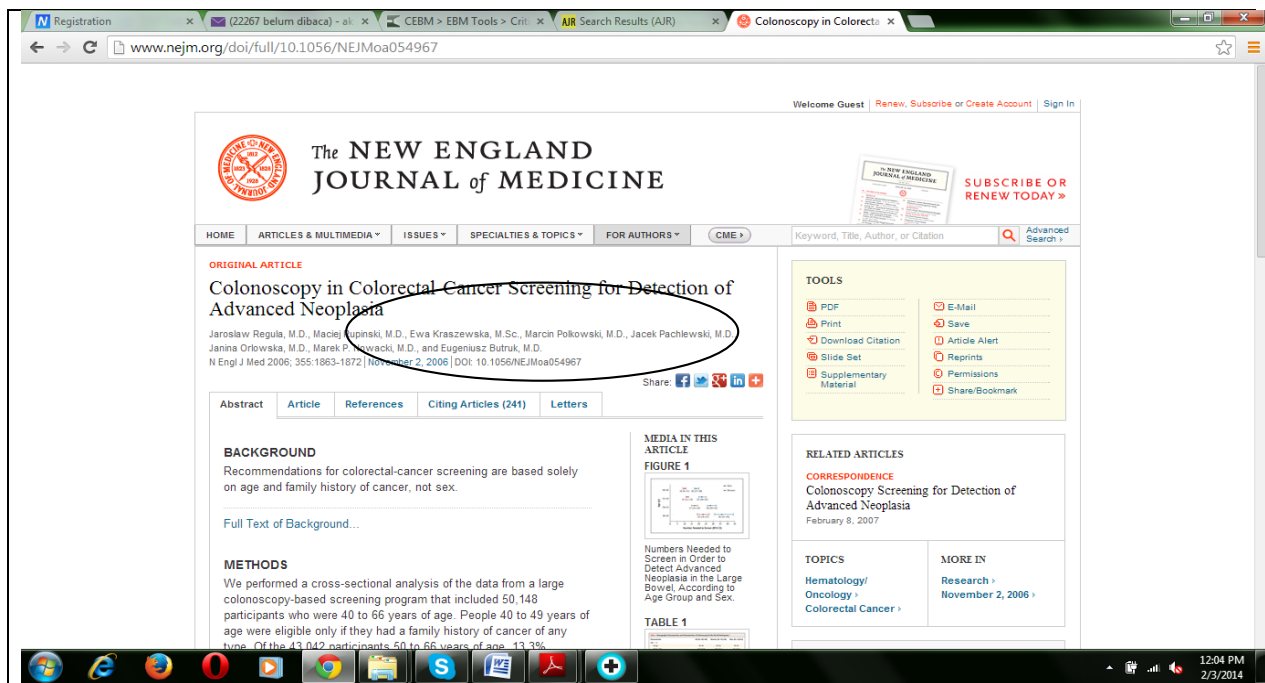
b. Pustaka uji keamanan/safety

Pustaka safety adalah pustaka yang menyajikan data hasil uji safety atau keamanan, misalnya uji keamanan parasetamol pada penderita gangguan hati. Pustaka yang berisi data atau informasi tentang aspek keamanan dan kemungkinan ketidakamanan suatu obat sering disebut juga dengan pustaka tentang pharmacovigilance. Pustaka tentang keamanan ini juga rentangnya sangat luas baik dari sisi pelaksanaan maupun desainnya. Standar emas rancangan penelitian untuk uji keamanan adalah randomized controlled clinical trial (RCT). Penelitian yang berjudul “Longterm safety and efficacy of drug-eluting versus metal stent in Sweden” merupakan contoh dari penelitian uji kemanjuran (efficacy) dan sekaligus uji keamanan (safety).

The screenshot shows a web browser window displaying the NEJM article page. The URL is www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0809902. The page features the NEJM logo and navigation menus. The article title is "Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Sweden". The authors listed are Stenroos K, James M, Ulf Stenestrand, Johan Lindbäck, Jörg Carlsson, Fredrik Schersten, Tage Nilsson, Lars Wallentin, and Bo Lagerqvist. The article is categorized as an "ORIGINAL ARTICLE". The page includes sections for "BACKGROUND", "METHODS", and "RESULTS". The "BACKGROUND" section states: "The long-term safety and efficacy of drug-eluting coronary stents have been questioned." The "METHODS" section states: "We evaluated 47,967 patients in Sweden who received a coronary stent and were entered into the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry between 2003 and 2006 and for whom complete follow-up data were available for 1 to 5 years (mean, 2.7). In the". The page also features a "TOOLS" section with options like PDF, Print, Download Citation, Slide Set, and Supplementary Material. There are also "TOPICS" and "TRENDS" sections. The browser's taskbar at the bottom shows various application icons and the system clock indicating 12:01 PM on 2/3/2014.

c. Pustaka Uji diagnosis

Pustaka obat yang menyajikan data hasil riset yang bertujuan untuk uji diagnosis atau skrining penyakit disebut dengan pustaka diagnosis. Penelitian “colonoscopy in colorectal-cancer screening..” merupakan contoh penelitian diagnosis.



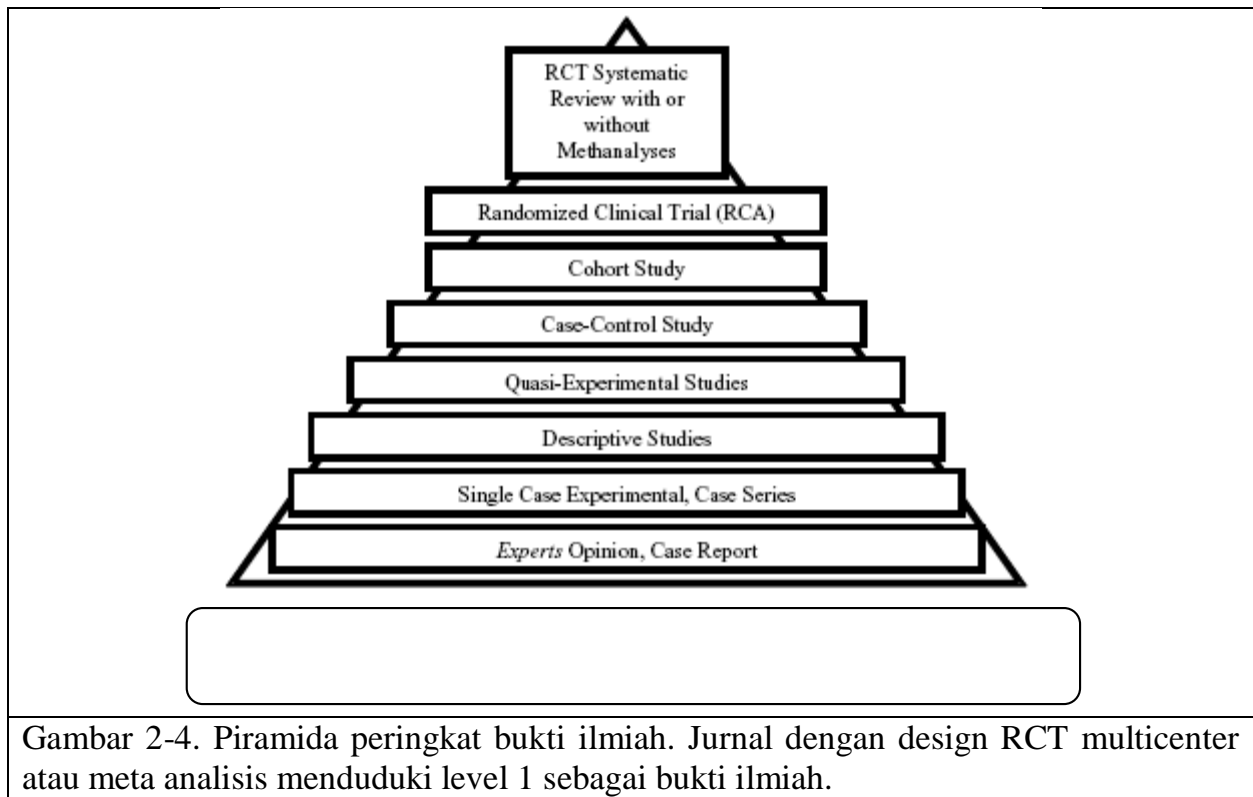
Gambar 2-3a. Penelitian “colonoscopy in colorectal-cancer screening.”
(www.nejm.org).

d.Pustaka Uji Prognosis

Banyak pula pustaka yang menyajikan data hasil riset atau kajian yang bertujuan untuk menilai tingkat kemanfaatan ditinjau dari sudut ekonomi suatu tindakan atau terapi obat.

B.Pustaka berdasarkan kemampuannya sebagai bukti ilmiah (*level of evidence*)

Pustaka obat dapat dibedakan berdasarkan kemampuannya sebagai bukti ilmiah. Berdasarkan level of evidence atau peringkatnya sebagai bukti ilmiah, pustaka atau informasi kesehatan dan kedokteran dibedakan menjadi 5 peringkat, mulai dari peringkat lima yang paling rendah sampai peringkat I yang paling tinggi (Bandolier). Dasar pemeringkatan pustaka sebagai bukti ilmiah didasarkan pada validitas/akurasi data/informasi yang disajikan dan kesesuaian antara tujuan penelitian dengan permasalahan yang akan diselesaikan. Gambar 2-4 menyajikan piramida level of evidence berdasarkan design penelitiannya.



Penelitian systematic review atau meta analisis merupakan pustaka obat yang menduduki level I sebagai bukti ilmiah baik untuk uji kemanjuran maupun untuk uji yang lain. Pada uji efikasi atau uji kemanjuran, pemeringkatan sebagai bukti ilmiah adalah setelah pustaka obat systematic review atau meta analisis sebagai level I diikuti oleh penelitian RCT dengan sampel besar untuk level evidence berikutnya. Pendapat ahli, laporan kasus, penelitian praklinik serta textbook menduduki peringkat terendah sebagai bukti ilmiah.

C.Konsep Uji Efikasi atau uji kemanjuran

Masalah kemanjuran dan efek samping obat menjadi perhatian utama dalam penelitian klinik. Pertanyaan manakah yang lebih manjur apakah amoksilin ataukah ampisilin sebagai antibakteri pada anak yang menderita ispa bacterial? Pada pasien DM dengan hipertensi apakah kaptopril ataukah propranolol sebagai antihipertensi yang lebih aman terhadap ginjal ?

Pada pasien obesitas, dm dan hipertensi apakah pemberian aspirin ataukah clopidogrel sebagai antitrombus atau antiplatelet yang lebih efektif untuk mencegah kejadian infark miokard? Uji klinik untuk menjawab pertanyaan tentang kemanjuran obat untuk terapi pada pasien biasa disebut uji klinik fase III atau uji kemanjuran atau uji efikasi. Uji kemanjuran memiliki banyak fungsi antara lain (1) untuk mengetahui tingkat kemanjuran suatu obat baik untuk terapi kuratif, preventif maupun promotif/paliatif, (2) untuk mengetahui tingkat keamanan atau kemungkinan

munculnya efek samping suatu obat yang digunakan untuk terapi pada pasien, (3) kadang uji efikasi juga untuk menilai benefisitas atau farmakoekonomi obat.

Desain penelitian utama pada uji efikasi adalah trial klinik terkendali/terkontrol yang sering disebut dengan randomized clinical control trial yang disingkat dengan RCT.. Desain penelitian lain yang juga dapat digunakan pada uji kemanjuran/efikasi adalah uji kohort prospektif, uji case control dan uji cross sectional atau laporan kasus/seri kasus. RCT menjadi desain utama oleh karena RCT memiliki banyak keunggulan jika dibandingkan dengan desain penelitian yang lain. Beberapa keunggulan desain RCT adalah:

- (1) Dilakukan randomisasi baik randomisasi seleksi maupun randomisasi alokasi. Randomisasi seleksi dilakukan pada saat rekrutmen subjek penelitian sehingga semua pasien yang memenuhi criteria inklusi dapat menjadi subjek penelit. Randomisasi alokasi atau penempatan dalam kelompok adalah randomisasi yang dilakukan untuk menempatkan subjek uji apakah sebagai kelompok control ataukah sebagai kelompok perlakuan. Adanya randomisasi memungkinkan seleksi dan alokasi yang terjadi secara natural atau alami bukan direayasa.
- (2) Dilakukan blinding atau pembutaan. Pembutaan dilakukan bertujuan untuk menghilangkan atau meminimalisasi subjektifitas peneliti, subjek penelitian, observer atau pengambil data serta statistikiawan (pengolah data). Berdasarkan tingkat blinding maka RCT dibedakan menjadi RCT single blind atau RCT buta tunggal, RCT double blind atau RCT buta ganda dan RCT triple blind. Pada RCT single blinding yang dibuat buta adalah pasien atau subjek uji, sedangkan untuk RCT double blinding yang dibuat buta adalah subjek/pasien dan observer dan pada RCT triple bliding yang dibuat buta adalah pasien/subjek, observer dan statistikiawan.
- (3) Dilakukan pengendalian/pengontrolan baik terhadap subjek, perlakuan/interfensi, tindakan dan observer sehingga meminimalisasi bias rekrutmen, perlakuan maupun pengukuran. Pengendalian atau pengontrolan ini menuntut transparansi, akuntabilitas dan equally interfensi, tindakan dan observasi sehingga meningkatkan validitas internal. Hanya saja akibat dari ketatnya pengendalian pada RCT menimbulkan dampak yaitu penelitian sepertinya tidak dalam kondisi alami seperti di masyarakat sehingga menurunkan validitas eksternal. Contoh uji efikasi dengan desain RCT disajikan pada Gambar 4-1 dan 4-2.

Penicillin to Prevent Recurrent Leg Cellulitis

Kim S. Thomas, Ph.D., Angela M. Crook, Ph.D., Andrew J. Nunn, M.Sc., Katharine A. Foster, Ph.D., James M. Mason, D.Phil., Joanne R. Chalmers, Ph.D., Ibrahim S. Nasr, M.Sc., Richard J. Brindle, D.M., John English, M.B., B.S., Sarah K. Meredith, F.F.P.H., Nicholas J. Reynolds, M.D., F.R.C.P., David de Berker, M.D., F.R.C.P., Peter S. Mortimer, M.D., F.R.C.P., and Hywel C. Williams, Ph.D., F.R.C.P., for the U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team*

ABSTRACT

BACKGROUND

Cellulitis of the leg is a common bacterial infection of the skin and underlying tissue. We compared prophylactic low-dose penicillin with placebo for the prevention of recurrent cellulitis.

METHODS

We conducted a double-blind, randomized, controlled trial involving patients with two or more episodes of cellulitis of the leg who were recruited in 28 hospitals in the United Kingdom and Ireland. Randomization was performed according to a computer-generated code, and study medications (penicillin [250 mg twice a day] or placebo for 12 months) were dispensed by a central pharmacy. The primary outcome was the time to a first recurrence. Participants were followed for up to 3 years. Because the risk of recurrence was not constant over the 3-year period, the primary hypothesis was tested during prophylaxis only.

RESULTS

A total of 274 patients were recruited. Baseline characteristics were similar in the two groups. The median time to a first recurrence of cellulitis was 626 days in the penicillin group and 532 days in the placebo group. During the prophylaxis phase, 30 of 136 participants in the penicillin group (22%) had a recurrence, as compared with 51 of 138 participants in the placebo group (37%) (hazard ratio, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.35 to 0.86; $P=0.01$), yielding a number needed to treat to prevent one recurrent cellulitis episode of 5 (95% CI, 4 to 9). During the no-intervention follow-up period, there was no difference between groups in the rate of a first recurrence (27% in both groups). Overall, participants in the penicillin group had fewer repeat episodes than those in the placebo group (119 vs. 164, $P=0.02$ for trend). There was no significant between-group difference in the number of participants with adverse events (37 in the penicillin group and 48 in the placebo group, $P=0.50$).

CONCLUSIONS

In patients with recurrent cellulitis of the leg, penicillin was effective in preventing subsequent attacks during prophylaxis, but the protective effect diminished progressively once drug therapy was stopped. (Funded by Action Medical Research; PATCH I Controlled-Trials.com number, ISRCTN34716921.)

Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma

The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers*

BACKGROUND

Gastroesophageal reflux is common among patients with asthma but often causes mild or no symptoms. It is not known whether treatment of gastroesophageal reflux with proton-pump inhibitors in patients who have poorly controlled asthma without symptoms of gastroesophageal reflux can substantially improve asthma control.

METHODS

In a parallel-group, double-blind trial, we randomly assigned 412 participants with inadequately controlled asthma, despite treatment with inhaled corticosteroids, and with minimal or no symptoms of gastroesophageal reflux to receive either 40 mg of esomeprazole twice a day or matching placebo. Participants were followed for 24 weeks with the use of daily asthma diaries, spirometry performed once every 4 weeks, and questionnaires that asked about asthma symptoms. We used ambulatory pH monitoring to ascertain the presence or absence of gastroesophageal reflux in the participants. The primary outcome was the rate of episodes of poor asthma control, as assessed on the basis of entries in asthma diaries.

RESULTS

Episodes of poor asthma control occurred with similar frequency in the placebo and esomeprazole groups (2.3 and 2.5 events per person-year, respectively; $P=0.66$). There was no treatment effect with respect to individual components of the episodes of poor asthma control or with respect to secondary outcomes, including pulmonary function, airway reactivity, asthma control, symptom scores, nocturnal awakening, or quality of life. The presence of gastroesophageal reflux, which was documented by pH monitoring in 40% of participants with minimal or no symptoms, did not identify a subgroup of patients that benefited from treatment with proton-pump inhibitors. There were fewer serious adverse events among patients receiving esomeprazole than among those receiving placebo (11 vs. 17).

CONCLUSIONS

Despite a high prevalence of asymptomatic gastroesophageal reflux among patients with poorly controlled asthma, treatment with proton-pump inhibitors does not improve asthma control. Asymptomatic gastroesophageal reflux is not a likely cause of poorly controlled asthma. (ClinicalTrials.gov number, NCT00069823.)

N ENGL J MED 360;15 NEJM.ORG APRIL 9, 2009

Gbr. Jurnal uji kemanjuran/efikasi dari esomeprazole sebagai penanganan asma yang takterkontrol dengan desain RCT (www.nejm.org).

Terdapat beberapa parameter outcome untuk uji efikasi. Secara umum parameter outcome uji efikasi adalah number need to treat (NNT) dan number need to harm (NNH), kadang-kadang juga diukur tingkat benefisitas sebagai *outcome* sekunder.

Besaran NNT dan NNH dapat dihitung dengan beberapa parameter outcome berdasarkan jenis desain. Pada uji efikasi dengan desain RCT dan kohort maka NNT/NNH dapat dihitung dengan ARR, RRR atau RR atau hazard ratio. Pada uji efikasi dengan desain case control dan cross section maka NNT/NNH dapat dihitung dari parameter *odds ratio* (OR) dengan menggunakan histogram (lihat biostatistik dasar EBM).

Contoh:

- (1) Apakah parameter outcome uji efikasi pada jurnal 1?;
- (2) Berapakah NNT penisilin sebagai terapi profilaktif selulitis?
- (3) Berapakah NNH penisilin sebagai terapi profilaksis selulitis?
- (4) Apakah rekomendasi Saudara tentang penggunaan penisilin sebagai terapi profilaksis selulitis?

Jawab:

- (1) Parameter outcome uji efikasi jurnal 1 adalah NNT dan NNH.
- (2) Sebagaimana contoh pada jurnal 1, uji efikasi pencegahan pembentukan selulitis dengan pemberian penisilin dan placebo didapatkan hazard ratio kelompok penisilin=22% (HR_{pen}=22%) dan hazard ratio kelompok placebo=35% (HR_{plas}=35%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa HR kelompok perlakuan < HR kelompok placebo dengan ARR=35% - 22%=15% mendekati 20%. Sehingga besarnya NNT penggunaan NNT utk penisilin utk mencegah selulitis=1/ARR=1/15%=7 atau dengan model pendekatan angka yang bulat maka NNT penisilin untuk mencegah selulitis adalah 1/ARR=1/20=5, sesuai sebagaimana yang di laporkan.
- (3) NNH penisilin sangat besar karena tidak ada perbedaan antara event rate ADR penisilin dengan event rate ADR placebo (p=0,05). Sebagaimana disebutkan dalam jurnal, event rate ADR penisilin=37 dan event rate ADR placebo=48 dimana p=0,05 sehingga secara statistic tidak bermakna dan NNH tidak perlu dihitung.
- (4) Berdasarkan hasil perhitungan parameter outcome maka diketahui bahwa pemberian terapi profilaksis penisilin dapat menurunkan kejadian selulitis berulang.

Latihan:

1. Apakah parameter outcome contoh jurnal 2?
2. Berapakah NNT osemoprazole?
3. Berapakah NNH osemoprazole?
4. Apakah rekomendasi Saudara tentang osemoprazole sebagai terapi asma yang tak terkontrol?

D. Telaah jurnal Uji efikasi

Telaah jurnal EBM berbeda dengan telaah jurnal secara umum. Perbedaannya itu terletak pada tujuan. Telaah jurnal untuk EBM tujuannya tidak hanya berhenti untuk mengetahui kebenaran atau validitas internal jurnal tetapi juga untuk mengetahui tingkat kepentingan dan bagaimana kemanfaatan informasi jurnal tersebut dalam membantu memecahkan permasalahan/permasalahan klinis yang akan diselesaikan.

Tabel 4-1. Daftar pertanyaan penuntun untuk melakukan AKKI uji efikasi adalah:

Tujuan	Pertanyaan penuntun	Ditemukan pada bagian
Validitas interna: Apakah informasi jurnal benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan)? :	Metode
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?	Metode
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?	Hasil
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatment) setara?	Metode
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?	Metode dan Hasil pada bagian analisis statistik
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?	Metode
Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?	Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH	Hasil
	Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?	Hasil
apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)	Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment sesuai dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?	

Secara umum telaah jurnal uji efikasi dalam EBM bertujuan untuk (1) mengetahui kebenaran informasi, (2) tingkat kepentingan dan (3) kemanfaatan (dapat tidaknya) diaplikasikan untuk menyelesaikan permasalahan yang dihadapi.

C. Aplikasi jurnal uji efikasi

Penggunaan hasil /laporan jurnal uji efikasi adalah:

- a. Sebagai dasar untuk pemilihan dan Penetapan obat dalam formularium RS/nasional
- b. Sebagai dasar untuk pemilihan dan Penetapan drug of choice (DOC) utk penyakit tertentu
- c. Sebagai dasar penyusunan guideline penanganan penyakit
- d. Sebagai dasar pengembangan dan pemilihan obat baru

MODUL II
MENILAI TINGKAT KEPENTINGAN DAN
KELUARAN KLINIK UJI KEMANJURAN

TUJUAN BELAJAR:

- 1.DAPAT MENJELASKAN KONSEP DASAR METODOLOGI DAN BIostatistik Uji KEMANJURAN
- 2.DAPAT MENJELASKAN TUJUAN DAN PRINSIP DASAR CRITICAL APPRAISAL Uji KEMANJURAN
- 3.PROSEDUR MENENTUKAN TINGKAT KEPENTINGAN PADA PROSES CRITICAL APPRAISAL Uji KEMANJURAN
- 4.DAPAT MENENTUKAN JENIS SKALA PENGUKURAN UNTUK OUTCOME KLINIK PADA JURNAL Uji KEMANJURAN
- 5.DAPAT MENENTUKAN TINGKAT KEPENTINGAN ARTIKEL JURNAL Uji KEMANJURAN DENGAN OUTCOME KLINIK BERSKALA RASIO.
- 6.DAPAT MENGHITUNG PARAMETER TINGKAT KEPENTINGAN JURNAL Uji KEMANJURAN DENGAN OUTCOME KLINIK BERSKALA NOMINAL:ARR,NNT DAN NNH
7. DAPAT MENENTUKAN VALIDITAS, TINGKAT KEPENTINGAN DAN KEBERMANFAATAN DALAM MELAKUKAN CRITICAL APPRAISAL Uji KEMANJURAN

A. KONSEP DASAR METODOLOGI DAN BIostatistik Uji KEMANJURAN

1. Uji kausasi dan parameter Outcome uji kausasi

Masalah kemanjuran dan efek samping obat menjadi perhatian utama dalam penelitian klinik. Pertanyaan manakah yang lebih manjur apakah amoksilin ataukah ampisilin sebagai antibakteri pada anak yang menderita ispa bacterial? Pada pasien DM dengan hipertensi apakah kaptopril ataukah propranolol sebagai antihipertensi yang lebih aman terhadap ginjal ?

Pada pasien obesitas, dm dan hipertensi apakah pemberian aspirin ataukah clopidogrel sebagai antitrombus atau antiplatelet yang lebih efektif untuk mencegah kejadian infark miokard?

Uji klinik untuk menjawab pertanyaan tentang kemanjuran obat untuk terapi pada pasien biasa disebut uji klinik fase III atau uji kemanjuran atau uji efikasi. Uji kemanjuran memiliki banyak fungsi antara lain (1) untuk mengetahui tingkat kemanjuran suatu obat baik untuk terapi kuratif, preventif maupun promotif/paliatif, (2) untuk mengetahui tingkat keamanan atau kemungkinan munculnya efek samping suatu obat yang digunakan untuk terapi pada pasien, (3) kadang uji efikasi juga untuk menilai benefisitas atau farmakoeкономи obat.

Desain penelitian utama pada uji efikasi adalah trail klinik terkendali/terkontrol yang sering disebut dengan randomized clinical control trial yang disingkat dengan RCT.. Desain penelitian lain yang juga dapat digunakan pada uji kemanjuran/efikasi adalah uji kohort prospektif, uji case control dan uji cross sectional atau laporan kasus/seri kasus. RCT menjadi desain utama oleh karena RCT memiliki banyak keunggulan jika dibandingkan dengan desain penelitian yang lain. Beberapa keunggulan desain RCT adalah:

(1) Dilakukan
randomisasi baik randomisasi seleksi maupun randomisasi alokasi. Randomisasi seleksi dilakukan pada saat rekrutmen subjek penelitian sehingga semua pasien yang memenuhi criteria inklusi dapat menjadi subjek penelit. Randomisasi alokasi atau penempatan dalam kelompok adalah randomisasi yang dilakukan untuk menempatkan subjek uji apakah sebagai kelompok control ataukah sebagai kelompok perlakuan. Adanya randomisasi memungkinkan seleksi dan alokasi yang terjadi secara natural atau alami bukan direayasa.

(2) Dilakukan
blinding atau pembutaan. Pembutaan dilakukan bertujuan untuk menghilangkan atau meminimalisasi subjektifitas peneliti, subjek penelitian, observer atau pengambil data serta statistikiawan (pengolah data). Berdasarkan tingkat blinding maka RCT dibedakan menjadi RCT single blind atau RCT buta tunggal, RCT double blind atau RCT buta ganda dan RCT triple blind. Pada RCT single blinding yang dibuat buta adalah pasien atau subjek uji, sedangkan untuk RCT double blinding yang dibuat buta adalah subjek/pasien dan observer dan pada RCT triple blinding yang dibuat buta adalah pasien/subjek, observer dan statistikiawan.

(3) Dilakukan
pengendalian/pengontrolan baik terhadap subjek, perlakuan/interfensi, tindakan dan observer sehingga meminimalisasi bias rekrutmen, perlakuan maupun pengukuran. Pengendalian atau pengontrolan ini menuntut transparansi, akuntabilitas dan equally interfensi, tindakan dan

observasi sehingga meningkatkan validitas internal. Hanya saja akibat dari ketatnya pengendalian pada RCT menimbulkan dampak yaitu penelitian seperti ini tidak dalam kondisi alami seperti di masyarakat sehingga menurunkan validitas eksternal.

Hubungan Jenis desain penelitian untuk uji sebab akibat dan parameter outcome yang dihasilkan disajikan pada Tabel 3-11.

Tabel 3-11. Hubungan jenis desain penelitian uji kausasi dan parameter *out come*

Jenis desain	Skala pengukuran data	Jenis outcome utama
RCT	Nominal	Risk relative; ARR atau NNT; NNH; hazard ratio
	Rasio	Signifikansi perbedaan rata-rata parameter klinis/laboratorik (nilai p)
Kohort	Nominal	Risk relative; ARR;RRR
Case control	Nominal	Odds ratio; sensitifitas; spesifisitas;LR
Cross section	Nominal	Odds ratio; sensitifitas; spesifisitas; LR

Pengertian dan rumus dari parameter outcome uji kausasi disajikan pada Tabel 3-12.

Tabel 3-12. Pengertian dan rumus parameter outcome sesuai desain

Desain	Parameter outcome	Rumus																
Case control	OR=Perbandingan ODDs outcome kelompok kasus dengan ODDs outcome kelompok control.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kasus</th> <th>Control</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Faktor Risiko +</td> <td>a</td> <td>b</td> <td>a+b</td> </tr> <tr> <td>Faktor risiko -</td> <td>c</td> <td>d</td> <td>c+d</td> </tr> <tr> <td></td> <td>a+c</td> <td>b+d</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Kasus	Control	total	Faktor Risiko +	a	b	a+b	Faktor risiko -	c	d	c+d		a+c	b+d	
			Kasus	Control	total													
		Faktor Risiko +	a	b	a+b													
		Faktor risiko -	c	d	c+d													
	a+c	b+d																
$ODD_{kasus} = a/c$ dan $OD_{kontrol} = b/d$ $OR = ODD_{case} / OD_{s control} = ad/bc$																		
RCT /cohort	RR :Risk outcome kelompok perlakuan dibandingkan dengan risk outcome kelompok control	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Event +</th> <th>Event -</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatmen +</td> <td>a</td> <td>b</td> <td>a+b</td> </tr> <tr> <td>Treatmen -</td> <td>c</td> <td>d</td> <td>c+d</td> </tr> <tr> <td></td> <td>a+c</td> <td>b+d</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Event +	Event -	total	Treatmen +	a	b	a+b	Treatmen -	c	d	c+d		a+c	b+d	
			Event +	Event -	total													
		Treatmen +	a	b	a+b													
		Treatmen -	c	d	c+d													
	a+c	b+d																
Experimental event rate (EER)= $Re = a/a+b$; Control event rate (CER)= $Rc = c/c+d$; $RR = EER/CER = Re/Rc$																		
ARR =absolute risk reduction	$ARR = EER - CER = Re - Rc$																	
NNT=number need to treat	$NNT = 1/ARR$																	
RRR=relative risk reduction	$RRR = EER - CER / CER \times 100\%$ atau $RRR = ARR / CER \times 100\%$ Atau $RRR = 1 - RR$																	

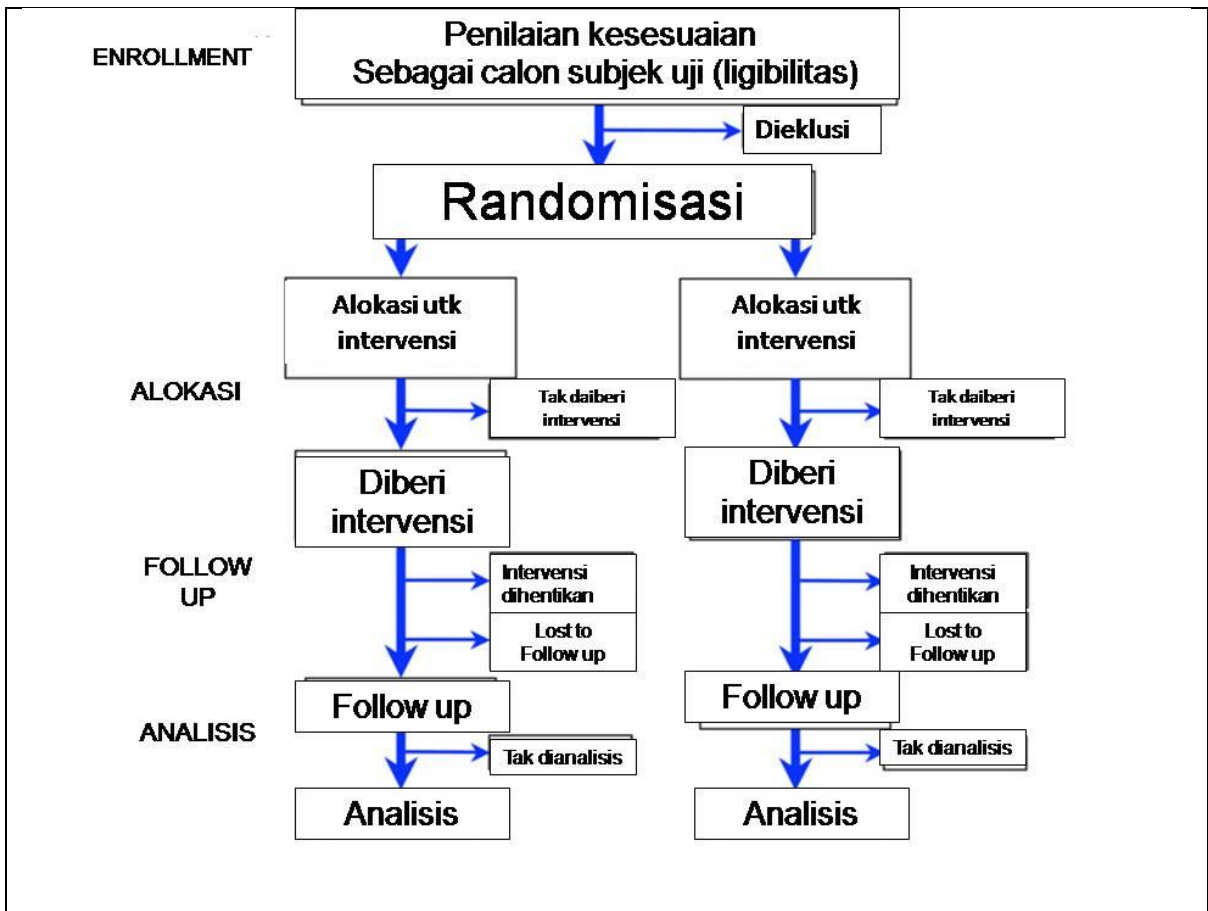
2. Menghitung parameter Outcome uji kausasi

Bagaimana cara menghitung parameter *outcome* ?

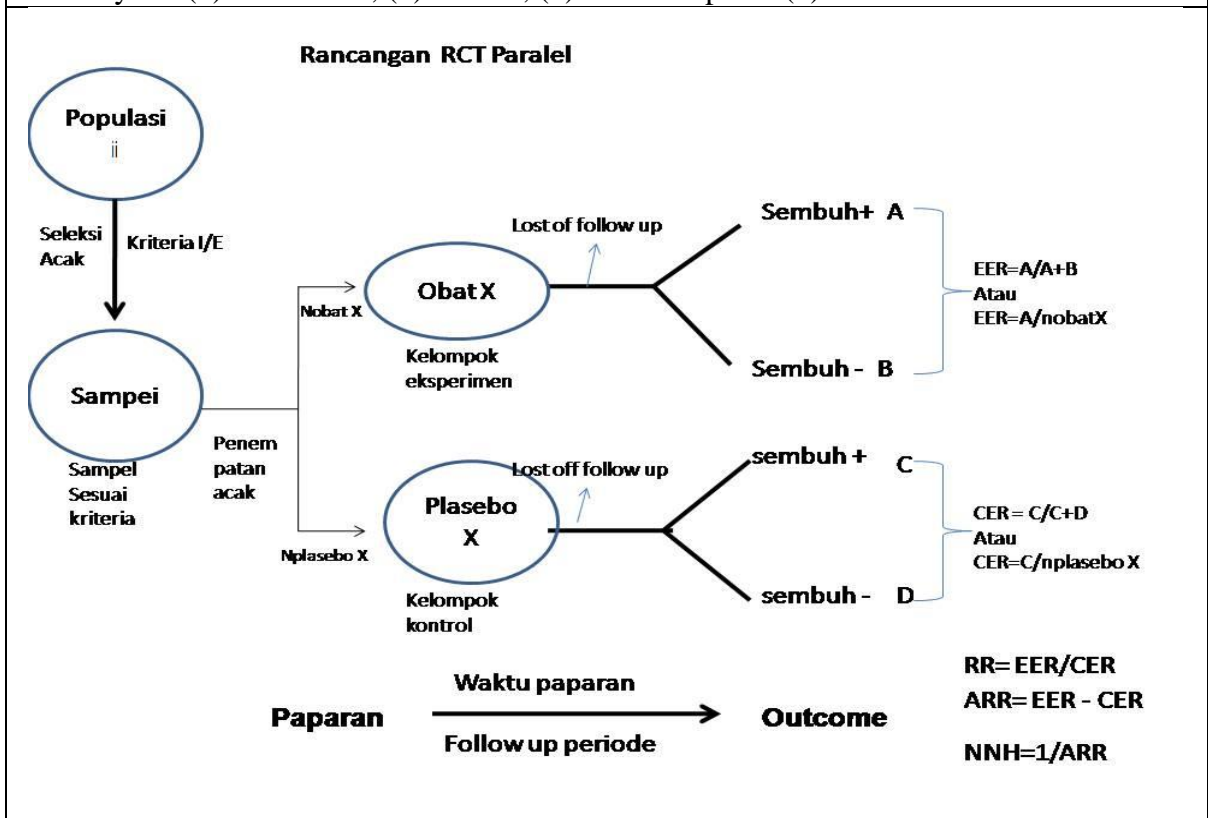
Perhitungan parameter outcome uji kausasi ditentukan oleh 2 faktor utama yaitu jenis desain penelitian dan jenis skala pengukuran. Sekedar untuk memudahkan, dalam buku ini pembahasan akan dibagi menurut masing-masing desain.

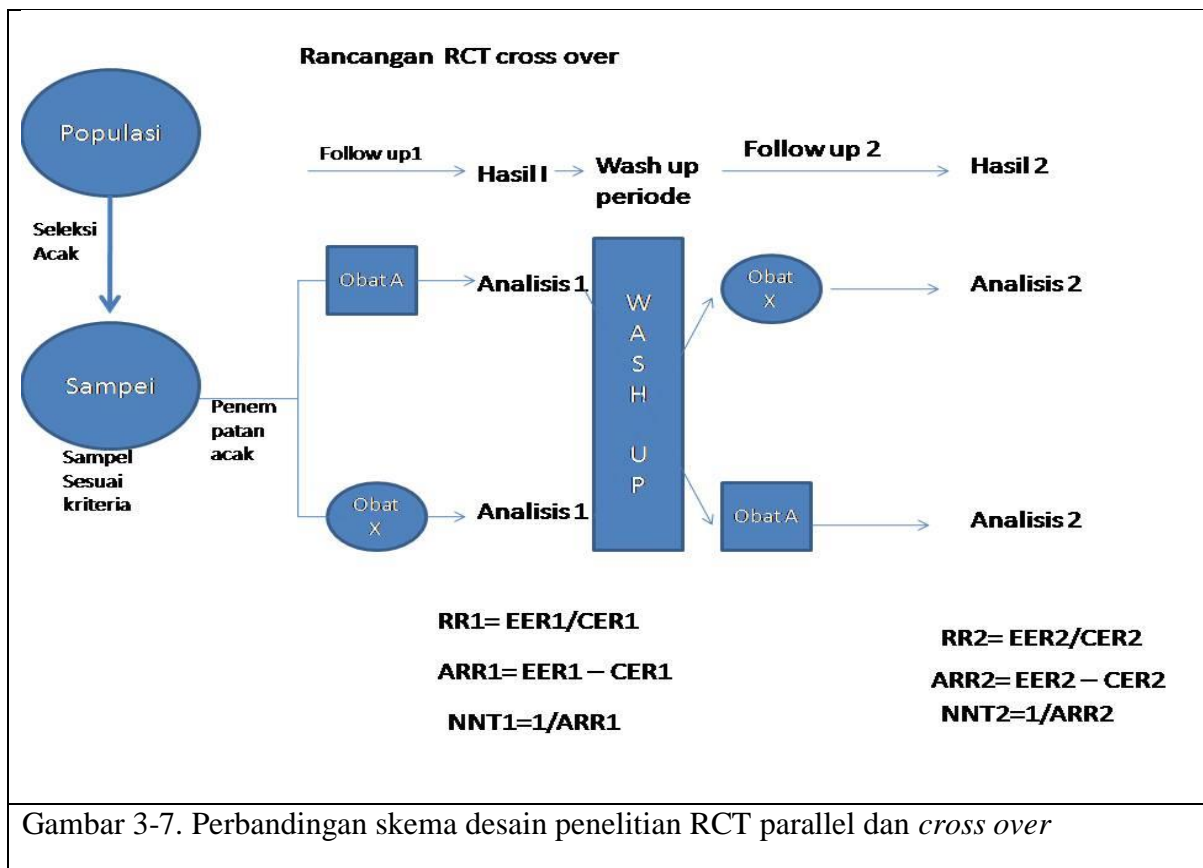
(a). Desain penelitian RCT

Tahapan pada penelitian RCT meliputi (1) tahap pertama adalah melakukan enrollment yaitu tahapan pemilihan calon subjek penelitian berdasarkan kelayakan sebagai calon subjek uji. Pedoman pemilihan subjek penelitian adalah criteria inklusi yang diterapkan pada semua bakal calon subjek artinya tidak pilih-pilih, sehingga siapapun subjek asal sesuai criteria inklusi kemudian diberi peluang untuk menjadi subjek uji. Pemilihan subjek yang seperti ini disebut pemilihan subjek secara random. Namun tidak semua calon subjek uji yang memenuhi criteria inklusi menjadi subjek uji, oleh karena suatu sebab calon subjek uji dapat dikeluarkan oleh karena termasuk dalam criteria eklusi atau menolak menjadi subjek uji. Tahap akhir dari enrollment adalah penawaran kepada calon subjek uji untuk direkrut sebagai subjek uji dengan menyatakan persetujuan setelah mendapatkan penjelasan tentang penelitian, dengan mengisi inform consent (persetujuan setelah mendapatkan penjelasan/PSP). Beberapa aspek penelitian yang perlu dijelaskan kepada calon subjek uji antara lain tujuan penelitian, manfaat penelitian, prosedur/ tindakan, kemungkinan risiko dan jaminan keselamatan serta hak-hak subjek uji, termasuk apabila berkehendak keluar setiap saat sebagai subjek uji; (ii) Tahap kedua adalah



Gambar. Skema tahapan RCT secara umum. Secara umum tahapan penelitian RCT ada 4 yaitu (1) enrollment, (2) alokasi, (3). Follow up dan (4) analisis.





Tahapan alokasi atau menempatkan subjek uji dalam kelompok-kelompok perlakuan. Penempatan subjek uji dalam kelompok – kelompok perlakuan dapat dilakukan secara random ataupun tanpa random, tetapi pada RCT tahapan ini selalu dilakukan randomisasi, yang disebut dengan randomisasi alokasi; (3) Tahapan ketiga adalah tahap follow up yaitu tahap pemantauan hasil intervensi dan (4) Tahap keempat adalah tahap analisis data.

Penelitian kausasi dengan desain RCT dan skala pengukuran outcome adalah nominal.

Uji dengan desain RCT dan skala pengukuran nominal. Pada uji klinik RCT pada 200 sampel diketahui bahwa setelah diberikan treatment selama 5 tahun 15% kelompok control mengalami kanker sedangkan kelompok perlakuan yang mengalami kanker 10%. Berapakah RR, RRR, ARR dan NNT.

	kanker +	Kanker -	total
Treatment	10	90	100
Control	15	85	100
	25	175	200

Diket.:
 Experimental event rate (EER)=10%;
 Control event rate (CER) =15%
 $RR = EER / CER = 0,67$
 $ARR = EER - CER = 10\% - 15\% = 5\%$
 $RRR = EER - CER / CER \times 100\% = 33,3\%$
 $NNT = 1 / ARR = 1 / 5\% = 20$

RR=0,67 artinya risiko untuk mengalami kanker pada kelompok perlakuan adalah 0,67 kali dari kelompok control.

ARR=5% artinya terjadi penurunan risiko untuk mengalami kanker pada kelompok perlakuan sebesar 5% dari risiko kanker pd kelompok control
 NNT=20 artinya dari setiap 20 relawan yang ditreatmen maka ada 1 relawan yang terhindar dari kejadian kanker

RRR=33,3% artinya risiko kejadian kanker pada kelompok treatmen adalah 33,3% dari kelompok control.

b. Desain uji kohort dan skala pengukuran outcome nominal.

Perhitungan parameter outcome pada uji kohort hamper sama dengan cara perhitungan pada uji RCT.

Contoh kasus:

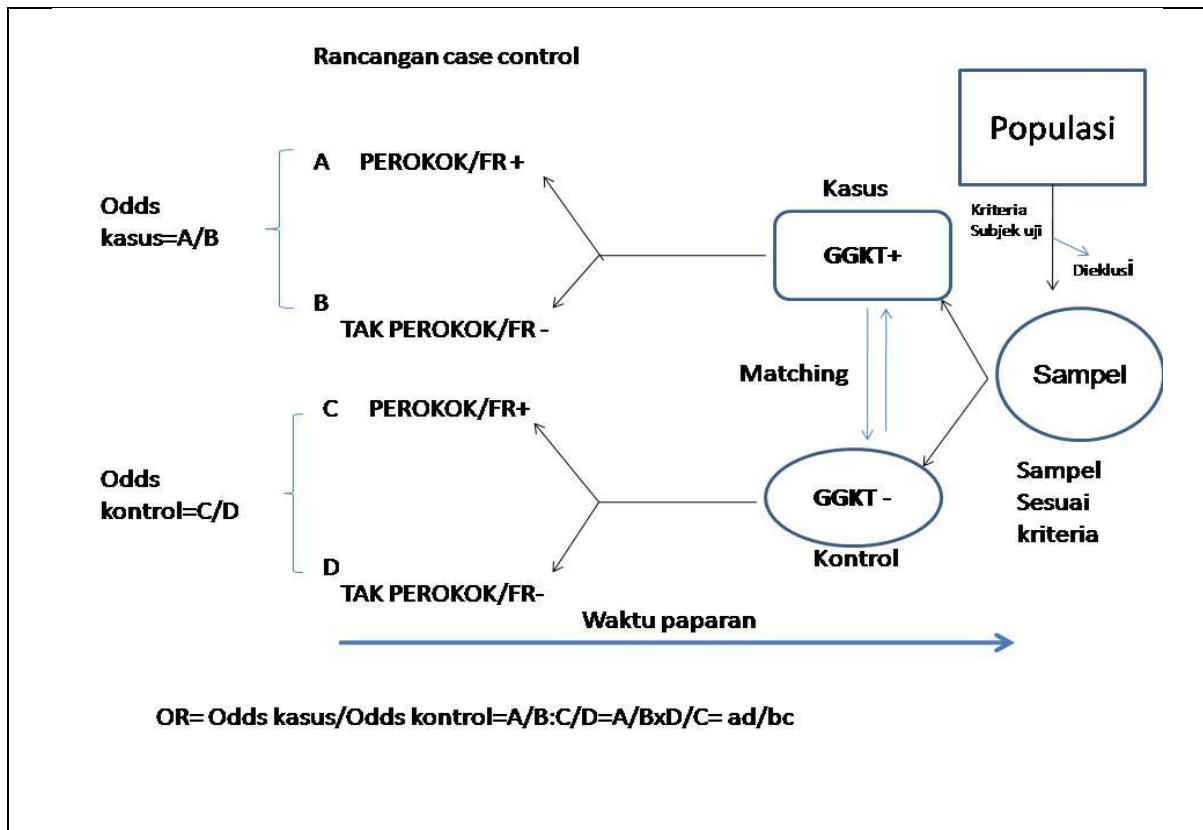
Uji kohort dengan skala pengukuran outcome nominal. Dari uji kohort untuk mengkaji hubungan merokok dengan kejadian Gagal ginjal kronik terminal didapatkan data bahwa setelah 25 tahun merokok 30% dari perokok mengalami GGKT sedangkan pada bukan perokok kejadian GGKT setelah 25 tahun sebesar 15%. Berapakah RR, ARR dan NNH?

	GGKT	Non GGKT	Total	
Rokok+	30	70	100	EER=30%; CER=15%: RR=EER/CER=30/15=2
Rokok-	15	85	100	ARR=EER-CER=30-15=15%
	45	155	200	NNH=1/ARR=1/15%=6,7

RR=2 artinya risiko GGKT pada perokok adalah 2x dari non perokok;
 ARR=15% artinya terjadi kenaikan risiko kejadian GGKT pada perokok (secara absolute) sebesar 15% dari non perokok.
 NNH=6,7=7 artinya setiap 7 perokok yang merokok selama 25 tahun satu diantara perokok mengalami GGKT

c.Desain penelitian case control dan skala pengukuran outcome nominal

Perhitungan parameter outcome pada desain case control sedikit berbeda dengan dua desain sebelumnya. Pada kedua desain sebelumnya yang diukur sebagai outcome adalah Risk atau risiko sedangkan pada penelitian case control yang diukur adalah ODDs. Risk relative diukur dengan perbandingan antar rate atau proporsi sedangkan ODDs rasio diukur dengan membandingkan antar ODDs.



Gambar 3-9. Desain penelitian cross section. Pada penelitian cross section (potong lintang) paparan (eksposur) dan dampak (outcome) diamati pada satu waktu. Merupakan desain standar untuk uji diagnostic.

Contoh kasus:

Uji case control dengan skala pengukuran outcome nominal. Sebagai kasus adalah penderita GGKT dan control adalah non GGKT. Dari uji case control untuk mengkaji hubungan merokok dengan kejadian Gagal ginjal kronik terminal didapatkan data bahwa 35% penderita GGKT adalah perokok sedangkan perokok pada non GGKT sebesar 15%. Berapakah ORGGKT perokok?

	GGKT	Non GGKT	Total	$O_{case}=a/c=35\%/15\%=2,3;$ $O_{control}=b/d=65/85=0,75$ $OR=O_{case}/O_{control}=2,3/0,75=3$
Rokok+	35	65	100	
Rokok-	15	85	100	
	50	150	200	

OR=3 artinya rasio GGKT pada perokok adalah 3x dari non perokok;

B. TUJUAN DAN PRINSIP DASAR CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

B.1. Tujuan dan prinsip dasar critical appraisal pada EBM

1.1. Tujuan critical appraisal suatu jurnal secara umum.

AKKI/telaah jurnal secara umum ini adalah telaah yang sering dilakukan oleh akademisi dan banyak dilakukan sebelum era EBM. AKKI atau telaah jurnal secara umum bertujuan untuk mengetahui apakah informasi yang disajikan oleh suatu jurnal adalah “valid” sehingga dapat dipercaya. Alat untuk melakukan telaah umum jurnal biasanya berupa daftar pertanyaan penuntun untuk menilai validitas internal jurnal. Pertanyaan penuntun mulai dari bagian introduksi sampai bagian kesimpulan. Tabel menyajikan daftar pertanyaan yang merupakan alat untuk telaah jurnal secara umum.

Tabel 3-15. Daftar pertanyaan penuntun untuk telaah jurnal umum

JUDUL, PENULIS DAN TAHUN	ANALISIS KRITIS MAKALAH			
KRITERIA	KODE	PENILAIAN		
		1	2	3
1 permasalahan dinyatakan dengan jelas				
2 hipotesa dinyatakan dengan jelas				
3 Permasalahannya penting				
4 asumsi-asumsi dinyatakan dengan jelas				
5 keterbatasan penelitian disebutkan				
6 istilah penting didefinisikan				
8. rancangan penelitian diuraikan dengan lengkap				
9 rancangan penelitian sesuai untuk memecahkan masalah				
10. populasi dan sampel disebutkan				
11 cara pengambilan sampel sesuai				
12 prosedur pengambilan data dijelaskan				
13 prosedur pengumpulan data sesuai masalah yang akan dipecahkan				
14 prosedur pengambilan data dilaksanakan secara tepat				
15 validitas dan reabilitas pengumpulan data ditetapkan				
16 metode yang dipilih sesuai untuk analisis data dan diterapkan dengan tepat				
17 hasil-hasil data disajikan dengan jelas				
18 kesimpulan dinyatakan dengan jelas & didukung oleh bukti				
19 penerapan hasil penelitian dibatasi pada populasi darimana sampel diambil				
20 laporan ditulis dengan jelas, sistematis dan objektif				
KESIMPULAN				

Prosedur pelaksanaan jurnal secara umum adalah sbb:

- a. Membaca keseluruhan naskah jurnal secara cepat. Sebelum dikaji bagian perbagian sebaiknya keseluruhan naskah jurnal sudah dibaca meskipun hanya sebatas. Pembacaan naskah secara keseluruhan ini adalah agar mendapatkan gambaran atau kesan umum tentang informasi atau pesan yang disajikan jurnal tsb.
- b. Membaca cermat per bagian naskah jurnal, mengidentifikasi unsure-unsur utama sesuai daftar pertanyaan penuntun dan memberikan kode/tanda pada kalimat/kumpulan kalimat tersebut.
- c. Menilai atau memberi bobot kualitas dari unsure-unsur yang dinilai dengan memberikan skor 1-3. Skor 1 menunjukkan bahwa kualitas unsure yg dinilai jelek, 2=sedang/cukup dan 3=baik.
- d. Menjumlahkan skor penilaian. Jika total skor <30 berarti tidak baik , skor total antara 31-45 sedang dan skor total - >45 baik.
- e. Menyusun kesimpulan tentang kualitas jurnal, informasi baru yang didapat dan apa manfaatnya.

1.2. Tujuan critical appraisal pada EBM untuk Uji kemanjuran

Telaah jurnal EBM berbeda dengan telaah jurnal secara umum. Perbedaannya itu terletak pada tujuan. Telaah jurnal untuk EBM tujuannya tidak hanya berhenti untuk mengetahui kebenaran atau validitas internal jurnal tetapi juga untuk mengetahui tingkat kepentingan dan bagaimana kemanfaatan informasi jurnal tersebut dalam membantu memecahkan permasalahan/permasalahan klinis yang akan diselesaikan. Secara umum EBM ada lima tahap, tahap ketiga adalah melakukan critical appraisal. Langkah pertama adalah merumuskan masalah dan Langkah kedua adalah mencari Pustaka..Tiga tujuan critical appraisal pada EBM adalah 1. Menentukan validitas, 2. Menentukan tingkat kepentingan (significanci) dan 3. Menentukan kebermanfaatan informasi.

Tabel 4-1. Daftar pertanyaan penuntun untuk melakukan AKKI uji efikasi adalah:

Tujuan	Pertanyaan penuntun	Ditemukan pada bagian
Validitas interna: Apakah informasi jurnal benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan)? :	Metode
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?	Metode
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?	Hasil
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatment) setara?	Metode
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?	Metode dan Hasil pada bagian analisis statistik
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?	Metode
Tingkat kepentingan:	Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment?	Hasil

Apakah hasil penelitian penting?	:untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH	
	Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?	Hasil
apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)	Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment fisibel dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?	

Secara umum telaah jurnal uji efikasi dalam EBM bertujuan untuk (1) mengetahui kebenaran informasi, (2) tingkat kepentingan dan (3) kemanfaatan (dapat tidaknya) diaplikasikan untuk menyelesaikan permasalahan yang dihadapi.

Aplikasi jurnal uji efikasi

Penggunaan hasil /laporan jurnal uji efikasi adalah:

- e. Sebagai dasar untuk pemilihan dan Penetapan obat dalam formularium RS/nasional
 - f. Sebagai dasar untuk pemilihan dan Penetapan drug of choice (DOC) utk penyakit tertentu
 - g. Sebagai dasar penyusunan guideline penanganan penyakit
- Sebagai dasar pengembangan dan pemilihan obat baru

C. MENENTUKAN VALIDITAS UJI KEMANJURAN

Panduan umum critisal appraisal untuk menentukan validitas adalah

Tujuan	Pertanyaan penuntun	Ditemukan pada bagian
Validitas interna: Apakah informasi jurnal benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan)? :	Metode
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?	Metode
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?	Hasil
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatment) setara?	Metode
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?	Metode dan Hasil pada bagian analisis statistik
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?	Metode

D. MENENTUKAN TINGKAT KEPENTINGAN UJI KEMANJURAN

Sebagai praktisi EBM dituntut mampu menjawab “Apakah hasil suatu penelitian yang disajikan pada suatu jurnal adalah penting?” Panduan umum critical appraisal untuk menentukan tingkat kepentingan atau signifikansi suatu jurnal uji kemanjuran adalah sbb:

Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?	Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH	Hasil
	Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?	Hasil

b.2. Identifikasi Tingkat Kepentingan dan Menghitung Keluaran Klinis

1. IDENTIFIKASI TINGKAT KEENTINGAN DAN MENGHITUNG KELUARAN KLINIS BERSKALA NOMINAL

Menghitung nilai NNT dan NNH sebagai parameter outcome klinik dan tingkat kepentingan uji kemanjuran berskala nominal.

Ada 4 cara menghitung NNT/NNH:

a. Penghitungan NNT Cara konvensional atau cara biasa yaitu menggunakan rumus

$$NNT = 1 / (Ia/Ta) - (Ic/Tc) \text{ atau } NNT = 1 / ARR$$

Cara penghitungan ini biasanya data dari desain RCT atau kohort. Data yang tersedia berupa data mentah nominal, kemudian diolah dengan tabel 2x2 dan rumus $NNT = 1 / ARR$ dimana ARR singkatan dari *absolute risk reduction*. ARR adalah selisih risk antara risk kelompok perlakuan (Ia/Ta) dari risk kelompok control (Ic/Tc). $1 / (Ia/Ta) - (Ic/Tc)$ seperti berikut ini (Tabel 3-13).

Tabel 3-13. Tabel 2x2 untuk uji

	Active		Control	
Total	Ta		TC	
Improved	La		Lc	
Contoh: Pada uji klinik RCT pada 200 sampel diketahui bahwa setelah diberikan treatment selama 5 tahun 15% kelompok control mengalami kanker sedangkan kelompok perlakuan yang mengalami kanker 10%. Berapakah NNT.				
	kanker +	Kanker -	Total	Diket.: $NNT = 1 / (Ia/Ta) - (Ic/Tc)$
Treatment	10	90	100	
Control	15	85	100	

	Total	25	175	200	
Dirubah menjadi tabel:					
		Aktif (treatmen)	Control		ARR=1/(10/100)-(15/100) ARR=1/(-5%)=-20 (nilai - berarti pencegahan/menghambat) artinya setiap 20 pasien yg diterapi maka ada 1 yang terhambat utk mengalami kanker
Total		100	100		
Improved/event		10	15		

Perlu dibedakan antara NNT utk treatment dan NNT utk pencegahan. Treatment nyeri dengan analgetik akan memberikan nilai NNT yang rendah. Untuk treatment yg efektif biasanya nilai NNTnya berkisar 2-4, kecuali antibiotic. Pemberian aspirin sebagai profilaktif antiplatelet untuk pencegahan pembentukan trombus sehingga tidak terjadi ischemic heart disease akan memberikan nilai NNT yang tinggi, yaitu 40.

Contoh jurnal uji kemanjuran dengan parameter outcome klinik dinyatakan dengan skala nominal.

Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil
(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2000120?query=recirc_artType_railA_article)

Background

Randomized trials involving patients with stroke have established that outcomes are improved with the use of thrombectomy for large-vessel occlusion. These trials were performed in high-resource countries and have had limited effects on medical practice in low- and middle-income countries.

Methods

We studied the safety and efficacy of thrombectomy in the public health system of Brazil. In 12 public hospitals, patients with a proximal intracranial occlusion in the anterior circulation that could be treated within 8 hours after the onset of stroke symptoms were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive standard care plus mechanical thrombectomy (thrombectomy group) or standard care alone (control group). The primary outcome was the score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at 90 days.

Results

A total of 300 patients were enrolled, including 79 who had undergone thrombectomy during an open-label roll-in period. Approximately 70% in the two groups received intravenous alteplase. The trial was stopped early because of efficacy when 221 of a planned 690 patients had undergone randomization (111 to the thrombectomy group and 110 to the control group). The common odds ratio for a better distribution of scores on the modified Rankin scale at 90 days was 2.28 (95% confidence interval [CI], 1.41 to 3.69; $P=0.001$), favoring thrombectomy. The percentage of patients with a score on the modified Rankin scale of 0 to 2, signifying an absence of or minor neurologic deficit, was 35.1% in the thrombectomy group and 20.0% in the control group (difference, 15.1 percentage points; 95% CI, 2.6 to 27.6). Asymptomatic intracranial hemorrhage occurred in 51.4% of

the patients in the thrombectomy group and 24.5% of those in the control group; symptomatic intracranial hemorrhage occurred in 4.5% of the patients in each group.

Conclusions

In this randomized trial conducted in the public health care system of Brazil, endovascular treatment within 8 hours after the onset of stroke symptoms in conjunction with standard care resulted in better functional outcomes at 90 days than standard care alone.

b. Menggunakan nilai ARR atau *absolute risk reduction*

Absolute risk reduction adalah selisih risk antara risk kelompok eksperimental (*experimental event rate*) dengan risk kelompok kontrol (*control event rate*). Rumus $ARR = \text{experimental event rate (EER)} - \text{control event rate (CER)}$ dan $NNT = 1/ARR$

Menggunakan kasus diatas sebagai Contoh maka berapakah NNTnya?

Jawab:

diketahui bahwa EER=10% dan CER=15% maka selisih EER dengan CER adalah 5% atau $ARR = -5\%$.

Dengan menggunakan rumus $NNT = 1/ARR$ maka $NNT = 1/5\% = 20$ artinya setiap

Pada penelitian trial klinik RCT maupun kohort restropeksi parameter outcome klinik berskala nominal sering dinyatakan sebagai RR. Contoh jurnal uji kemanjuran dengan parameter outcome klinik dinyatakan sebagai rate ratio (RR).

A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638?query=featured_home)

Background

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) occurs after exposure to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). For persons who are exposed, the standard of care is observation and quarantine. Whether hydroxychloroquine can prevent symptomatic infection after SARS-CoV-2 exposure is unknown.

Methods

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial across the United States and parts of Canada testing hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis. We enrolled adults who had household or occupational exposure to someone with confirmed Covid-19 at a distance of less than 6 ft for more than 10 minutes while wearing neither a face mask nor an eye shield (high-risk exposure) or while wearing a face mask but no eye shield (moderate-risk exposure). Within 4 days after exposure, we randomly assigned participants to receive either placebo or hydroxychloroquine (800 mg once, followed by 600 mg in 6 to 8 hours,

then 600 mg daily for 4 additional days). The primary outcome was the incidence of either laboratory-confirmed Covid-19 or illness compatible with Covid-19 within 14 days.

Results

We enrolled 821 asymptomatic participants. Overall, 87.6% of the participants (719 of 821) reported a high-risk exposure to a confirmed Covid-19 contact. The incidence of new illness compatible with Covid-19 did not differ significantly between participants receiving hydroxychloroquine (49 of 414 [11.8%]) and those receiving placebo (58 of 407 [14.3%]); the absolute difference was -2.4 percentage points (95% confidence interval, -7.0 to 2.2; $P=0.35$). Side effects were more common with hydroxychloroquine than with placebo (40.1% vs. 16.8%), but no serious adverse reactions were reported.

Conclusions

After high-risk or moderate-risk exposure to Covid-19, hydroxychloroquine did not prevent illness compatible with Covid-19 or confirmed infection when used as postexposure prophylaxis within 4 days after exposure.

Dari contoh tsb diketahui bahwa:

Persentase outcome klinik kelompok kloroquin (EER)=11.8%

Persentase outcome klinik kelompok placebo (CER)= 14.3%

AAR=-2.4%, maka $NNT=1/2.4\% = 40$ ($p>0.05$).

c. Menggunakan ODDs Ratio

Apabila data yang tersedia berupa ODDS ratio maka ODDs ratio seperti ini juga dapat dirubah menjadi NNT dengan dibantu tabel konversi nilai ODDS ratio ke NNT yang disediakan oleh Bandolier. Syarat perhitungan NNT dari nilai ODDS ratio ada 2 yaitu nilai ODDS ratio dan nilai CER. Apabila dikasus sudah diketahui nilai ODDS ratio tetapi nilai CER belum tersedia maka nilai CER dapat dimbilkan dari data CER yang disajikan dari penelitian lain (data base). Garis paling atas merupakan nilai ODDS ratio (OR) dan angka pada kolom paling kiri ke bawah adalah nilai CER. Nilai-nilai NNT adalah yang berada dalam box.

Contoh:

Berapakah harga NNT dari pemberian magnesium sulfat (Mg_2SO_4) untuk pencegahan kejadian fetal death pada ibu hamil dengan eklamsia? Jika diketahui ODDS ratio fetal death $MgSO_4=0,6$ ($OR=0,6$) dan kejadian fetal death akibat eklamsia di populasi (CER) sebesar 0,5.

Jawab:

Diketahui $OR=0,6$ dan $CER=0,5$ dengan menarik garis dari angka 0,5 ke bawah sehingga ketemu garis yang ditarik ke kanan dari angka 0,5 maka akan didapatkan kotak dengan angka 8, sehingga nilai NNT pemberian $MgSO_4$ adalah 8 ($NNT = 8$).

Tabel 3-14. Hubungan OR, CER dengan NNT

Control Event Rate (CER)	Prevention OR										Treatment OR								
	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	10	
0.05	41	46	52	59	69	83	104	139	209	43	22	15	12	9	8	7	6	3	
0.1	21	24	27	31	36	43	54	73	110	23	12	9	7	6	5	4	4	2	
0.2	11	13	14	17	20	24	30	40	61	14	8	5	4	4	3	3	3	2	
0.3	8	9	10	12	14	18	22	30	46	11	6	5	4	3	3	3	3	2	
0.4	7	8	9	10	12	15	19	26	40	10	6	4	4	3	3	3	3	2	
0.5	6	7	8	9	11	14	18	25	38	10	6	5	4	4	3	3	3	2	
0.7	6	7	9	10	13	16	20	28	44	13	8	7	6	5	5	5	5	4	
0.9	12	15	18	22	27	34	46	64	101	32	21	17	16	14	14	13	13	11	

d. Menggunakan Relative risk reduction (RRR)

Chatelier dkk telah mempublikasikan di BMJ suatu normogram NNT yang sangat bermanfaat. Normogram ini dapat digunakan untuk menghitung NNT dari data berupa RRR. Sebagaimana telah dijelaskan di depan RRR adalah Relative risk reduction, yaitu persentase penurunan risiko antara kelompok experimental dan control ($RRR = EER - CER / CER \times 100\%$). Nilai RRR (%) ini dapat diubah menjadi NNT apabila diketahui nilai *patient expected event rate* (PEER). PEER adalah nilai kemungkinan munculnya outcome yang tidak diharapkan atau outcome jelek. Biasanya terjadi pada penyakit dengan prognosis jelek atau mematikan. RRR dan PEER biasanya disajikan untuk menghitung NNT treatment yang bersifat profilaksis.

Contoh:

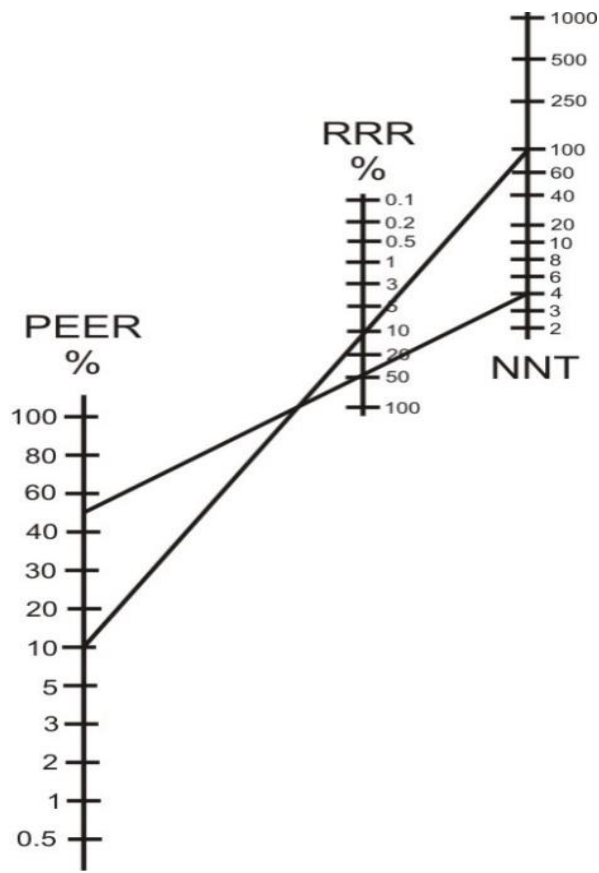
Apabila diketahui bahwa RRR dihitung dengan membagi selisih dari EER dari CER dengan CER maka jika diketahui bahwa 10% pasien memiliki outcome jelek sebagai control (PEER=10%, CER=10%) sedangkan outcome jelek yang terjadi pada pasien yang mendapatkan intervensi sebesar 9% berapakah nilai NNT akibat intervensi?

Jawab

Diketahui PEER=10%; EER=10%; CER=10% maka

$$RRR = EER - CER / CER \times 100\% = 10 - 9 / 10 = 10\%$$

Dengan menarik garis lurus dari angka 10% melalui angka 10% di PEER maka akan bertemu dengan angka 90 di NNT. Maka nilai NNT akibat intervensi tersebut adalah 90.

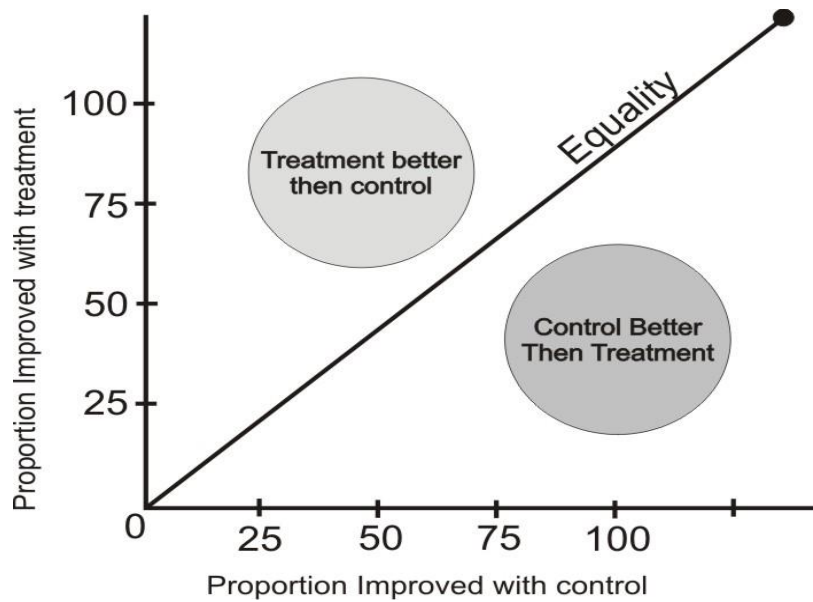


Gambar 3-10. Normogram NNT (www.bandolier.com)

Berapa nilai NNT apabila diketahui RRR= 50%, dan PEER = 50%? Tentu NNT adalah= 4.

e. Menghitung NNT dengan menggunakan L'Abbé plots

Cara menghitung NNT dengan gambar grafik ini dikenalkan pertama kali oleh Kristen L'Abbé dkk. Meskipun gambar grafik ini dikatakan cukup sensitive dan mudah diketahui tetapi biasanya hanya disajikan pada pustaka-pustaka hasil sistematik review. Pada kegiatan PBM tidak termasuk yang ditekankan.



Gambar 3-11. L'Abbé pict for treatment (www.bandolier.com)

Dari gambar tersebut diketahui bahwa pada pemberian untuk treatment, treatment akan memiliki kemanfaatan atau lebih bagus dari control (yang tanpa treatment) apabila titiknya terletak di atas dan kiri garis miring. Treatment dikatakan tidak memberikan kemanfaatan, apabila titiknya terletak dibawah garis miring. Kontrol lebih baik dari terapi apabila titik terletak dibawah dan sebelah kanan garis. Garis miring adalah garis yang menunjukkan kesamaan efek terapi=efek non terapi.

2. Menentukan Tingkat Kepentingan pada Uji kemanjuran dengan outcome klinis diukur dengan skala rasio.

Menentukan tingkat kepentingan suatu informasi dari artikel ilmiah uji kemanjuran dengan outcome klinik berskala rasio cukup dilakukan dengan melihat nilai p (signifikansi). Apabila keluaran klinik kelompok perlakuan berbeda dengan kelompok control atau placebo dengan nilai $p < 0.05$ maka informasi dari artikel tsb adalah penting.

Contoh

Jurnal uji kemanjuran dengan outcome klinis berskala rasio

Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans

(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901113>)

Background

The prevalence of hypertension among black African patients is high, and these patients usually need two or more medications for blood-pressure control. However, the most effective two-drug combination that is currently available for blood-pressure control in these patients has not been established.

Methods

In this randomized, single-blind, three-group trial conducted in six countries in sub-Saharan Africa, we randomly assigned 728 black patients with uncontrolled hypertension ($\geq 140/90$ mm Hg while the patient was not being treated or was taking only one antihypertensive drug) to receive a daily regimen of 5 mg of amlodipine plus 12.5 mg of hydrochlorothiazide, 5 mg of amlodipine plus 4 mg of perindopril, or 4 mg of perindopril plus 12.5 mg of hydrochlorothiazide for 2 months. Doses were then doubled (10 and 25 mg, 10 and 8 mg, and 8 and 25 mg, respectively) for an additional 4 months. The primary end point was the change in the 24-hour ambulatory systolic blood pressure between baseline and 6 months.

Results

The mean age of the patients was 51 years, and 63% were women. Among the 621 patients who underwent 24-hour blood-pressure monitoring at baseline and at 6 months, those receiving amlodipine plus hydrochlorothiazide and those receiving amlodipine plus perindopril had a lower 24-hour ambulatory systolic blood pressure than those receiving perindopril plus hydrochlorothiazide (between-group difference in the change from baseline, -3.14 mm Hg; 95% confidence interval [CI], -5.90 to -0.38 ; $P=0.03$; and -3.00 mm Hg; 95% CI, -5.8 to -0.20 ; $P=0.04$, respectively). The difference between the group receiving amlodipine plus hydrochlorothiazide and the group receiving amlodipine plus perindopril was -0.14 mm Hg (95% CI, -2.90 to 2.61 ; $P=0.92$). Similar differential effects on office and ambulatory diastolic blood pressures, along with blood-pressure control and response rates, were apparent among the three groups.

Conclusions

These findings suggest that in black patients in sub-Saharan Africa, amlodipine plus either hydrochlorothiazide or perindopril was more effective than perindopril plus hydrochlorothiazide at lowering blood pressure at 6 months.

C. Telaah jurnal sesuai EBM untuk jurnal Uji Kemanjuran/Efikasi

Telaah jurnal EBM berbeda dengan telaah jurnal secara umum. Perbedaannya itu terletak pada tujuan. Telaah jurnal untuk EBM tujuannya tidak hanya berhenti untuk mengetahui kebenaran atau validitas internal jurnal tetapi juga untuk mengetahui tingkat kepentingan dan bagaimana kemanfaatan informasi jurnal tersebut dalam membantu memecahkan permasalahan/permasalahan klinis yang akan diselesaikan. Secara umum telaah jurnal EBM bertujuan untuk mengetahui kebenaran informasi, tingkat kepentingan dan kemanfaatan (dapat tidaknya) diaplikasikan untuk menyelesaikan permasalahan yang dihadapi.

Tabel 3-16. Daftar pertanyaan penuntun untuk melakukan AKKI model EBM uji efikasi/terapi adalah:

Tujuan	Pertanyaan penuntun	Ditemukan pada bagian
Validitas interna: Apakah informasi jurnal benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan) :	Metode
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?	Metode
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?	Hasil
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatment) setara?	Metode
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?	Metode dan Hasil pada bagian analisis statistik
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?	Metode
Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?	Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH	Hasil
	Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?	Hasil
apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)	Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment fisibel dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?	

D. Critical Appraisal Untuk menentukan Tingkat Kepentingan Keluaran Klinis

Pedoman menentukan tingkat kepentingan dengan menghitung keluaran klinis.

Tujuan	Pertanyaan panduan	bagian
Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?	Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH	Hasil
	Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?	Hasil

Empat langkah atau prosedur menentukan tingkat kepentingan artikel jurnal uji kemanjuran.

1. Mengidentifikasi variable treatment dan variable outcome klinik
2. Menentukan skala pengukuran variable outcome klinik
3. Menetapkan besaran efek dari treatment pada outcome klinik sebagai tingkat kepentingan
4. Menentukan presisi besaran efek treatment pada outcome klinik.

Contoh kasus

Tentukanlah tingkat kepentingan artikel jurnal berjudul “Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal (eliveryhttps://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800942)”

Jawab:

Dengan menggunakan abstrak dari jurnal tersebut maka tingkat kepentingan artikel uji kemanjuran tersebut dapat ditetapkan dengan prosedur sbb:

Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery
(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800942>)

Background

The use of tranexamic acid reduces mortality due to postpartum hemorrhage. We investigated whether the prophylactic administration of tranexamic acid in addition to prophylactic oxytocin in women with vaginal delivery would decrease the incidence of postpartum hemorrhage.

Methods

In a multicenter, double-blind, randomized, controlled trial, we randomly assigned women in labor who had a planned vaginal delivery of a singleton live fetus at 35 or more weeks of gestation to receive 1 g of tranexamic acid or placebo, administered intravenously, in addition to prophylactic oxytocin after delivery. The primary outcome was postpartum hemorrhage, defined as blood loss of at least 500 ml, measured with a collector bag.

Results

Of the 4079 women who underwent randomization, 3891 had a vaginal delivery. The primary outcome occurred in 156 of 1921 women (8.1%) in the tranexamic acid group and in 188 of 1918 (9.8%) in the placebo group (relative risk, 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.68 to 1.01; P=0.07). Women in the tranexamic acid group had a lower rate of provider-assessed clinically significant postpartum hemorrhage than those in the placebo group (7.8% vs. 10.4%; relative risk, 0.74; 95% CI, 0.61 to 0.91; P=0.004; P=0.04 after adjustment for multiple comparisons post hoc) and also received additional uterotonic agents less often (7.2% vs. 9.7%; relative risk, 0.75; 95% CI, 0.61 to 0.92; P=0.006; adjusted P=0.04). Other secondary outcomes did not differ significantly between the two groups. The incidence of thromboembolic events in the 3 months after delivery did not differ significantly between the tranexamic acid group and the placebo group (0.1% and 0.2%, respectively; relative risk, 0.25; 95% CI, 0.03 to 2.24).

Conclusions

Among women with vaginal delivery who received prophylactic oxytocin, the use of tranexamic acid did not result in a rate of postpartum hemorrhage of at least 500 ml that was significantly lower than the rate with placebo

Prosedur kerja menentukan tingkat kepentingan artikel:

No	Langkah	Keterangan
1	Identifikasi variable treatment dan variable outcome klinik	Variable treatment: 1 g traneksamin (ya/tidak) Variable outcome klinik: - insidensi post partum hemorrhage -insidensi tromboembolic event
2	Menentukan skala pengukuran variable treatment dan variable outcome	Variable treatment: 1 g traneksamin (ya/tidak)->skala nominal Variable outcome klinik: - insidensi post partum hemorrhage->nominal -insidensi tromboembolic event->nominal
3	Menentukan besaran efek treatment pada variable outcome	-insiden post partum hemorrhage EER=7.8% CER=10.4%

		$ARR = EER - CER = -2.6\%$ $NNT_{\text{postpartum hemorrhage}} = 1/2.6\% = 100/2.6 \rightarrow = 40$ -Insidensi thromboembolic event setelah 3 bulan $EER = 0.1\%$ $CER = 0.2\%$ $ARR = 0.1\%$ $NNT_{\text{tromboembolik}} = 1/0.1\% = 1000$
4	Menentukan presisi besaran efek treatment pada variable outcome	- $NNT_{\text{insidensi post partum hemorrhage}}$ memiliki nilai $p < 0.05 \rightarrow$ signifikan = penting - $NNT_{\text{insidensi thromboembolic event}}$ setelah 3 bulan memiliki nilai $p > 0.05 \rightarrow$ tidak signifikan = tidak penting

E.Kasus latihan

Kerjakan tugas berikut ini .

No	Kasus	Tugas
1	Anda sebagai farmasis di apotek ditanya oleh konsumen Anda manakah obat antibiotic yang lebih baik (manjur dan aman) untuk anak yang mengalami ISK berulang?.	1.dengan prosedur yang benar carilah jurnal yang sesuai. 2.lakukanlah critical appraisal untuk menentukan validitas 3.Lakukanlah critical appraisal untuk menentukan tingkat kepentingan
2	Sebagai farnasis di RS Anda harus dapat menentukan pilihan obat yang akan digunakan di Formularium RS berdasarkan tingkat keamanan dan efikasi obat antihipertensi untuk pasien hipertensi dengan DM	1.dengan prosedur yang benar carilah jurnal yang sesuai. 2.lakukanlah critical appraisal untuk menentukan validitas 3.Lakukanlah critical appraisal untuk menentukan tingkat kepentingan
3	Tn. Hernadi, umur 56 tahun dengan obesitas, sudah 2 kali dalam satu minggu ini mengalami nyeri dada berat pada dada sebelah kiri, bila sedang beraktifitas misalnya jalan cepat atau lari-lari dada terasa seperti ditindih dan nafas terasa sesak, nyeri dada berkurang apabila beristirahat. Obat untuk mengatasi nyeri dada pada Tn Hendardi yang terbaik Data klinik: TD= 170/110 mmHg dan dari hasil lab. diketahui pasien menderita hiperkolesterolemia dan hipertriglisierida. Penderita memiliki berat badan 75 Kg dengan tinggi 150 cm. EKG terdapat gambaran ST elevasi	1.dengan prosedur yang benar carilah jurnal yang sesuai. 2.lakukanlah critical appraisal untuk menentukan validitas 3.Lakukanlah critical appraisal untuk menentukan tingkat kepentingan

LEMBAR BELAJAR MAHASISWA
KAJIAN KRITIS KARYA ILMIAH UJI KEMANJURAN
DAN APLIKASINYA DALAM BIDANG FARMASI KOMUNITAS BAHAN ALAM

NAMA

NIM

KELOMPOK

PUSAT INFORMASI DAN KAJIAN OBAT

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN

2021

1. Pre Test

Tanggal :

Jam :

Kerjakanlah minitest pada lembar dibawah ini :

2.Latihan IV

A. Kasus

1. Anda sebagai farmasis di apotek ditanya oleh konsumen Anda manakah obat antibiotic yang lebih baik (manjur dan aman) untuk anak yang mengalami ISK berulang?. Apakah yang akan Saudara lakukan untuk menjawab pertanyaan klien Saudara?
2. Sebagai farnasis di RS Anda harus dapat menentukan pilihan obat yang akan digunakan di Formularium RS berdasarkan tingkat keamanan, efikasi, dan biaya (benefisitas). Obat dengan tingkat keamanan tertinggi, handal dan murah adalah menjadi pilihan pertama. Anda diminta pendapat tentang manakah obat antiplatelet yang paling baik (aman, efikasius, benefit (murah)) untuk penderita hipertensi dengan DM tipe II dan hiperlipidemia yang akan ditetapkan sebagai obat pilihan (DOC) di RS Anda?. Apakah yang akan Saudara lakukan untuk menentukan jawaban Saudara?
3. Tn. Hernadi, umur 56 tahun dengan obesitas, sudah 2 kali dalam satu minggu ini mengalami nyeri dada berat pada dada sebelah kiri, bila sedang beraktifitas misalnya jalan cepat atau lari-lari dada terasa seperti ditindih dan nafas terasa sesak, nyeri dada berkurang apabila beristirahat. Tn. Hendaradi Datang ke UGD untuk menjawab pertanyaan kira-kira nyeri dada yang dialami itu karena sakit apa? Obat antinyeri apakah yang terbaik untuk mengatasi nyeri tersebut di UGD? Dan yang terakhir bertanya tentang bagaimana pengobatan untuk mencegah atau menghambat agar sakitnya tidak tambah berat?

Berdasarkan data pemeriksaan fisik dan lab diketahui TD= 170/110 mmHg dan dari hasil lab. diketahui pasien menderita hiperkolesterolemia dan hipertrigliserida. Penderita memiliki berat badan 75 Kg dengan tinggi 150 cm. EKG terdapat gambaran ST elevasi. Apakah yang akan Saudara lakukan apabila petugas minta rekomendasi Saudara terkait dengan pertanyaan ke 2 dan ke 3?

B. Tugas

1. Lakukan searching sesuai kaidah EBM dan lakukanlah penilaian terhadap pustaka obat yang sudah saudara dapatkan tersebut.
2. Untuk kasus I lakukan searching bahan pustaka tentang terapi obat (minimal 2 judul artikel) dan lakukanlah pengkajian terhadap pustaka yang sudah Anda dapatkan itu dantulislah hasil pengkajian tersebut pada lembar laporan yang sudah tersedia.

3. Untuk kasus I, 2 dan 3 lakukan searching bahan pustaka tentang terapi obat (minimal 2 judul artikel) dan lakukanlah pengkajian terhadap pustaka yang sudah Anda dapatkan itu dan tuliskan hasil pengkajian tersebut pada lembar laporan yang sudah tersedia.

C. PRESENTASI HASIL & AKKI

Tanggal :

Jam :

1. Tuliskan judul jurnal hasil penelusuran Anda dan berilah cerita singkat tentang isi jurnal tersebut serta apa manfaat jurnal tersebut bagi Anda ?

No	JUDUL, PENULIS & JENIS PUSTAKA	ISI	MANFAAT
1			
2			
3			
4			
5			

c. Laporan telaah jurnal desain RCT model EBM

1. Judul:.....

 2. Pengarang:.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan) :
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?:
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?:
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatment) setara?:
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?:
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?:

<p>Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?</p>	<p>Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH:</p> <hr/> <p>Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?:</p>
<p>apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)</p>	<p>Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment fisibel dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?</p>

KESIMPULAN:

.....

.....

.....

Judul:.....

Pengarang:.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan) :
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?:
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?:
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatment) setara?:
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?:
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?:

<p>Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?</p>	<p>Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH:</p>
	<p>Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?:</p>
<p>apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)</p>	<p>Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment sesuai dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?</p>

Judul:.....

Pengarang:.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan) :
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?:
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?:
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatmen) setara?:
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?:
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?:

<p>Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?</p>	<p>Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH:</p> <hr/> <p>Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?:</p>
<p>apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)</p>	<p>Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment fisibel dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?</p>

LEMBAR POST TEST III

Tanggal :

Jam :

MODUL III

How to Decide on the Applicability of Clinical Trials Results to Your Patient

Antonio L. Dans, Leonila F. Dans, GH Guyatt, S. Richardson, for the Evidence-Based Medicine Working Group

Based on the Users Guides to Evidence-based Medicine and reproduced with permission from JAMA. (1998;279(7):545-9). Copyright 1998, American Medical Association.

- [Clinical Scenario](#)
- [The Search](#)
- [Introduction](#)
- [I. Biologic issues](#)
- [II. Social and Economic Issues](#)
- [III. Epidemiologic Issues](#)
- [Discussion](#)
- [Resolution](#)
- [Table 1](#)
- [Table 2](#)
- [References](#)

Clinical Scenario

You are the attending physician on duty when a poor 45 year old man presents to the emergency room of a general hospital in the Philippines. He has experienced severe chest pain for two hours, associated with clammy perspiration. Physical examination reveals a blood pressure of 110/70 mmHg, a heart rate of 92, a normal 1st heart sound and clear lungs. An electrocardiogram discloses 3mm ST segment elevation in the inferior leads. As intravenous lines are placed, and the patient is prepared for admission to the coronary care unit, you consider whether you should offer this patient a thrombolytic agent. Though your response is that the impecunious patient cannot afford the treatment, you ponder the right course of action in a richer patient. As your duty ends that night, you resolve to prepare for the next patient admitted for an acute myocardial infarction (MI), by retrieving the best evidence on the use of thrombolytics.

The Search

Streptokinase is the only thrombolytic agent that your patients might afford. You therefore confine your search to this drug, trying to locate the best trial or, if possible, a meta-analysis. Using Grateful Med software, you select Myocardial Infarction (MI) from the list of Medical Subject Headings (MESH) used to index articles. On the second subject line, you use the term streptokinase (MESH).

You limit your search to English-language articles, and to find quantitative reviews or original studies, you use the terms "meta-analysis" or "randomized controlled trial" as the publication type.

You retrieve a systematic meta-analysis of randomized trials that you find deals only with effectiveness [1] and not toxicity. You therefore also review a single trial, ISIS-2 [2], that you choose on the basis of its size (17,000 patients), strong design (including double-blinding), and the wide variety of settings in which the study was undertaken. You refer to earlier User's Guides to evaluate the validity of the studies [3] [4], as well as the magnitude and precision of the treatment effects and toxicity [5]. The articles pass the validity criteria and the magnitude of the treatment reduced the even rate from 17.4% to 12.8% [1]. This outweighs the potential harm of "bleeds requiring transfusion", which occurred in 0.5% of streptokinase-treated patients, compared to 0.2% in the placebo group in ISIS-2.

An answer to your last question, how you can apply the results to your patients, does not come easily. Asians comprised a small minority of the patients in the trials, and you are uncertain about your hospital staff's ability to cope with technical requirements for administering the drug or dealing with complications.

Introduction

As clinicians look more often to randomized controlled trials (RCTs) to guide their clinical care, they must decide how to apply RCT results to individual patients in their practice setting. This Users Guide addresses this issue of applicability, which involves the implications of the trial results for patient care. Applicability is closely related to concepts of generalizability and external validity, but is broader in its scope, including issues related to the overall impact of treatment in individual patients. In considering applicability, clinicians must decide whether the biology of the treatment effect will be similar in patients they are facing, their patients' risk of the target event that treatment is designed to prevent and of the side effects that may accompany treatment, and their own ability to deliver the intervention in a safe and effective manner [6].

Clinicians managing patients who differ economically, racially, culturally from those recruited in typical clinical trials face particular challenges in addressing applicability. Such patients include those from the inner cities of North America, the Native American reservations, or from less industrialized countries. Clinicians seeing these patients cannot afford to repeat every trial simply because of doubts regarding applicability. The end result is that applicability becomes a "fait accompli" -- an issue that may often be ignored rather than confronted.

Earlier in this series, we addressed the applicability problem in the User's Guide for articles about therapy or prevention [3]. "A better approach than rigidly applying the study's inclusion and exclusion criteria is to ask whether there are compelling reasons why the results should not be applied to the patient. A compelling reason usually won't be found, and most often you can generalize the results to your patient with confidence".

Physicians may encounter problems in following this advice. We didn't give a good definition of a "compelling reason", or provide guidelines on how to systematically address the question. In this paper, we correct these deficiencies by presenting a set of guidelines for evaluating the applicability of the results of RCTs to populations other than the participants. We present the guides as questions that probe for situations when clinicians may be forced to reject applicability. We phrase the

questions so that a "Yes" answer will lead clinicians to suspect a problem of applicability. [Table 1](#) summarizes the guides, categorizing them into biologic issues (that help us decide if the treatment can work), socio-economic issues (that help us decide if the treatment will work), and epidemiologic issues (that help us decide how efficient the treatment will be). As we discuss each issue, we will offer sources of information that will help physicians answer their questions.

I. Biologic Issues

1. Are there pathophysiologic differences in the illness under study that may lead to a diminished treatment response?

Diseases with a single name may represent conditions with important pathophysiologic differences. These differences can sometimes lead to diminished treatment responses due to 1) divergence in pathogenetic mechanisms or 2) biologic differences in the causative agent. Hypertension in blacks, which has been observed to be relatively responsive to diuretics, and unresponsive to beta-blockers [\[7\]](#), provides an example of the former. This selective response reflects a state of relative volume excess that investigators now theorize may have served protective functions in their hot and arid ancestral environments [\[8\]](#).

Malaria provides an example of a condition that may vary because of biologic differences in the causative agent. Malaria treatment protocols vary depending on drug resistance patterns [\[9\]](#). In these examples, clinicians should anticipate variation in response to treatment, and should temper hasty conclusions regarding the applicability of trial results.

Sources of Evidence

Sources of information regarding disease pathophysiology in populations include basic and laboratory studies, animal studies, genetic studies, and observational studies documenting pathologic changes in affected individuals, and evaluating the biology of causative agents (eg - surveys on drug resistance patterns of infectious diseases) [\[10\]](#). In some cases, variation in response to treatment may be the first clue to difference in pathophysiology. This was the case in the example of hypertension in blacks.

To address our scenario of applicability of streptokinase to the treatment of MI in the Philippines, we reviewed case series of autopsies done on Filipino MI patients [\[11\]](#). Pathologic changes in the coronary arteries and myocardium were similar to those noted among North Americans [\[12\]](#), while non-atherosclerotic causes of coronary disease were very rare. Clinical surveys have demonstrated that Filipinos share the same risk factors for coronary disease [\[13\]](#) as North Americans [\[14\]](#). Thus, we can be confident that disease pathogenesis is similar.

2. Are there patient differences that may diminish the treatment response?

Between-population differences in response to treatment may arise from a) differences in drug metabolism, b) differences in immune response, or c) differences in environmental factors that affect drug toxicity. Differences in drug metabolism may directly influence the efficacy of a treatment regimen. If they are not identified, slow metabolizers of a drug could face the risk of greater toxicity, while a significant decrease in efficacy might occur in rapid metabolizers. Such

differences are usually based on genetic polymorphism in the activity of metabolizing enzymes. A well-known example is hepatic N-acetyl transferase, an enzyme with increased activity among Asians [15]. For this reason, clinicians offer higher drug dosages for agents such as isoniazid, hydralazine, and procainamide. Other examples of genetic polymorphism include pseudochoolinesterase activity in the metabolism of suxamethonium, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in the metabolism of sulfonamides and other drugs [16].

Differences in patients' immune response may also modulate treatment effect. Hemophilus influenza vaccine, for example, has a lower efficacy in Alaskan natives than in non-native populations [17]. Finally, environmental factors may affect response to therapy. For instance, the incidence of thyroid dysfunction from amiodarone differs in low versus high iodine environments [18].

Sources of Evidence

Pharmacokinetic and bioavailability studies are important sources of evidence regarding differences in treatment response. Such studies generally require small sample sizes and commonly available equipment. Unfortunately, for a wide variety of drugs, technology for assays remains unavailable. Reasonable alternatives include dose-ranging and descriptive studies of patients receiving treatment which can also provide information on immune response to vaccines and environmental factors that may increase or decrease the toxic effects of drugs. Post-marketing surveillance studies and large RCTs require very large sample sizes and long-term followup, but (as in the example of the decreased effect of H. influenza vaccine in Alaskan natives) may provide definitive information about differential response to therapy.

The patient's perspective may also merit specific consideration, if costs (e.g. in travel) reduce access to care. Also, some patients may not be able to participate in community care programs if these impose major costs in terms of informal nursing support in the home. In some countries, most notably the USA, patients may also be responsible for a sizeable proportion of their health care bills. Many economic analysts do not track all of these costs, owing to the time and effort required. However, the patient's perspective is partially integrated into the analysis by measuring the outcomes of therapy, such as impact on quality of life.

Although we found no studies evaluating the pharmacokinetic profile of streptokinase when given to Filipinos, post-marketing studies show that Filipinos experience the same reperfusion arrhythmias and the bleeding complications when given streptokinase at the same dose as North Americans [19]. These studies provide some assurance of similarities in the response to adverse effects of treatment.

Social and Economic Issues

3. Are there important differences in patient compliance that may diminish the treatment response?

To the extent that groups of people exhibit different compliance with treatment, clinicians may expect variation in treatment effectiveness. Variability in compliance between populations may stem from a) resource limitations in a particular setting, or b) less obvious attitudinal or behavioral

idiosyncrasies. Both types of problems may, for example, affect the safety of outpatient administration of anticoagulants. Neither indigent patients nor their society may be able to afford repeated clinic visits and tests for treatment monitoring. Alcoholics, whatever their financial situation, may be less likely to comply with monitoring. Inadequate monitoring, whatever the reason, increases bleeding risk from over-anticoagulation, shifting the balance between benefit and harm (even to the point where harm outweighs benefit).

Sources of Evidence

While clinicians do poorly at untutored guessing at patient compliance, a systematic examination of compliance in individual patients, or groups of patients, is likely to aid in identifying varying compliance patterns. Clinicians may also refer to more general sources of evidence, such as sociologic descriptions of attitudes of specific groups of people. In the Philippines, an attitude called "bahala na" connotes a lack of capacity or will to control one's fate [20]. A near-equivalent would go something like "let's just wait and see, there's really nothing much we can do about the situation". This external locus of control [21] may have an adverse effect on patient compliance. In our scenario, we don't expect patient compliance to be a problem since we give streptokinase intravenously as a single dose.

4. Are there important differences in provider compliance that may diminish the safety and efficacy of the treatment?

In this guide, provider compliance refers to a host of diagnostic tests, monitoring equipment, interventional requirements and other technical specifications that clinicians must satisfy to safely and effectively administer a treatment. Financial conditions in a health care center, access to equipment, technologic expertise, and availability and skill of health personnel may influence treatment effectiveness. For instance, while carotid endarterectomy may benefit low-risk patients when surgery-associated stroke is low, the net effect for such patients in centres with higher surgery-associated stroke rates may be an increase in adverse outcomes [22].

In less-industrialized countries many hospitals and clinics do not have easy access to sophisticated equipment and problems of provider compliance are therefore common. For example, while rheumatic atrial fibrillation remains a common problem in Asian countries, very few laboratories in rural areas perform the tests necessary for titration of warfarin dose. This limitation is likely to reverse the critical balance between effectiveness and safety of treatment.

Sources of Evidence

Because of experience regarding availability of equipment, laboratory tests and health personnel resources, practitioners themselves are a good source of information regarding feasibility of interventions. Clinicians' assessments can be supplemented by formal quality of care assessments, and post-marketing surveillance of adverse effects. Whatever the source of information, a thorough understanding of the technical requirements for safe and effective administration should guide decisions regarding the ability to comply.

Administration of streptokinase carries potential hazards, foremost of which is catastrophic bleeding. Facilities for emergency administration of cryoprecipitate, fresh frozen plasma or whole blood must be available [23]. In hospitals without efficient blood banking systems, it may be

difficult to cope with bleeding emergencies. This increases the potential hazards of treatment and may tip the balance between benefit and harm.



Epidemiologic Issues

When satisfied that biologic, social or economic differences do not compromise applicability, the clinician must examine patient characteristics that can influence either the magnitude of the benefit or the risks of treatment (and thus, the trade-off between the two) [24]. The last two guides address these issues.

5. Do my patients have co-morbid conditions that significantly alter the potential benefits and risks of treatment?

The presence of other conditions in a particular locality may affect treatment efficiency in two possible ways - as a) competing diagnostic possibilities, or b) competing etiologies of outcome. The management of pneumonia in developing countries provides an example of a competing diagnostic possibility.

The acute respiratory infection (ARI) management protocol includes a symptom-driven algorithm for differentiating pneumonia from non-pneumonia. This protocol identifies children who need antibiotics and has proven effective in reducing mortality from pneumonia among children under five years of age [25]. Unfortunately, similarities exist in the clinical presentation of pneumonia and malaria. In malaria endemic areas, clinicians may expect an increase in false positive "pneumonias". These false positive patients will not respond to antibiotics for pneumonia, and a delay in instituting antimalarial treatment may result. If the drop in accuracy is large enough, the balance between harm and benefit will change. To resolve this issue, investigators have initiated a study to determine if the ARI protocol can maintain its effectiveness in malaria endemic areas [26].

Competing causes of target events may also affect the magnitude of benefit. An example comes from the management of acute myocardial infarction in some Filipino hospitals. A recent study disclosed 30 in-hospital deaths in a cohort of 149 patients admitted to a charity hospital [27]. On the basis of results from the meta-analysis, clinicians might expect streptokinase to reduce this 20% death rate by 25% [1]. However, a closer look at the local data shows a contrast with the original studies in which virtually all deaths were a direct result of cardiac ischemia. In the Philippine study, non-cardiac causes (mostly pneumonia with sepsis) were responsible for 11 of the 30 deaths. Streptokinase will not reduce mortality in such patients. Adequate antibiotic coverage may result in a greater (and more economical) reduction in mortality for patients who develop pneumonia.

In addition to reducing benefit, other morbidity may affect the magnitude of risk. Surgical mortality may increase in malnourished patients, shifting the balance between benefit and risk. On occasion, other morbidity can also work in the opposite direction -- increasing efficiency. For example, a patient with a large infarct in whom the clinician is considering warfarin may also have atrial fibrillation. Since anticoagulation reduces stroke risk in such patients, the presence of atrial fibrillation strengthens the indication for treatment.

Sources of Evidence

Cohort studies provide the most reliable information on co-morbid conditions. In the MI scenario, we used data from the local study of 149 charity patients to evaluate the impact of other morbid conditions [24]. As we noted, we can expect streptokinase to prevent around 5 of the 19 cardiac deaths (but none of those from other causes), and the absolute reduction in all-cause mortality is a decline from 30/149 (20.1%) to 25/149 (16.8%).

6. Are there important differences in untreated patients' risk of adverse outcomes that might alter the efficiency of treatment?

In our User's Guide on therapy, we addressed the relation between a patient's risk of an adverse event and the magnitude of the treatment impact. Because the issue is so important in assessing applicability of trial results, we will review it in detail.

In the therapy User's Guides, we introduced the notion of number needed to treat (NNT). Thinking about NNT requires an understanding of the concepts of relative risk (RR), relative risk reduction (RRR) and absolute risk reduction (ARR). Readers desiring a full discussion of these concepts can refer back to the earlier paper [3]. Because it estimates the number of patients who need to receive treatment (with implications about the associated toxicity and cost) in order to prevent one adverse event, clinicians can use the NNT to consider a treatment's efficiency.

The NNT is the inverse of the ARR resulting from a particular treatment in a particular group of patients. If a patient's risk without treatment is 20%, then we expect 20 in a hundred untreated patients will suffer an adverse event. When we administer a treatment with a RRR of 10%, only 18 treated patients will experience adverse events. Thus, for every 100 patients treated, we prevent 2 events, and the NNT is $100/2$ or 50. If the expected event rate in untreated patients is cut by half to 10%, and the RRR remains the same, in treating 100 patients we will prevent only 1 adverse event, and the NNT will double to $100/1$ or 100.

This reasoning, and much of what follows, assumes that RRR remains constant across subgroups. While testing this assumption can be difficult [28], there are situations in which the assumption will fail, and clinicians should be alert to this possibility [29] [30]. Fortunately, however, in most instances the assumption will not introduce important inaccuracies in the NNT [31] [32].

One source of differences in expected event rates is country of origin and residence. Keys and colleagues compared the 20-year incidence of coronary deaths in the United States, five European countries and Japan [33]. They found an extremely low incidence of coronary death in the Japanese cohort, despite correction for baseline differences in recognized risk factors. Similar results have been observed in preliminary reports of the ongoing Multinational Monitoring of Cardiovascular Disease and their Determinants project [34]. In this study, involving 39 centres from 26 countries, east Asians showed a much lower incidence of coronary death than their western counterparts. Age standardized mortality rates for coronary heart disease were lowest in Japanese (40/100,000), and highest in North Ireland (414/100,000).

Thinking of the NNT, this ten-fold difference in incidence among the Japanese would translate to a ten-fold increase in the NNT for a drug preventing coronary deaths. This decrease in efficiency may warrant a reconsideration of applying the results of a trial to low risk patients. We consider the issue of balancing costs and effects in our user's guides for determining a level of recommendation [35].

Sources of Evidence

Cohort studies on the course of disease in untreated patients can provide excellent risk data, and such studies are even more useful when they define subsets of patients at varying risk. Of 424 Filipinos with MI eligible for streptokinase (but in whom the drug was not administered) who participated in a cohort study conducted in 9 centers in Metro Manila, 37 (11.1%) suffered cardiac deaths [24]. This provides a good estimate of the expected event rate. If streptokinase had been given, it would have prevented 25% of the deaths, reducing the absolute mortality rate to 8.3%. Thus, 2.8% of the those otherwise destined to die would have been spared (the ARR), and the NNT is $100/2.8$ or approximately 36 patients.

The expected event rates varied in patient subpopulations [24]. Young patients with small infarcts had a much lower expected mortality (and thus much larger NNTs) than old patients with large infarcts. Using prognostic information from these various subgroups, we constructed [Table 2](#) which shows the expected mortality according to age and left ventricular wall involvement, and the corresponding NNT to save one life in each group. As the table shows, NNT can range from 16 (when treatment is applied to patients with a poor prognosis) to as much as 179 (when treatment is applied to patients with a good prognosis).

Varying patient risk will impact on benefit no matter what the environment in which you practice. Even if you work in the Western tertiary care environment in which investigators conducted their original studies, you will still face high and low risk patients. The critical trade-off between risk and benefit may well vary in these patients groups, mandating different treatment decisions [32].

Discussion

These guides address the task of applying the results of clinical trials done on restricted, specially selected populations to other groups. Although inspired by the predicament in less-industrialized countries, the guides are relevant to all situations where clinicians must make decisions regarding applicability. By breaking down the problem into specific questions, we have provided guides for busy clinicians who make daily attempts to strike a balance between making "unjustifiably broad generalizations and being too conservative in one's conclusions" [4].

When clinicians suspect limited applicability (ie, when a response of "yes" is encountered for any of the questions), what can they do? This will depend on whether or not the anticipated differences are important, and if important, whether they are remediable. For example, differences in disease pathophysiology (guide number 1) do not always mean that applicability is limited. Management of a cataract, for instance, will probably be the same regardless of the cause. Differences in treatment response (guide number 2) can sometimes be accommodated by altering administration of a treatment (such as adjusting the dose of a drug). Education, training, provision of necessary equipment, and other attempts at optimizing compliance may address problems in patient and provider compliance (guide numbers 3 and 4).

For differences in co-morbid conditions or expected target event rates (guide numbers 5 and 6) the clinician's response will depend on the difference observed. If an increase in efficiency is anticipated (as when disease prognosis is worse or the incidence of an adverse outcome is greater), a recommendation to treat can be more easily accepted. A decrease in efficiency, on the other hand, should lead clinicians to be more cautious in accepting a treatment recommendation.

When the answer to one or more of the Guide questions is Yes, and the differences noted are important and not easily remediable, clinicians should not assume that the trial results can be readily applied. In these instances, an additional RCT may be warranted.

Resolution of the Scenario

What should we recommend regarding thrombolytic use for the Filipino patient admitted for acute MI? There is no reason to believe that Filipinos have a different disease pathogenesis or a different response to treatment with thrombolytics (Guides 1 and 2). Patient compliance will not be an important issue since the drug is given intravenously as a single dose (Guide 3). The technical requirements for administration are often, but not always, available, and when they are not the risks may outweigh the benefits of thrombolytic administration (Guide 4).

Two issues remain to be resolved, both dealing with the magnitude of treatment impact. Pneumonia is an important co-morbid condition, accounting for one third of deaths, at least in some charity hospitals (Guide 5). However, rates of cardiac death are still sufficiently high (11.1%) that the relative risk reduction we can achieve with streptokinase (28%) will result in an NNT of 32 for the overall population (Guide 6). For sub-groups of patients, however, the NNT will range from 16 to 179, depending on the age and the size of the infarct ([Table 2](#)). Should we recommend the routine use of streptokinase among Filipinos presenting with acute MI? The guides have brought us closer to an answer. We have confirmed applicability of the thrombolytic data on the effectiveness of streptokinase, but only in centers with adequate blood-banking facilities. We have also refined estimates of treatment impact, based on knowledge of the course of disease among Filipinos. However, the cost of the drug is approximately US \$250 per treatment, in a country in which the average ANNUAL per capita income is \$720 [\[36\]](#).

The judgement about whether to give streptokinase will depend on who pays for the treatment (in the Philippines, usually the patients themselves), patient and family values, what resources are available (usually very limited in our charity hospital setting), and the competing needs (for example, the need for antibiotics because of a high incidence of pneumonia, in turn a result of overcrowding in the wards). For equally applicable treatments, our final decision may differ for a much less costly, but equally effective and applicable treatment, such as aspirin for our MI patient.

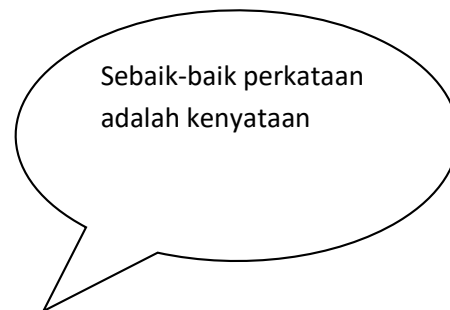




Table 1: Biologic Issues

Biologic Issues

1. Are there pathophysiologic differences in the illness under study that may lead to a diminished treatment response?
2. Are there patient differences that may diminish the treatment response?

Social and Economic Issues

1. Are there important differences in patient compliance that may diminish the treatment response?
2. Are there important differences in provider compliance that may diminish the treatment response?

Epidemiologic Issues

1. Do my patients have co-morbid conditions that significantly alter the potential benefits and risks of the treatment?
2. Are there important differences in untreated patients' risk of adverse outcomes that might alter the efficiency of treatment?

Table 2: Baseline mortality rate (MR) without treatment and estimated number needed to treat (NNT) to save one life using streptokinase in Filipinos with acute MI, tabulated according to age and wall involvement.

Wall Involvement	age <60		age >=60	
	MR	NNT	MR	NNT
INF	0.02	179	0.13	27
NONQ	0.04	89	0.18	23
ANT/LAT	0.05	71	0.19	20

	MASSIVE ANT	0.14	26	0.23	16
--	-------------	------	----	------	----

References

1. Midgette AS, O'Connor GT, Baron JA, Bell J. Effect of intravenous streptokinase on early mortality in patients with suspected acutemyocardial infarction: a meta-analysis by anatomic location of infarction. *Ann Intern Med* 1990; 113: 961-968.
2. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
3. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, VI. how to use an overview. *JAMA* 1994; 272: 1367-1371.
4. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, II. how to use an article about therapy or prevention, A. are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-2601.
5. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, II. how to use an article about therapy or prevention, B. what were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 59-63.
6. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*, 2nd ed. Little, Mass: PSG Publishing Co Inc. 1985.
7. Falkner B, Kushner H. Effect of chronic sodium loading on cardiovascular response in young blacks and whites. *Hypertension* 1990; 15: 36.
8. Wilson TW. History of salt supplies in West Africa and blood pressure today. *Lancet* 1986; 1: 784.
9. World Health Organization. World malaria situation in 1992, part 1. *Wkly Epidemiol Rec* 1994; 69: 309-314.
10. Davis CE. Generalizing from clinical trials. *Control Clin Trials* 1994; 15: 11-14.
11. Canlas MM, Dominguez AE, Abarquez RF. Ten year review of the clinicopathologic findings of coronary artery disease at the University of the Philipines, Pilipine General Hospital (1969-1978). *Phil J Int Med* 1980; 18: 65-74.
12. Roberts WC, Potkin BN, Solus DE et al. Mode of death, frequency of healed and acute myocardial infarction, number of major epicardial coronary arteries severely narrowed by atherosclerotic plaque, and heart weight in fatal atherosclerotic coronary artery disease: analysis of 889 patients studied at necropsy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 196-202.

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

13. Balgos AA, Lopez MB, delos Santos E, et al. The significance of risk factors in myocardial infarction - a 2 year retrospective study at the University of the Philipines, Philipines General Hospital. *Phil J Cardiol* 1984; 12: 104-108.

14. Farmer JA, Gotto AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease - a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1997: 1126-1160.

[15.](#) Horai Y, Ishizaki t. Pharmacogenetics and its clinical implication: N-acetylation polymorphism. *Ration Drug Ther* 1987; 21: 1-7.

16. Goodman GA, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Principles of therapeutics*. 8th ed. New York, NY: Pergamon Press Inc; 1991; 71-73.

[17.](#) Ward J, Brennenman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a Haemophilus type b conjugate vaccine in Alaska Native infants: the Alaska H influenzae Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 1415-1416.

II. PROSEDUR CRITICAL APPRAISAL MENILAI KEMANFAATAN JURNAL UJI KEMANJURAN

A. langkah umum penilaian kebermanfaatan jurnal uji klinik dalam praktek adalah

1. susun daftar kriteria inklusi dan setting yankes pelaksanaan pengujian (setting yankes dibedakan menjadi yankes primer, sekunder atau tersier).
2. mencocokkan kondisi klinis pasien dengan daftar kriteria inklusi
3. mencocokkan setting yankes dimana pasien dirawat.
4. memutuskan bermanfaat apabila kondisi pasien dan setting yankes sesuai dengan kriteria inklusi dan setting jurnal.

NO	Prosedur	komponen	Detail
1	Kasus	Deskripsikan kondisi klinis kasus dan setting	
2	PIKO, kata kunci dan alamat pencarian		
2	Jurnal hasil searching	Judul : Desain: Outcome:	

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL Uji KEMANJURAN

3	Hasil penilaian validitas	Validkah	
4	Hasil penilaian tingkat kepentingan	Pentingkah?	
5	susun daftar kriteria inklusi dan setting yankes pelaksanaan pengujian (setting yankes dibedakan menjadi yankes primer, sekunder atau tersier).	<p>Kriteria seleksi:</p> <p>Kriteria inklusi:</p> <p>Kriteria eklusi</p> <p>Setting Fasyankes:</p> <p>Primer:</p>	

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

		<p>Sekunder:</p> <p>Tersier :</p>	
6	mencocokkan kondisi klinis pasien dengan daftar kriteria inklusi	Kondisi klinis kasus/pasien:	
7	mencocokkan setting yankes dimana pasien dirawat.	Setting fasyankes untuk penanganan kasus/pasien:	
8	memutuskan bermanfaat apabila kondisi pasien dan setting yankes sesuai dengan kriteria inklusi dan setting jurnal	<p>Karakter klinis kasus sesuai atau sama dengan kriteria inklusi</p> <p>Setting pelayanan (fasilitas pelayanan kesehatan)</p>	
9	Rekomendasi	Tuliskan rekomendasi Saudara terkait penggunaan jurnal terpilih terhadap kasus yang Saudara akan selesaikan	

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

III.LEMBAR KERJA KEGIATAN:

A.Skenario

1. Seorang anak umur 5 tahun menderita nyeri abdomen, dengan Mc Burney + dan jumlah AL: 21.000, oleh dokter yang memeriksa dikatakan menderita appendisitis kronik suspek supuratif. Menurut Saudara bagaimana penggunaan antibiotika kombinasi penisilin dengan metronidazol untuk terapi kausatif app tersebut? ; Bagaimana pula pendapat Saudara terhadap tindakan operasi untuk mengatasi masalah tersebut?; Bagaimana *clinical practice guideline* untuk penanganan apendisitis supuratif?
2. Telah terjadi perdebatan sengit tentang terapi chirosis hepatis dengan menggunakan interferon. Seorang dokter penyakit dalam bertanya pada Saudara apakah interferon memang aman dan efektif untuk terapi chirosis hepatis dan bagaimana bila diperbandingkan dengan penggunaan lamivudin; Bagaimana *clinical practice guideline* untuk penggunaan interferon pada penderita sirosis hepatis? .
3. Di rumah sakit dimana saudara bekerja belum terdapat kesepakatan tentang lama dan jenis pemutih bagi masyarakat yang bermaksud memutihkan wajah. Menurut Saudara bahan pemutih apakah yang paling aman, efektif dan menguntungkan?. Bagaimana pendapat Saudara tentang penggunaan teh hijau sebagai pemutih kulit? Zat aktif apa dan Bagaimana mekanisme kerja zat aktif kandungan teh hijau tersebut sebagai pemutih?

B.Tugas

1. Berdasarkan skenario di atas buatlah kalimat pertanyaan tentang problem klinis sesuai kasus di atas.
2. lakukan searching sesuai dengan problem klinis yang ada minimal 1 artikel setiap satu problem klinis
3. lakukan penilaian untuk menentukan validitas dan tingkat kepentingan artiikel yang saudara peroleh
4. Tolong tentukan pula apakah artikel tersebut dapat menjawab permasalahan klinis ataukah dapat dimanfaatkan untuk menyelesaikan masalah klinis yang sedang dihadapi oleh apoteker..
5. Buatlah rekomendasi terkait dengan jurnal yang Saudara dapatkan dengan skenario kasus tsb.

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

C.LEMBAR JAWAB:

1. Pertanyaan permasalahan klinik & key word

1	Problem/permasalahan klinik	Skenario 1
2	Pertanyaan tentang permasalahan klinik	P= I= C= O=

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL Uji KEMANJURAN

3	Key word	
---	----------	--

2. Hasil pencarian jurnal

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

1	Problem/permasalahan klinik	Skenario 2
2	Pertanyaan tentang permasalahan klinik	<p>P=</p> <p>I=</p> <p>C=</p> <p>O=</p>
3	Key word	
4	Alamat pencarian pustaka	
5	Hasil searching	<p>Judul:</p> <p>Originalitas:</p> <p>Tujuan:</p>

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

		Desain: Jumlah sampel:
--	--	-------------------------------

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL Uji KEMANJURAN

3. Hasil critical appraisal untuk menentukan validitas dan tingkat kepentingan jurnal uji kemanjuran

1	Problem/permasalahan klinik	Skenario:
2	Pertanyaan tentang permasalahan klinik	P= I= C= O=
3	Key word	

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

4	Alamat pencarian pustaka	
5	Hasil searching	<p>Judul:</p> <p>Originalitas:</p> <p>Tujuan:</p> <p>Desain:</p> <p>Jumlah sampel:</p>
6	Hasil penilaian validitas informasi jurnal	<p>Design=</p> <p>Jumlah Sample :</p> <p>Randomisasi=</p> <p>Blinding:</p> <p>Pengontrolan :</p>

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

7	<p>Hasil penilaian tingkat kepentingan :keluaran apa?</p>	<p>variabel outcome dan skala pengukuran:</p> <p>EER=</p> <p>CER=</p> <p>ARR=</p> <p>NNT/NNH</p> <p>Nilai p:</p>
---	---	---

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

4. Hasil penilaian apakah artikel tersebut dapat menjawab permasalahan klinis ataukah dapat dimanfaatkan untuk menyelesaikan masalah klinis yang sedang dihadapi oleh apoteker

1	Problem/permasalahan klinik	Skenario:
2	Pertanyaan tentang permasalahan klinik	P= I= C= O=
3	Key word	

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL Uji KEMANJURAN

4	Alamat pencarian pustaka	
5	Hasil searching	<p>Judul:</p> <p>Originalitas:</p> <p>Tujuan:</p> <p>Desain:</p> <p>Jumlah sampel:</p>
6	Hasil penilaian validitas informasi jurnal	<p>Design=</p> <p>Jumlah Sample :</p> <p>Randomisasi=</p> <p>Blinding:</p> <p>Pengontrolan :</p>

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

7	Hasil penilaian tingkat kepentingan :keluaran apa?	<p>variabel outcome dan skala pengukuran:</p> <p>EER=</p> <p>CER=</p> <p>ARR=</p> <p>NNT/NNH</p> <p>Nilai p:</p>
8	Hasil penilaian nilai kebermanfaatan jurnal	

b. Tolong tentukan pula apakah artikel tersebut dapat menjawab permasalahan klinis ataukah dapat dimanfaatkan untuk menyelesaikan masalah klinis yang sedang dihadapi oleh apoteker..

NO	Prosedur	komponen	Detail
1	Kasus	Deskripsikan kondisi klinis kasus dan setting	
2	PIKO, kata kunci dan alamat pencarian		
2	Jurnal hasil searching	Judul : Desain: Outcome:	
3	Hasil penilaian validitas	Validkah	

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

4	Hasil penilaian tingkat kepentingan	Pentingkah?	
Penilaian kebermanfaatan Jurnal uji kemanjuran			
5	susun daftar kriteria inklusi dan setting yankes pelaksanaan pengujian (setting yankes dibedakan menjadi yankes primer, sekunder atau tersier).	<p>Kriteria seleksi:</p> <p>Kriteria inklusi:</p> <p>Kriteria eklusi</p> <p>Setting Fasyankes:</p> <p>Primer:</p> <p>Sekunder:</p> <p>Tersier :</p>	

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

6	mencocokkan kondisi klinis pasien dengan daftar kriteria inklusi	Kondisi klinis kasus/pasien:	
7	mencocokkan setting yankes dimana pasien dirawat.	Setting fasyankes untuk penanganan kasus/pasien:	
8	memutuskan bermanfaat apabila kondisi pasien dan setting yankes sesuai dengan kriteria inklusi dan setting jurnal	Karakter klinis kasus sesuai atau sama dengan kriteria inklusi Setting pelayanan (fasilitas pelayanan kesehatan)	
9	Rekomendasi	Tuliskan rekomendasi Saudara terkait penggunaan jurnal terpilih terhadap kasus yang Saudara akan selesaikan	

MODUL IV

KAJIAN KRITIS KARYA ILMIAH UJI EFIKASI

Akrom

Fakultas Farmasi dan Pasca Sarjana Farmasi UAD

B. Pengantar

Empat pertanyaan mendasar:

1. Mengapa perlu kajian kritis pada karya ilmiah?
2. Apakah informasi yang disajikan karya ilmiah selalu valid?
3. Apakah informasi yang disajikan karya ilmiah dari suatu jurnal atau textbook selalu signifikan?
4. Apakah informasi yang disajikan karya ilmiah dari suatu jurnal atau textbook selalu bermanfaat?

Apakah critical appraisal atau kajian kritis suatu karya ilmiah?

CEBM memberikan definisi critical appraisal sbb:

Critical appraisal is the systematic evaluation of clinical research papers in order to establish:

Does this study address a clearly focused question?

Did the study use valid methods to address this question?

Are the valid results of this study important?

Are these valid, important results applicable to my patient or population?

Metode penilaian kritis (critical appraisal) merupakan bagian sentral dari proses tinjauan sistematis dalam EBM.

C. Konsep Uji Efikasi atau uji kemanjuran

Masalah kemanjuran dan efek samping obat menjadi perhatian utama dalam penelitian klinik. Pertanyaan manakah yang lebih manjur apakah amoksilin atau ampicilin sebagai antibakteri pada anak yang menderita ispa bacterial? Pada pasien DM dengan hipertensi apakah kaptopril atau propranolol sebagai antihipertensi yang lebih aman terhadap ginjal?

Pada pasien obesitas, dm dan hipertensi apakah pemberian aspirin atau clopidogrel sebagai antitrombus atau antiplatelet yang lebih efektif untuk mencegah kejadian infark miokard? Uji klinik untuk menjawab pertanyaan tentang kemanjuran obat untuk terapi pada pasien biasa disebut uji klinik fase III atau uji kemanjuran atau uji efikasi. Uji kemanjuran memiliki banyak fungsi antara lain (1) untuk mengetahui tingkat kemanjuran suatu obat baik untuk terapi kuratif, preventif maupun promotif/paliatif, (2) untuk mengetahui tingkat keamanan atau kemungkinan munculnya efek samping suatu obat yang digunakan untuk terapi pada pasien, (3) kadang uji efikasi juga untuk menilai benefisitas atau farmakoekonomi obat.

Desain penelitian utama pada uji efikasi adalah trial klinik terkendali/terkontrol yang sering disebut dengan randomized clinical control trial yang disingkat dengan RCT. Desain penelitian lain yang juga dapat digunakan pada uji kemanjuran/efikasi adalah uji kohort prospektif, uji case control dan uji cross sectional atau laporan kasus/seri kasus. RCT menjadi desain utama oleh

karena RCT memiliki banyak keunggulan jika dibandingkan dengan desain penelitian yang lain. Beberapa keunggulan desain RCT adalah:

- (4) Dilakukan randomisasi baik randomisasi seleksi maupun randomisasi alokasi. Randomisasi seleksi dilakukan pada saat rekrutmen subjek penelitian sehingga semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dapat menjadi subjek peneliti. Randomisasi alokasi atau penempatan dalam kelompok adalah randomisasi yang dilakukan untuk menempatkan subjek uji apakah sebagai kelompok control ataukah sebagai kelompok perlakuan. Adanya randomisasi memungkinkan seleksi dan alokasi yang terjadi secara natural atau alami bukan direayasa.
- (5) Dilakukan blinding atau pembutaan. Pembutaan dilakukan bertujuan untuk menghilangkan atau meminimalisasi subjektifitas peneliti, subjek penelitian, observer atau pengambil data serta statistikiawan (pengolah data). Berdasarkan tingkat blinding maka RCT dibedakan menjadi RCT single blind atau RCT buta tunggal, RCT double blind atau RCT buta ganda dan RCT triple blind. Pada RCT single blinding yang dibuat buta adalah pasien atau subjek uji, sedangkan untuk RCT double blinding yang dibuat buta adalah subjek/pasien dan observer dan pada RCT triple blinding yang dibuat buta adalah pasien/subjek, observer dan statistikiawan.
- (6) Dilakukan pengendalian/pengontrolan baik terhadap subjek, perlakuan/interfensi, tindakan dan observer sehingga meminimalisasi bias rekrutmen, perlakuan maupun pengukuran. Pengendalian atau pengontrolan ini menuntut transparansi, akuntabilitas dan equally interfensi, tindakan dan observasi sehingga meningkatkan validitas internal. Hanya saja akibat dari ketatnya pengendalian pada RCT menimbulkan dampak yaitu penelitian sepertinya tidak dalam kondisi alami seperti di masyarakat sehingga menurunkan validitas eksternal. Contoh uji efikasi dengan desain RCT disajikan pada Gambar 4-1 dan 4-2.

Penicillin to Prevent Recurrent Leg Cellulitis

Kim S. Thomas, Ph.D., Angela M. Crook, Ph.D., Andrew J. Nunn, M.Sc., Katharine A. Foster, Ph.D., James M. Mason, D.Phil., Joanne R. Chalmers, Ph.D., Ibrahim S. Nasr, M.Sc., Richard J. Brindle, D.M., John English, M.B., B.S., Sarah K. Meredith, F.F.P.H., Nicholas J. Reynolds, M.D., F.R.C.P., David de Berker, M.D., F.R.C.P., Peter S. Mortimer, M.D., F.R.C.P., and Hywel C. Williams, Ph.D., F.R.C.P., for the U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team*

ABSTRACT

BACKGROUND

Cellulitis of the leg is a common bacterial infection of the skin and underlying tissue. We compared prophylactic low-dose penicillin with placebo for the prevention of recurrent cellulitis.

METHODS

We conducted a double-blind, randomized, controlled trial involving patients with two or more episodes of cellulitis of the leg who were recruited in 28 hospitals in the United Kingdom and Ireland. Randomization was performed according to a computer-generated code, and study medications (penicillin [250 mg twice a day] or placebo for 12 months) were dispensed by a central pharmacy. The primary outcome was the time to a first recurrence. Participants were followed for up to 3 years. Because the risk of recurrence was not constant over the 3-year period, the primary hypothesis was tested during prophylaxis only.

RESULTS

A total of 274 patients were recruited. Baseline characteristics were similar in the two groups. The median time to a first recurrence of cellulitis was 626 days in the penicillin group and 532 days in the placebo group. During the prophylaxis phase, 30 of 136 participants in the penicillin group (22%) had a recurrence, as compared with 51 of 138 participants in the placebo group (37%) (hazard ratio, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.35 to 0.86; $P=0.01$), yielding a number needed to treat to prevent one recurrent cellulitis episode of 5 (95% CI, 4 to 9). During the no-intervention follow-up period, there was no difference between groups in the rate of a first recurrence (27% in both groups). Overall, participants in the penicillin group had fewer repeat episodes than those in the placebo group (119 vs. 164, $P=0.02$ for trend). There was no significant between-group difference in the number of participants with adverse events (37 in the penicillin group and 48 in the placebo group, $P=0.50$).

CONCLUSIONS

In patients with recurrent cellulitis of the leg, penicillin was effective in preventing subsequent attacks during prophylaxis, but the protective effect diminished progressively once drug therapy was stopped. (Funded by Action Medical Research; PATCH I Controlled-Trials.com number, ISRCTN34716921.)

N ENGL J MED 368:18 NEJM.ORG MAY 2, 2013

Gbr. Jurnal uji kemanjuran/efikasi dari penisilin sebagai pencegah selulitis dengan desain RCT (www.nejm.org)

Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma

The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers*

BACKGROUND

Gastroesophageal reflux is common among patients with asthma but often causes mild or no symptoms. It is not known whether treatment of gastroesophageal reflux with proton-pump inhibitors in patients who have poorly controlled asthma without symptoms of gastroesophageal reflux can substantially improve asthma control.

METHODS

In a parallel-group, double-blind trial, we randomly assigned 412 participants with inadequately controlled asthma, despite treatment with inhaled corticosteroids, and with minimal or no symptoms of gastroesophageal reflux to receive either 40 mg of esomeprazole twice a day or matching placebo. Participants were followed for 24 weeks with the use of daily asthma diaries, spirometry performed once every 4 weeks, and questionnaires that asked about asthma symptoms. We used ambulatory pH monitoring to ascertain the presence or absence of gastroesophageal reflux in the participants. The primary outcome was the rate of episodes of poor asthma control, as assessed on the basis of entries in asthma diaries.

RESULTS

Episodes of poor asthma control occurred with similar frequency in the placebo and esomeprazole groups (2.3 and 2.5 events per person-year, respectively; $P=0.66$). There was no treatment effect with respect to individual components of the episodes of poor asthma control or with respect to secondary outcomes, including pulmonary function, airway reactivity, asthma control, symptom scores, nocturnal awakening, or quality of life. The presence of gastroesophageal reflux, which was documented by pH monitoring in 40% of participants with minimal or no symptoms, did not identify a subgroup of patients that benefited from treatment with proton-pump inhibitors. There were fewer serious adverse events among patients receiving esomeprazole than among those receiving placebo (11 vs. 17).

CONCLUSIONS

Despite a high prevalence of asymptomatic gastroesophageal reflux among patients with poorly controlled asthma, treatment with proton-pump inhibitors does not improve asthma control. Asymptomatic gastroesophageal reflux is not a likely cause of poorly controlled asthma. (ClinicalTrials.gov number, NCT00069823.)

N ENGL J MED 360;15 NEJM.ORG APRIL 9, 2009

Gbr. Jurnal uji kemanjuran/efikasi dari esomeprazole sebagai penanganan asma yang takterkontrol dengan desain RCT (www.nejm.org).

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

Terdapat beberapa parameter outcome untuk uji efikasi. Secara umum parameter outcome uji efikasi adalah number need to treat (NNT) dan number need to harm (NNH), kadang-kadang juga diukur tingkat benefisitas sebagai *outcome* sekunder.

Besaran NNT dan NNH dapat dihitung dengan beberapa parameter outcome berdasarkan jenis desain. Pada uji efikasi dengan desain RCT dan kohort maka NNT/NNH dapat dihitung dengan ARR, RRR atau RR atau hazard ratio. Pada uji efikasi dengan desain case control dan cross section maka NNT/NNH dapat dihitung dari parameter *odds ratio* (OR) dengan menggunakan histogram (lihat biostatistik dasar EBM).

Contoh:

- (5) Apakah parameter outcome uji efikasi pada jurnal 1?;
- (6) Berapakah NNT penisilin sebagai terapi profilaktif selulitis?
- (7) Berapakah NNH penisilin sebagai terapi profilaksis selulitis?
- (8) Apakah rekomendasi Saudara tentang penggunaan penisilin sebagai terapi profilaksis selulitis?

Jawab:

- (5) Parameter outcome uji efikasi jurnal 1 adalah NNT dan NNH.
- (6) Sebagaimana contoh pada jurnal 1, uji efikasi pencegahan pembentukan selulitis dengan pemberian penisilin dan placebo didapatkan hazard ratio kelompok penisilin=22% (HR_{pen}=22%) dan hazard ratio kelompok placebo=35% (HR_{plas}=35%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa HR kelompok perlakuan < HR kelompok placebo dengan ARR=35% - 22%=15% mendekati 20%. Sehingga besarnya NNT penggunaan NNT utk penisilin utk mencegah selulitis=1/ARR=1/15%=7 atau dengan model pendekatan angka yang bulat maka NNT penisilin untuk mencegah selulitis adalah 1/ARR=1/20=5, sesuai sebagaimana yang di laporkan.
- (7) NNH penisilin sangat besar karena tidak ada perbedaan antara event rate ADR penisilin dengan event rate ADR placebo (p=0,05). Sebagaimana disebutkan dalam jurnal, event rate ADR penisilin=37 dan event rate ADR placebo=48 dimana p=0,05 sehingga secara statistik tidak bermakna dan NNH tidak perlu dihitung.
- (8) Berdasarkan hasil perhitungan parameter outcome maka diketahui bahwa pemberian terapi profilaksis penisilin dapat menurunkan kejadian selulitis berulang.

Latihan:

5. Apakah parameter outcome contoh jurnal 2?
6. Berapakah NNT osemoprazole?
7. Berapakah NNH osemoprazole?
8. Apakah rekomendasi Saudara tentang osemoprazole sebagai terapi asma yang tak terkontrol?

D. Telaah jurnal Uji efikasi

Telaah jurnal EBM berbeda dengan telaah jurnal secara umum. Perbedaannya itu terletak pada tujuan. Telaah jurnal untuk EBM tujuannya tidak hanya berhenti untuk mengetahui kebenaran atau validitas internal jurnal tetapi juga untuk mengetahui tingkat kepentingan dan bagaimana kemanfaatan informasi jurnal tersebut dalam membantu memecahkan permasalahan/permasalahan klinis yang akan diselesaikan.

Tabel 4-1. Daftar pertanyaan penuntun untuk melakukan AKKI uji efikasi adalah:

Tujuan	Pertanyaan penuntun	Ditemukan pada bagian
Validitas interna: Apakah informasi jurnal benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan)? :	Metode
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?	Metode
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?	Hasil
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatmen) setara?	Metode
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?	Metode dan Hasil pada bagian analisis statistik
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?	Metode
Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?	Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatmen? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH	Hasil
	Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatmen?	Hasil
apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)	Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment sesuai dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?	

Secara umum telaah jurnal uji efikasi dalam EBM bertujuan untuk (1) mengetahui kebenaran informasi, (2) tingkat kepentingan dan (3) kemanfaatan (dapat tidaknya) diaplikasikan untuk menyelesaikan permasalahan yang dihadapi.

C.Aplikasi jurnal uji efikasi

Penggunaan hasil /laporan jurnal uji efikasi adalah:

- h. Sebagai dasar untuk pemilihan dan Penetapan obat dalam formularium RS/nasional
- i. Sebagai dasar untuk pemilihan dan Penetapan drug of choice (DOC) utk penyakit tertentu
- j. Sebagai dasar penyusunan guideline penanganan penyakit
- k. Sebagai dasar pengembangan dan pemilihan obat baru

LEMBAR KERJA BAGIAN I

KAJIAN KRITIS KARYA ILMIAH UJI KEMANJURAN
DAN APLIKASINYA DALAM BIDANG FARMASI KOMUNITAS BAHAN ALAM

Analisis Kritis Karya Ilmiah Secara umum

NAMA

NIM

KELOMPOK

PUSAT INFORMASI DAN KAJIAN OBAT

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN

2021

2. Pre Test

Tanggal :

Jam :

Kerjakanlah minitest pada lembar dibawah ini :

2.Latihan IV

A. Kasus

1. Anda sebagai farmasis di apotek ditanya oleh konsumen Anda manakah obat antibiotic yang lebih baik (manjur dan aman) untuk anak yang mengalami ISK berulang?. Apakah yang akan Saudara lakukan untuk menjawab pertanyaan klien Saudara?
2. Sebagai farnasis di RS Anda harus dapat menentukan pilihan obat yang akan digunakan di Formularium RS berdasarkan tingkat keamanan, efikasi, dan biaya (benefisitas). Obat dengan tingkat keamanan tertinggi, handal dan murah adalah menjadi pilihan pertama. Anda diminta pendapat tentang manakah obat antiplatelet yang paling baik (aman, efikasius, benefit (murah)) untuk penderita hipertensi dengan DM tipe II dan hiperlipidemia yang akan ditetapkan sebagai obat pilihan (DOC) di RS Anda?. Apakah yang akan Saudara lakukan untuk menentukan jawaban Saudara?
3. Tn. Hernadi, umur 56 tahun dengan obesitas, sudah 2 kali dalam satu minggu ini mengalami nyeri dada berat pada dada sebelah kiri, bila sedang beraktifitas misalnya jalan cepat atau lari-lari dada terasa seperti ditindih dan nafas terasa sesak, nyeri dada berkurang apabila beristirahat. Tn. Hendar di Datang ke UGD untuk menjawab pertanyaan kira-kira nyeri dada yang dialami itu karena sakit apa? Obat antinyeri apakah yang terbaik untuk mengatasi nyeri tersebut di UGD? Dan yang terakhir bertanya tentang bagaimana pengobatan untuk mencegah atau menghambat agar sakitnya tidak tambah berat?
Berdasarkan data pemeriksaan fisik dan lab diketahui TD= 170/110 mmHg dan dari hasil lab. diketahui pasien menderita hiperkolesterolemia dan hipertrigliserida. Penderita memiliki berat badan 75 Kg dengan tinggi 150 cm. EKG terdapat gambaran ST elevasi. Apakah yang akan Saudara lakukan apabila petugas minta rekomendasi Saudara terkait dengan pertanyaan ke 2 dan ke 3?

B. Tugas

1. Lakukan searching sesuai kaidah EBM dan lakukanlah penilaian terhadap pustaka obat yang sudah saudara dapatkan tersebut.
2. Untuk kasus I lakukan searching bahan pustaka tentang terapi obat (minimal 2 judul artikel) dan lakukanlah pengkajian terhadap pustaka yang sudah Anda dapatkan itu dan tuliskan hasil pengkajian tersebut pada lembar laporan yang sudah tersedia.

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

3. Untuk kasus I, 2 dan 3 lakukan searching bahan pustaka tentang terapi obat (minimal 2 judul artikel) dan lakukanlah pengkajian terhadap pustaka yang sudah Anda dapatkan itu dan tuliskan hasil pengkajian tersebut pada lembar laporan yang sudah tersedia.

C. PRESENTASI HASIL & AKKI

Tanggal :

Jam :

1. Tuliskan judul jurnal hasil penelusuran Anda dan berilah cerita singkat tentang isi jurnal tersebut serta apa manfaat jurnal tersebut bagi Anda ?

No	JUDUL, PENULIS & JENIS PUSTAKA	ISI	MANFAAT
1			
2			
3			
4			
5			

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

c.Laporan telaah jurnal desain RCT model EBM

- 1.Judul:.....

 2.Pengarang:.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan) :
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?:
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?:
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatmen) setara?:
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?:
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?:

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

<p>Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?</p>	<p>Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH:</p> <hr/> <p>Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?:</p>
<p>apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)</p>	<p>Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment fisibel dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?</p>

KESIMPULAN:

.....

.....

.....

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

Judul:.....

Pengarang:.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan) :
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?:
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?:
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatment) setara?:
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?:
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?:

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

<p>Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?</p>	<p>Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH:</p>
	<p>Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?:</p>
<p>apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)</p>	<p>Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment sesuai dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?</p>

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

Judul:.....

Pengarang:.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah kelompok penelitian representative dan komparabel (dapat dibandingkan) :
	Apakah pasien atau sampel ditempatkan ke masing-masing kelompok melalui randomisasi?:
	Apakah pada saat mulai penelitian kondisi antar kelompok sama atau sebanding?:
	Apakah antar kelompok uji mendapatkan perlakuan (treatment) setara?:
	Apakah semua pasien yg terdapat dalam kelompok penelitian diperhitungkan? Dan apakah mereka semua dianalisis sesuai kelompok randomisasinya?:
	apakah pengukuran dilakukan secara objektif? Apakah dilakukan blinding?:

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

<p>Tingkat kepentingan: Apakah hasil penelitian penting?</p>	<p>Bagaimana atau Seberapa besar efek dari treatment? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi RR, ARR, RRR dan NNT/NNH:</p>
	<p>Bagaimana presisi estimasi terhadap efek treatment?:</p>
<p>apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan? (External Validity/Applicability)</p>	<p>Apakah pasien berbeda dengan pasien pada penelitian ini sehingga hasil penelitian ini tidak dapat diaplikasikan? Apakah treatment sesuai dengan setting RS/praktek ? Apakah potensi manfaat lebih besar dari potensi bahaya bagi pasien saya ?</p>

MODUL EBM_CRITICAL APPRAISAL UJI KEMANJURAN

LEMBAR POST TEST III

Tanggal :

Jam :