

MODUL EVIDENCE BASED MEDICINE UJI DIAGNOSIS

PIKO UAD

AKROM

EVIDENCE BASED MEDICINE

UJI DIAGNOSTIK

Kompetensi yang akan dicapai dengan kegiatan v adalah :

1. Dapat melakukan searching artikel laporan trial klinik untuk efikasi dan melakukan AKKI/AKM/critical appraisal/telaah jurnal terhadap artikel tersebut secara spesifik uji diagnostik
2. Dapat menentukan kefaliditasan dan tingkat kepentingan informasi yang disajikan jurnal trial clinical uji diagnostik
3. Dapat menentukan *level of evidence* jurnal tentang uji diagnostic
4. Dapat menentukan kemanfaatan (applicable) informasi dari jurnal uji diagnosis dan aplikasinya dalam bidang farmasi

Kegiatan meliputi :

1. Pre test& Kuliah pendahuluan
2. Mengerjakan pre test
3. Mengerjakan latihan
4. Presentasi hasil penelusuran pustaka & AKM pustaka hasil penelusuran
5. Mengerjakan post test.

PENGANTAR:SKENARIO

KASUS 1:

Sewaktu jaga apotek, datang seorang konsumen, membutuhkan alat deteksi kehamilan yang lebih akurat dari alat sesnsitif yang sudah dimiliki. Apakah yang akan Saudara lakukan? .

KASUS 2:

Sewaktu jaga apotek , datang seorang konsumen, membutuhkan alat pengukur tekanan darah, sang konsumen bertanya manakah yang lebih akurat tensimeter digital ataukah tensimeter pegas.. Apakah yang akan Saudara lakukan?

KASUS 3:

Sewaktu rapat persiapan penyusunan daftar belanja RS akan menentukan pilihan alat untuk diagnostic strok antara alat CT scan atau MRI, kemudian ditanyakan manakah alat yang lebih akurat. Apakah yang akan Saudara lakukan?

BAGIAN I

METODOLOGI UJI DIAGNOSIS

A. KONSEP UJI DIAGNOSIS

Akurasi atau ketepatan alat ukur sering menjadi masalah dalam bidang klinik, maupun di industry. Dibidang klinik ketepatan alat ukur dikaitkan dengan proses penegakan diagnosis penyakit, sedangkan dibidang industry dikaitkan dengan hasil pengukuran. Sebagai permasalahan manakah alat diagnosis yang lebih akurat apakah alat USG atau foto Ro abdomen untuk menegakkan diagnosis apendisitis akut. Contoh lainnya adalah dalam masalah penegakan diagnosis dini kejadian kanker serviks, misalnya apakah pap smear atau pemeriksaan endoskopi yang lebih akurat dan murah untuk skrining ca cervic pada remaja pedesaan?

Penelitian untuk menentukan akurasi alat uji atau alat ukur disebut dengan uji diagnostic. Uji diagnosis banyak dilakukan oleh perusahaan pembuat alat-alat kesehatan terutama alat-alat dan kit untuk penegakan diagnosis. Namun disamping itu, uji diagnosis juga sering dilakukan oleh birokrat sebagai dasar pengambilan kebijakan di pemerintahan terutama bidang kesehatan dan epidemiologis untuk proses skrining penyakit atau pemilihan dan penetapan program pencegahan penyakit. Uji diagnosis dilakukan dengan beberapa tujuan, antara lain: (1) untuk membantu memilih atau menetapkan alat diagnostic yang lebih akurat, simple dan murah, (2) membantu memilih atau menetapkan alat skrining yang sesuai dengan kelompok sasaran, efektif dan terjangkau, (3) membantu memilih alat ukur yang lebih akurat dan (4) membantu memilih alat penduga prognosis suatu penyakit.

B. DESAIN DAN METODOLOGI UJI DIAGNOSIS

B.1. Desain Penelitian

Penelitian uji diagnostik dan skrining tergolong penelitian observasional deskriptif dengan rancangan yang umum digunakan adalah cross-sectional study. Tergolong dalam observasional deskriptif karena pada penelitian ini hanya dilakukan observasi tanpa adanya intervensi (perlakuan). Selain itu penelitian uji diagnostik dan skrining dilakukan pada satu populasi dengan tujuan menggambarkan validitas suatu alat test terhadap suatu baku emas, tanpa adanya tujuan untuk mengetahui asosiasi dan hubungan sebab akibat. Rancangan cross-sectional study berarti bahwa semua variabel, termasuk test yang diuji dan gold standar (baku emas) diukur pada satu periode waktu yang sama. Waktu pengambilan bahan (speciment) atau pengukuran penyakit yang diteliti dengan test yang diuji dan baku emas sangat penting dilakukan pada periode waktu yang sama untuk menjamin bahwa kondisi penyakit masih sama. Jika waktu pengukuran atau pengambilan bahan oleh test yang diuji dan gold standar berbeda maka adanya perbedaan hasil bukan karena kurang validnya test yang diuji melainkan karena perbedaan waktu pengukuran. Dengan kata lain, terjadi kesalahan hasil perhitungan sensitifitas, spesifisitas, NPP dan NPN karena perbedaan periode waktu pengukuran antara test yang diuji dengan baku emas. Selaian rancangan cross-sectional, case-control juga dapat dipakai sepanjang data yang diperlukan terdapat pada catatan medis pasien. Misalnya test yang diuji adalah test untuk apendisitis sedangkan baku emasnya adalah hasil PA dari bahan yang diambil pada saat

apendektomi. Pada kasus ini kasusnya adalah PA positif apendik dan kontrol adalah pasien dengan PA negatif apendik. Data hasil test diambil dari catatan medik pasien bersangkutan. Selanjutnya hasil PA dan hasil test disilangkan untuk menguji validitas test. Oleh karena itu penggunaan rancangan penelitian kohort dan case control kurang tepat. Desain penelitian standar untuk uji diagnostic adalah cross sectional atau potong lintang. Desain cross sectional menjadi standar karena desain ini memungkinkan untuk mendapatkan data paparan maupun outcome dalam waktu yang bersamaan atau dalam artian dapat menghasilkan data kejadian lama dan baru di populasi (prevalensi). Desain penelitian lain yang sering digunakan dalam uji diagnostic adalah case control, kohort prospektif, dan trial klinik atau RCT.

B.2. Baku Emas

Baku emas = gold standart. Baku emas Isu penting lain dalam merancang penelitian uji diagnostik dan skrining adalah masalah penentuan atau pemilihan test yang digunakan sebagai baku emas. Tidak sembarang test bisa digunakan sebagai baku emas. Test yang berdasarkan beberapa literatur menunjukkan validitas lebih tinggi tetapi masih tergolong test untuk skrining tidak bisa digunakan sebagai baku emas. Baku emas adalah test yang memang sudah dipercaya kebenarannya sesuai dengan patofisiologi penyakit. Salah satu contoh dalam mendiagnosis tuberkulosis (TB) pada anak, kurang tepat kalau dilakukan penelitian uji diagnosis sistem skoring TB anak oleh dokter umum dengan dokter spesialis anak sebagai baku emas karena hasil skoring TB anak oleh dokter spesialis anak belum tentu benar. Dalam patofisiologi TB pada anak perbaikan klinis setelah pemberian terapi obat anti TB dapat digunakan sebagai baku emas. Dengan kata lain pemilihan baku emas suatu penyakit tertentu yang akan dilakukan penelitian uji diagnosis dan skrining harus sesuai dengan keilmuan (teori) yang berlaku. Seperti baku emas untuk kanker payudara adalah hasil pemeriksaan patologi anatomi (PA).

B.3. Independensi Pengukuran

Selain waktu pengukuran dan pemilihan baku emas, masalah yang juga penting diperhatikan adalah orang yang mengukur hasil baku emas dan test yang diuji haruslah orang yang berbeda dan tidak boleh saling mengetahui hasil masing-masing (blindness). Selain itu pasien sebagai subjek penelitian untuk sementara waktu sampai semua pemeriksaan selesai dilakukan sebaiknya tidak diberitahukan hasil pemeriksaannya. Hal ini penting untuk menjamin independensi hasil pemeriksaan baik pada test yang diuji maupun pada baku emas. Bila antar pemeriksaan dilakukan oleh orang yang sama atau antar pemeriksa (pemeriksa pada test yang diuji dan baku emas) saling mengetahui hasil pada pemeriksaan lainnya maka akan ada kecendrungan untuk menyamakan hasil. Dengan kata lain akan berakibat terhadap hasil perhitungan validitas akan lebih tinggi dari nilai yang sebenarnya atau over estimasi.

B.4. Karakteristik uji diagnostic dan prinsip dasar

Karakteristik Test Diagnostik dan Skrining Yang Baik Test diagnostik dan skrining harus memenuhi karakteristik tertentu supaya bisa disebut sebagai test yang baik. Karakteristik atau ciri-ciri ini juga merupakan alasan atau latar belakang untuk melaksanakan suatu penelitian uji diagnostic dan skrining. Dalam membuat suatu latar belakang dilakukan penelitian uji diagnostic dan skrining sangat penting menyampaikan kelebihan dari test yang dinilai validitas, reliabilitas dan efikasinya. Salah satu contoh adalah ketika inspeksi visual asam asetat (IVA) pertama kali diperkenalkan dan ingin dinilai dan dibandingkan validitasnya terhadap pap smear dengan hasil patologi anatomi sebagai baku emas. Maka

penting disampaikan pada latar belakang beberapa keunggulan IVA seperti lebih murah, cepat dan mudah dikerjakan. Prinsip – prinsip uji diagnostic antara lain:

1. Pengujian minimal melibatkan dua alat, yaitu alat baru (indek) dan alat lama yang merupakan baku emas.
2. Pengujian kedua alat hendaknya dilakukan oleh dua fihak yang berbeda dan kedua fihak hendaknya independent. Jika pengujian dilakukan oleh satu institusi, maka harus terdapat jaminan yang menyatakan bahwa pengukuran dilakukan secara objektif dan dalam control yang ketat, sebagaimana dicantumkan dalam protocol pengujian yang telah mendapatkan pengesahan dari komite etik yang independent.
3. Pengujian kedua alat dilakukan pada subjek yang sama. Rekruten subjek didasarkan pada kriteria seleksi yang ditetapkan secara ilmiah dengan melibatkan semua subjek yang mewakili seluruh spectrum penyakit.

Beberapa syarat test disebut baik adalah:

1. Ekonomis Test yang ekonomis berarti biaya yang diperlukan untuk melakukan suatu test diagnostik lebih murah dari yang biasa digunakan.
2. Cepat Test yang cepat berarti waktu yang diperlukan dari sampel diambil sampai didapatkan hasil lebih cepat dari yang biasa digunakan.
3. Mudah dikerjakan Mudah dikerjakan mempunyai makna suatu test tidak memerlukan suatu spesialisasi atau keahlian khusus untuk mengerjakan. Suatu test dinyatakan mudah jika bisa dikerjakan oleh tenaga medi dengan pelatihan yang relatif singkat.
4. Bebas dari risiko dan ketidaknyamanan Bebas dari risiko dan ketidaknyamanan mempunyai makna suatu test tidak memerlukan tindakan invasif dan proses penerapannya sedikit atau minimal menimbulkan ketidaknyamanan pada pasien. Salah satu pengertian ketidaknyamanan adalah timbulnya rasa sakit (nyeri) saat test dikerjakan. Semakin tidak ada rasa nyeri dan tidak ada tindakan invasif maka semakin baik suatu test skrining.
5. Dapat diterima di masyarakat Dapat diterima dimasyarakat mempunyai arti test skrining tidak bertentangan dengan norma dan etika yang berlaku di masyarakat.
6. Valid Validitas suatu test menunjukkan kemampuan (ketepatan) suatu test untuk mendapatkan nilai yang sesuai dengan kenyataan yang sebenarnya. Dalam dunia kesehatan kenyataan yang sebenarnya terbagi menjadi 2, sakit dan tidak sakit. Sehingga penilaian terhadap validitas meliputi 2 aspek yaitu ketepatan menilai kondisi sakit disebut sensitifitas dan ketepatan untuk menilai kondisi tidak sakit disebut spesifisitas. Dengan kata lain sensitifitas adalah kemampuan suatu test untuk menyatakan positif orang-orang yang sakit, sedangkan spesifisitas adalah kemampuan suatu test untuk menyatakan negatif orang-orang yang tidak sakit.
7. Reliabel Reliabilitas suatu test menunjukkan konsistensi (kesamaan) hasil ukur bila dikerjakan lebih dari sekali terhadap pasien (subjek pengamatan) yang sama pada kondisi yang

sama pula. Sumber ketidaksamaan hasil ukur (bias) dapat terjadi karena observer berbeda yang disebut dengan bias inter observer dan observer sama tapi waktu pengamatan berbeda yang disebut bias intra obserber.

C.PARAMETER OUTCOME DAN PERHITUNGANNYA

Parameter outcome yang sering diamati adalah sensitifitas (S_n), spesifisitas (S_p), positive predictive value (PPV) dan negative predictive value (NPV). Sensitifitas adalah derajat akurasi alat uji baru untuk menilai orang yang sakit dengan hasil uji positif atau proporsi nilai test positif dari orang sakit. Rumus sensitifitas adalah $a/a+c$. Spesifisitas adalah derajat akurasi alat uji baru untuk menilai orang yang shat dengan hasil uji negative atau nilai proporsi hasil uji negative dari orang sehat. Rumus spesifisitas adalah $d/b+d$. Positive predictive value adalah derajat prediktif untuk menilai seberapa besar kemungkinan dugaan sakit hasil uji indek test adalah benar di populasi. Rumus positive predictive value adalah $a/a+b$. Negative predictive value (NPV) adalah derajat prediksi untuk menilai seberapa besar kemungkinan orang yang hasil test negative dengan indek test adalah benar di populasi. Rumus NPV adalah $d/c+d$.

Contoh kasus

1000 lansia dengan dugaan demensia menjalani tes indeks dan standar rujukan. Prevalensi demensia pada kelompok ini adalah 25%. 240 orang dinyatakan positif pada kedua tes, indeks dan standar referensi, dan 600 orang dinyatakan negatif pada kedua tes. 160 orang yang tersisa memiliki hasil tes yang tidak akurat.

Langkah pertama adalah menggambar tabel 2×2 seperti yang ditunjukkan di bawah ini. Dengan mengurangi kita dapat dengan mudah menyelesaikan tabel: Sekarang kami siap untuk menghitung berbagai langkah. Kami diberitahu bahwa prevalensi demensia adalah 25%; oleh karena itu, kita dapat mengisi baris terakhir total - 25% dari 1000 orang adalah 250 - sehingga 250 orang akan mengalami demensia dan 750 akan bebas dari demensia. Kami juga tahu jumlah orang yang melakukan tes positif dan negatif pada kedua tes sehingga kami dapat mengisi dua sel tabel lagi.

	Standart		
Indeks	Positif	Negatif -	Total
Positif	240	150	390
Negative	10	600	610
Total	250	750	1000

Parameter outcome uji diagnostic disajikan pada Tabel 1

Term	Definition	Example
Pre-test probability = (true positive + false	Ukuran ini memberi tahu kita kemungkinan kondisi yang dimiliki target sebelum tes diagnostik	Dalam contoh ini: $390/1000 = 0,39$ Apa artinya ini: Probabilitas seorang pasien dalam penelitian ini memiliki demensia sebelum

positive)/total number of people		tes dijalankan	
Sensitivity (Sn) = the proportion of people with the condition who have a positive test result	Sensitivitas memberitahu kita seberapa baik tes mengidentifikasi orang dengan kondisi sakit tersebut. Tes yang sangat sensitif tidak akan melewatkan banyak orang yang sakit	Dalam contoh kita, $S_n = 240/250 = 0.96$ Apa artinya? 10 (4%) orang dengan demensia secara salah diidentifikasi tidak memilikinya, berbeda dengan 240 (96%) orang yang diidentifikasi dengan benar memiliki demensia. Ini berarti tes ini cukup baik dalam mengidentifikasi orang dengan kondisi tersebut	
Specificity (Sp) = the proportion of people without the condition who have a negative test result	Spesifisitas memberitahu kita seberapa baik tes mengidentifikasi orang tanpa kondisi. Tes yang sangat spesifik tidak akan secara palsu mengidentifikasi banyak orang yang memiliki kondisi tersebut	Dalam contoh kita, $S_p = 600/750 = 0.80$ Apa artinya itu? 150 (20%) orang tanpa demensia diidentifikasi salah mengalaminya. Ini berarti tes ini hanya cukup baik dalam mengidentifikasi orang tanpa kondisi demensia	
Positive predictive value (PPV) = the proportion of people with a positive test who have the condition	Ukuran ini memberi tahu kita seberapa baik kinerja tes dalam populasi ini. Itu tergantung pada keakuratan tes (terutama spesifisitas) dan prevalensi kondisi	Dalam contoh kita, $PPV = 240/390 = 0.62$ Apa artinya itu? Dari 390 orang yang memiliki hasil tes positif, 62% akan mengalami demensia	
Negative predictive value (NPV) = the proportion of people with a negative test who do not have the condition	Ukuran ini memberi tahu kita seberapa baik kinerja tes dalam populasi ini. Itu tergantung pada keakuratan tes dan prevalensi kondisi	Dalam contoh kita, $NPV = 600/610 = 0.98$ Apa artinya itu? Dari 610 orang dengan tes negatif, 98% tidak akan mengalami demensia	
Likelihood ratio for positive results (LR+) = sensitivity/the % of people falsely identified as having the disorder	Ukuran ini memberi tahu kita seberapa baik kinerja tes dalam populasi ini. Hal ini tergantung pada keakuratan tes untuk hasil positif (sensitivitas) dan proporsi orang yang salah diidentifikasi memiliki kondisi target. Rasio kemungkinan > 1 menunjukkan hasil tes terkait dengan penyakit.	Dalam contoh ini $LR+ = 96/20 = 4.8$ Apa artinya itu? Orang dengan demensia 4,8 kali lebih mungkin untuk memiliki hasil tes positif daripada seseorang tanpa demensia	
Likelihood ratio for negative results (LR-) = the % of people with the disorder identified as not having it/% specificity	Ukuran ini memberi tahu kita seberapa baik kinerja tes dalam populasi ini. Hal ini tergantung pada keakuratan tes untuk hasil negatif (spesifisitas) dan proporsi orang dengan kondisi target yang diidentifikasi secara salah tidak memiliki kondisi target. Rasio kemungkinan <1 menunjukkan bahwa hasilnya dikaitkan dengan tidak adanya penyakit.	Dalam contoh ini $LR- = 4/80 = 0,05$ Apa artinya itu? Ada kemungkinan 0,05% bahwa seseorang dengan demensia jika dites akan negatif	

Sebagai contoh dari laporan uji diagnostic disajikan pada Gambar 1. Jurnal yang berjudul “sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction” adalah untuk skrining atau diagnosis dini.

Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction

Background

Cardiac troponin testing is central to the diagnosis of acute myocardial infarction. We evaluated a sensitive troponin I assay for the early diagnosis and risk stratification of myocardial infarction.

Methods

In a multicenter study, we determined levels of troponin I as assessed by a sensitive assay, troponin T, and traditional myocardial necrosis markers in 1818 consecutive patients with suspected acute myocardial infarction, on admission and 3 hours and 6 hours after admission.

Results

For samples obtained on admission, the diagnostic accuracy was highest with the sensitive troponin I assay (area under the receiver-operating-characteristic curve [AUC], 0.96), as compared with the troponin T assay (AUC, 0.85) and traditional myocardial necrosis markers. With the use of the sensitive troponin I assay (cutoff value, 0.04 ng per milliliter) on admission, the clinical sensitivity was 90.7%, and the specificity was 90.2%. The diagnostic accuracy was virtually identical in baseline and serial samples, regardless of the time of chest-pain onset. In patients presenting within 3 hours after chest-pain onset, a single sensitive troponin I assay had a negative predictive value of 84.1% and a positive predictive value of 86.7%; these findings predicted a 30% rise in the troponin I level within 6 hours. A troponin I level of more than 0.04 ng per milliliter was independently associated with an increased risk of an adverse outcome at 30 days (hazard ratio, 1.96; 95% confidence interval, 1.27 to 3.05; $P=0.003$).

Conclusions

The use of a sensitive assay for troponin I improves early diagnosis of acute myocardial infarction and risk stratification, regardless of the time of chest-pain onset.

(www.nejm.com)

Gambar 5-1. Abstrak jurnal uji diagnostic skrining infark miokard dengan troponin (www.nejm.org)

A New Diagnostic Test for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Background

The diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) can be challenging because the clinical presentation is highly variable and genetic penetrance is often low.

Methods

To determine whether a change in the distribution of desmosomal proteins can be used as a sensitive and specific diagnostic test for ARVC, we performed immunohistochemical analysis of human myocardial samples.

Results

We first tested myocardium from 11 subjects with ARVC; of these samples, 8 had desmosomal gene mutations. We also tested myocardium obtained at autopsy from 10 subjects with no clinical or pathological evidence of heart disease as control samples. All ARVC samples but no control samples showed a marked reduction in immunoreactive signal levels for plakoglobin (also known as γ -catenin), a protein that links adhesion molecules at the intercalated disk to the cytoskeleton. Other desmosomal proteins showed variable changes, but signal levels for the nondesmosomal adhesion molecule N-cadherin were normal in all

subjects with ARVC. To determine whether a diminished plakoglobin signal level was specific for ARVC, we analyzed myocardium from 15 subjects with hypertrophic, dilated, or ischemic cardiomyopathies. In every sample, levels of N-cadherin and plakoglobin signals at junctions were indistinguishable from those in control samples. Finally, we performed blinded immunohistochemical analysis of heart-biopsy samples from the Johns Hopkins ARVC registry. We made the correct diagnosis in 10 of 11 subjects with definite ARVC on the basis of clinical criteria and correctly ruled out ARVC in 10 of 11 subjects without ARVC, for a sensitivity of 91%, a specificity of 82%, a positive predictive value of 83%, and a negative predictive value of 90%. The plakoglobin signal level was reduced diffusely in ARVC samples, including those obtained in the left ventricle and the interventricular septum.

Conclusions

Routine immunohistochemical analysis of a conventional endomyocardial-biopsy sample appears to be a highly sensitive and specific diagnostic test for ARVC.

Gambar 5-2. Abstrak jurnal uji diagnostic untuk kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik (www.nejm.org)

Berdasarkan jurnal ini maka parameter outcome uji diagnosis dengan parameter sensitifitas, spesifisitas, NPV dan PPV. Dari laporan jurnal tersebut diketahui bahwa pemeriksaan infark miokard akut dengan pemeriksaan troponin I memiliki sensitivitas 90,7% dan spesifisitas 90,2%. Berdasarkan jurnal ini maka diketahui bahwa pemeriksaan miokard infark dengan troponin I memiliki akurasi yang tinggi. Pemeriksaan troponin I memiliki PPV dan NPV masing-masing sebesar 86,7 % dan 84,1%, dimana hal ini menunjukkan bahwa alat uji ini apabila digunakan di masyarakat mampu mendeteksi orang sakit infark miokard akut dengan tingkat kesalahan positif palsu kurang dari 14% dan kesalahan negative palsu kurang dari 16%.

Tugas 1

- Bagaimana dengan jurnal uji diagnosis yang no 2?
- Apakah parameter outcome uji diagnosis yang diukur?
- Bagaimana akurasi alat diagnostic tersebut?
- Bagaimana aplikasinya di masyarakat (PPV dan NPV)?

Daftar Pustaka

1. Leon Gordis, Epidemiology, Fifth Edition, Elsevier Saunders, 2014, Canada.
2. Raymond S Greenberg, Stephen R Daniels, W. Dana Flanders, John William Eley and John R. Boring, Medical Epidemiology, Third Edition, Lange Medical Book, 2001, New York.
3. Bland, J. M., and D. G. Altman. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet I:307-310.
4. M. Sopiudin Dahlan, Penelitian Diagnostik: Dasar-dasar Teoritis dan Aplikasi dengan Program SPSS dan Stata, Salemba Medika, 2009, Jakarta.

BAGIAN II

BIOSTATISTIK DAN ANALISIS STATISTIK PARAMETER OUTCOME

UJI DIAGNOSTIK

A. Pendahuluan

Pada bagian ini akan dipelajari tentang ukuran-ukuran yang digunakan untuk menilai kemampuan suatu test untuk mendeteksi adanya suatu penyakit. Ukuran yang digunakan adalah validitas yang terdiri dari sensitifitas, spesifisitas dan akurasi. Selain itu dipelajari juga tentang likelihood ratio positive (LR+) dan likelihood ratio negative (LR-). Efikasi suatu test jika diterapkan pada populasi dan apa saja yang mempengaruhi efikasi. Efikasi suatu test terdiri dari nilai prediktif test positif (NPP) dan nilai prediktif test negatif (NPN). Pada bagian ini juga akan dipelajari cara membandingkan kemampuan 2 test berskala data nominal 2 kategori dalam meprediksi suatu penyakit dengan menggunakan baku emas.

B. Cara Menghitung Parameter Keluaran

Cara menghitung sensitifitas, spesifisitas, akurasi, LR+, LR-, NPP dan NPN Dalam penelitian uji diagnostik dan skrining dimana test uji berskala data nominal 2 kategori maka hasil pengamatan disajikan dalam bentuk tabulasi silang 2 sebagai berikut:

		Baku Emas		
		Sakit	Tidak sakit	
Test yang dinilai	+	TP	FP	TP+FP
	-	FN	TN	FP+TN
		TP+FN	FP+TN	Total

Dalam menampilkan tabulasi silang, lazimnya hasil test yang dinilai berada pada baris (row) sedangkan baku emas berada di kolom (colomn). Berdasarkan tabulasi silang tersebut maka dapat didefinisikan terlebih dahulu arti dari tiap sel sebagai berikut:

1. TP = jumlah yang dinyatakan positif oleh test dan baku emas menyatakan sakit.
2. FP = jumlah yang dinyatakan positif oleh test tetapi baku emas menyatakan tidak sakit.
3. FN = jumlah yang dinyatakan negatif oleh test tetapi baku emas meyatakan sakit.
4. TN = jumlah yang dinyatakan negatif oleh test dan baku emas juga menyatakan tidak sakit.

5. TP+FN adalah keseluruhan jumlah orang yang sakit
6. FP+TN adalah keseluruhan jumlah yang tidak sakit
7. TP+FP adalah keseluruhan jumlah yang hasil testnya positif
8. FN+TN adalah keseluruhan jumlah yang hasil testnya negatif
9. Total adalah jumlah total sampel yang diteliti

Rumus untuk menghitung sensitifitas, spesifisitas, akurasi, LR+, LR-, NPP dan NPN adalah:

1. Sensitifitas, adalah proporsi hasil test positif diantara orang-orang yang sakit atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$\text{Sensitifitas} = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$	<p>Sensitifitas menunjukkan kemampuan suatu test untuk menyatakan positif orang-orang yang sakit. Semakin tinggi sensitifitas suatu test maka semakin banyak mendapatkan hasil test positif pada orang-orang yang sakit atau semakin sedikit jumlah negatif palsu</p>
---	---

Contoh. Kasus:

Alat uji baru untuk diagnosis kanker payudara diujikan pada 200 subjek. Hasil pengujian dari 100 penderita menunjukkan bahwa 75 subjek dengan hasil uji alat baru positif. Dari 100 bukan penderita hasil pengujian menunjukkan 65 subjek memberikan hasil uji dengan alat baru negative. Berapakah sensitifitas alat uji baru tsb?

		Gold standar		
indek		Positif	Negative	
	positif	75	35	110
	Negative	25	65	90
		100	100	200
Sensitifitas	=75/100=75%			

2. Spesifisitas, adalah proporsi hasil test negatif diantara orang-orang yang tidak sakit atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$\text{Spesifisitas} = \frac{TN}{FP + TN} \times 100\%$	<p>Spesifisitas menunjukkan kemampuan suatu test untuk menyatakan negatif orang-orang yang tidak sakit. Semakin tinggi spesifisitas suatu test maka</p>
---	---

semakin banyak mendapatkan hasil test negatif pada orang-orang yang tidak sakit atau semakin sedikit jumlah positif palsu.

Contoh. Kasus: Alat uji baru untuk diagnosis kanker payudara diujikan pada 200 subjek. Hasil pengujian dari 100 penderita menunjukkan bahwa 75 subjek dengan hasil uji alat baru positif. Dari 100 bukan penderita hasil pengujian menunjukkan 65 subjek memberikan hasil uji dengan alat baru negative. Berapakah spesifisitas?

			Gold standar	
indek		Positif	Negative	
	positif	75	35	110
	Negative	25	65	90
		100	100	200
Spesifisitas	=65/100=65%			

3. Akurasi, adalah proporsi hasil test benar (true value) diantara semua yang diperiksa atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$$Akurasi = \frac{TP + TN}{Total} \times 100\%$$

Contoh. Kasus: Alat uji baru untuk diagnosis kanker payudara diujikan pada 200 subjek. Hasil pengujian dari 100 penderita menunjukkan bahwa 75 subjek dengan hasil uji alat baru positif. Dari 100 bukan penderita hasil pengujian menunjukkan 65 subjek memberikan hasil uji dengan alat baru negative. Berapakah akurasi alat diagnostiik baru tsb?

			Gold standar	
indek		Positif	Negative	
	positif	75	35	110
	Negative	25	65	90
		100	100	200
Akurasi	=75+65/200x100%=70%			

4.NPP, (nilai perkiraan positif) adalah proporsi orang yang sakit diantara hasil test positif atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$$NPP = \frac{TP}{TP + FP} \times 100\%$$

NPP menunjukkan besarnya kemungkinan mengalami sakit pada orang-orang dengan hasil test positif.

Contoh. Kasus: Alat uji baru untuk diagnosis kanker payudara diujikan pada 200 subjek. Hasil pengujian dari 100 penderita menunjukkan bahwa 75 subjek dengan hasil uji alat baru positif. Dari 100 bukan penderita hasil pengujian menunjukkan 65 subjek memberikan hasil uji dengan alat baru negative. Berapakah NPP alat diagnostiik baru tsb?

			Gold standar	
indek		Positif	Negative	
	positif	75	35	110
	Negative	25	65	90
		100	100	200
NPP	=75/110x100%=68%			

Besarnya NPP tidak hanya dipengaruhi oleh sensitifitas dan spesifisitas tetapi juga prevalensi penyakit pada populasi studi. Semakin tinggi prevalensi penyakit di populasi maka NPP akan semakin besar. Hal inilah yang mengisyaratkan pentingnya melakukan skrining pada populasi tertentu dengan prevalensi penyakit yang lebih tinggi.

5.NPN, adalah proporsi orang yang tidak sakit diantara hasil test negatif atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$NPN = \frac{TN}{FN + TN} \times 100\%$	NPN menunjukkan besarnya kemungkinan tidak mengalami sakit pada orang-orang dengan hasil test negatif			
<p>Contoh. Kasus: Alat uji baru untuk diagnosis kanker payudara diujikan pada 200 subjek. Hasil pengujian dari 100 penderita menunjukkan bahwa 75 subjek dengan hasil uji alat baru positif. Dari 100 bukan penderita hasil pengujian menunjukkan 65 subjek memberikan hasil uji dengan alat baru negative. Berapakah NPN alat diagnostiik baru tsb?</p>				
			Gold standar	
indek		Positif	Negative	
	positif	75	35	110
	Negative	25	65	90
		100	100	200
NPN	=65/90x100%=72%			

Besarnya NPP juga dipengaruhi prevalensi penyakit pada populasi studi selain sensitifitas dan spesifisitas. Hanya saja arah hubungannya berbeda, dimana semakin tinggi prevalensi penyakit di populasi maka NPN akan semakin kecil.

6. LR+, adalah perbandingan antara true positif (sensitivitas) dengan false positif (1 - spesifisitas) dan dinyatakan dengan rumus sebagai berikut:

$LR+ = \frac{\text{Sensitifitas}}{(1 - \text{Spesifisitas})}$		LR+ digunakan untuk menilai kemampuan suatu test untuk mendeteksi adanya penyakit, semakin tinggi nilai LR+ suatu test maka semakin baik kemampuan test tersebut.		
Contoh. Kasus: Alat uji baru untuk diagnosis kanker payudara diujikan pada 200 subjek. Hasil pengujian dari 100 penderita menunjukkan bahwa 75 subjek dengan hasil uji alat baru positif. Dari 100 bukan penderita hasil pengujian menunjukkan 65 subjek memberikan hasil uji dengan alat baru negative. Berapakah LR+ alat diagnostiik baru tsb?				
			Gold standar	
indek		Positif	Negative	
	positif	75	35	110
	Negative	25	65	90
		100	100	200
LR+	=75%/(1-65%)=1.86			

Penilaian kemampuan test menggunakan LR+ lebih disukai karena lebih stabil dan nilai tertingginya tidak dibatasi oleh proporsi 100% seperti sensitifitas dan spesifisitas.

7. LR-, adalah perbandingan antara false negatif (1 – sensitifitas) dengan true negatif (spesifisitas) dan dinyatakan dengan rumus sebagai berikut:

$LR- = \frac{(1 - \text{Sensitifitas})}{\text{Spesifisitas}}$		Seperti halnya LR+, LR- juga digunakan untuk menilai kemampuan suatu test untuk mendeteksi adanya penyakit tetapi dengan perbedaan cara interpretasi dimana semakin rendah nilai LR- suatu test maka semakin baik kemampuan test tersebut.		
Contoh. Kasus: Alat uji baru untuk diagnosis kanker payudara diujikan pada 200 subjek. Hasil pengujian dari 100 penderita menunjukkan bahwa 75 subjek dengan hasil uji alat baru positif. Dari 100 bukan penderita hasil pengujian menunjukkan 65 subjek memberikan hasil uji dengan alat baru negative. Berapakah LR- alat diagnostiik baru tsb?				
			Gold standar	
indek		Positif	Negative	
	positif	75	35	110
	Negative	25	65	90
		100	100	200
LR-	=25%/65%=38.5%			

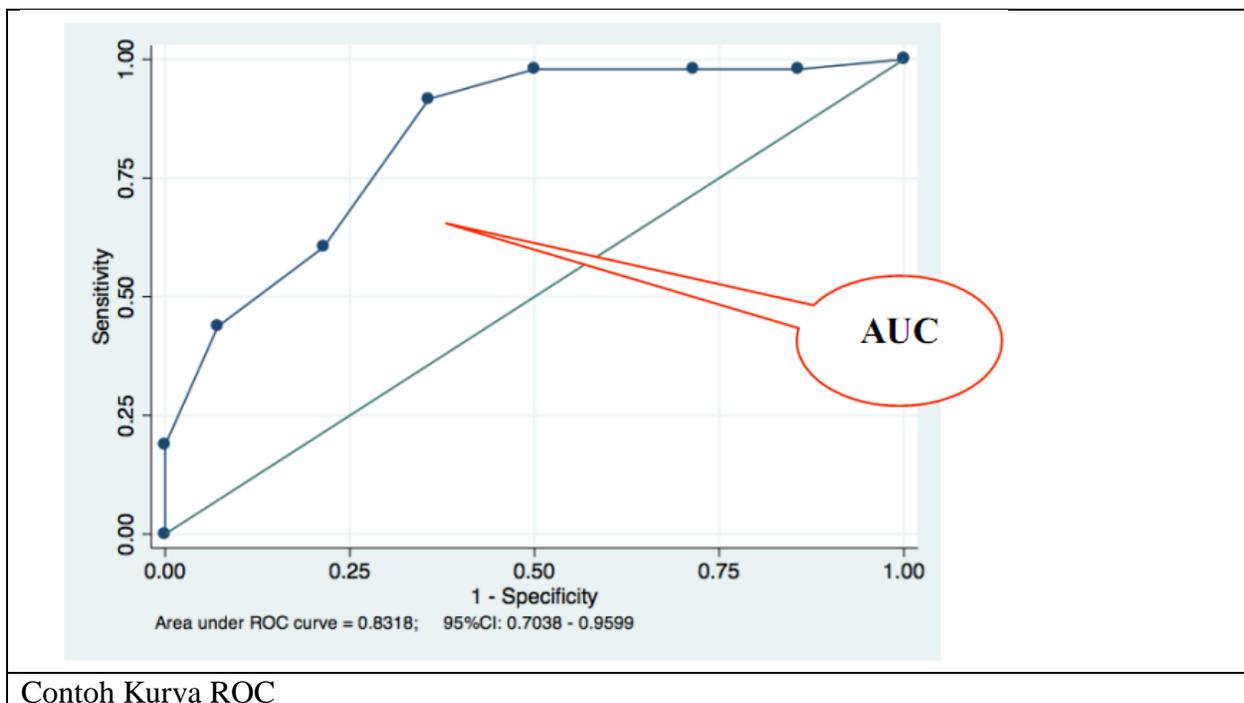
Penilaian kemampuan test menggunakan LR- juga lebih stabil dan nilai terendahnya tidak terbatas.

C. Analisis Receiver operating characteristic (ROC), penentuan titik potong dan membandingkan kemampuan 2 test atau lebih berskala kontinyu.

Analisis yang digunakan untuk menilai kemampuan test dengan hasil berskala kontinyu adalah receiver operating characteristic (ROC) analysis. Berdasarkan hasil analisis tersebut kemudian ditentukan titik potong (cut of point) yang dipakai untuk menyatakan hasil test positif dan negatif.

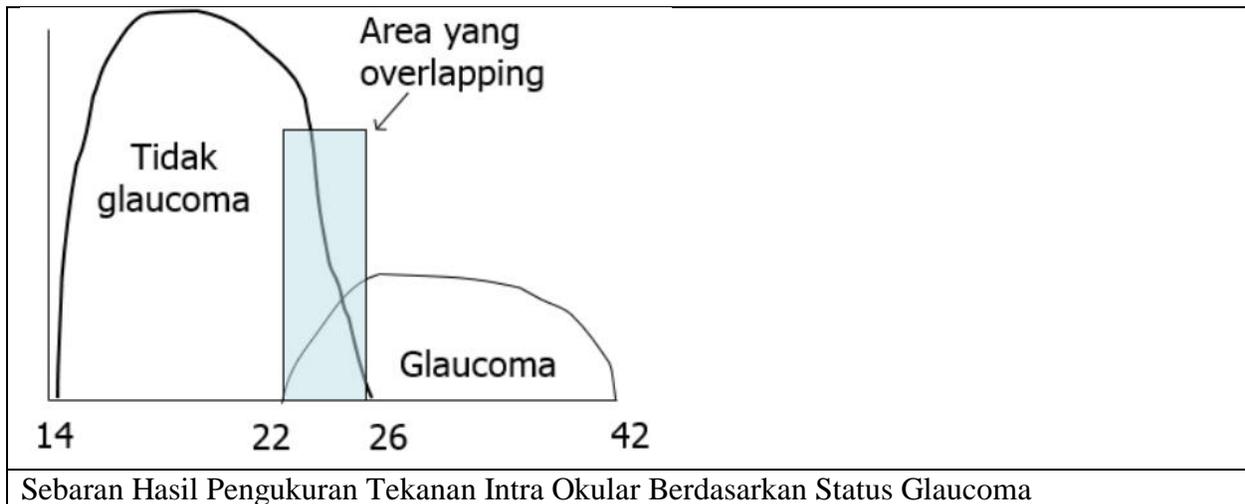
C.1. Definisi dan ukuran yang dinilai dalam analisis ROC

Analisis ROC adalah analisis yang digunakan untuk menilai kemampuan suatu test diagnostik yang hasil pengukurannya berskala kontinyu untuk mendeteksi adanya suatu penyakit menggunakan kurva yang disebut kurva ROC. Kurva ROC adalah suatu kurva yang terbentuk dari titik koordinat antara sensitivitas yang berada di sumbu Y dan 1-spesifisitas yang berada di sumbu X. Setiap titik koordinat mewakili sensitivitas dan 1-spesifisitas yang dihasilkan oleh tiap nilai hasil pengukuran test diagnostik jika digunakan sebagai titik potong. Penilaian terhadap kemampuan suatu test dilakukan dengan menggunakan luas area under the curve (AUC). AUC meliputi keseluruhan area di bawah kurva yang terbentuk dari semua koordinat sensitivitas dan 1-spesifisitas. Nilai AUC berkisar dari 0 – 1, semakin luas AUC maka semakin baik kemampuan suatu test untuk mendeteksi suatu penyakit. Kemampuan suatu test dinyatakan baik jika $AUC \geq 0,7$. Contoh gambar kurva ROC:

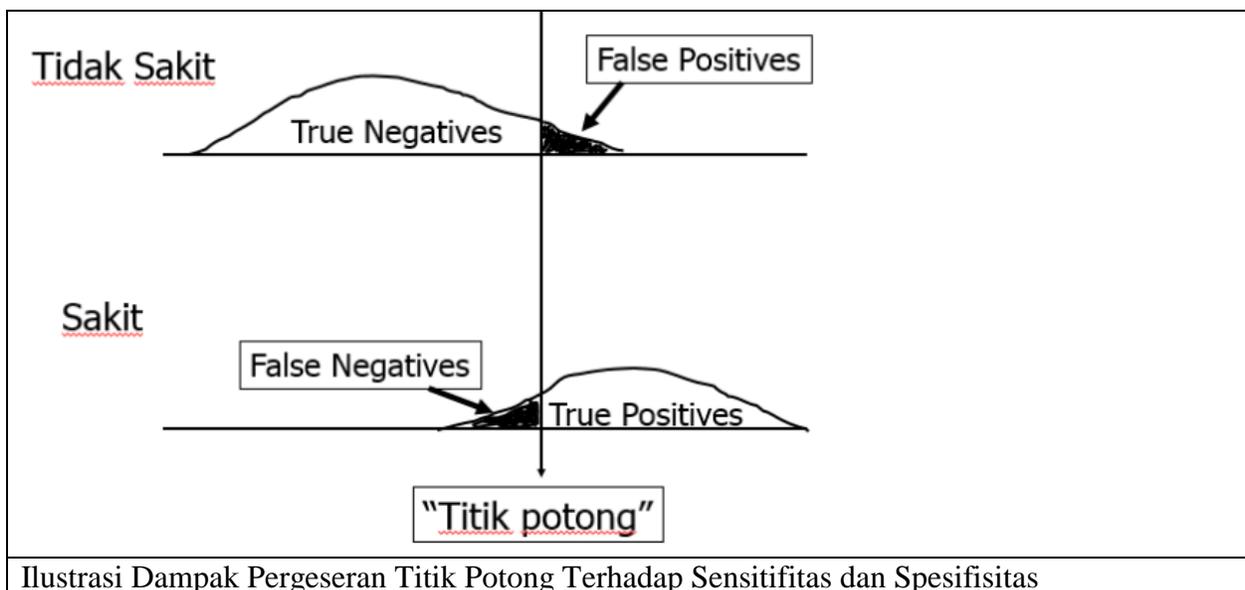


C.2. Penentuan titik potong

Selain untuk menilai kemampuan suatu test, analisis ROC juga digunakan untuk menentukan titik potong (cut of point) suatu hasil test berskala kontinyu untuk dikategorikan menjadi positif dan negatif. Penentuan titik potong merupakan bagian yang sangat penting untuk penelitian uji diagnostik dan screening karena akan menentukan nilai sensitifitas dan spesifisitas yang dihasilkan. Konsep penentuan titik potong dapat dijelaskan melalui gambar berikut ini:



Berdasarkan Gambar 3 terlihat bahwa ada area yang overlapping antara sebaran hasil pengukuran tekanan intra okular (TIO) antara orang-orang yang glaukoma dengan yang tidak glaukoma. Hal ini memerlukan kecermatan peneliti dalam menentukan titik potong karena pergeseran titik potong baik ke kanan maupun ke kiri akan berakibat pada sensitifitas dan spesifisitas test tersebut. Ilustrasi dampak pergeseran titik potong terhadap nilai sensitifitas dan spesifisitas dapat dijelaskan melalui gambar berikut ini:



Berdasarkan Gambar 4, maka dapat dijelaskan bahwa pergeseran titik potong ke kiri (ke nilai yang lebih kecil) akan mengakibatkan peningkatan jumlah false positive tetapi disisi lain terjadi penurunan jumlah false negatif. Hal ini akan menyebabkan sensitifitas menjadi lebih tinggi tetapi spesifisitas menjadi lebih rendah. Berbeda jika titik potong digeser ke kanan (ke nilai yang lebih besar) maka akan mengakibatkan penurunan jumlah false positive tetapi di sisi lain terjadi peningkatan jumlah false negatif. Hal ini akan menyebabkan sensitifitas menjadi lebih rendah tetapi spesifisitas menjadi lebih tinggi. Pada hasil analisis ROC akan diberikan perhitungan sensitifitas, spesifisitas, correctly classified (akurasi), LR+ dan LR- sehingga memudahkan peneliti untuk memilih titik potong terbaik. Contoh hasil analisis ROC untuk menentukan titik potong sebagai berikut.

Detailed report of sensitivity and specificity					
Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(≥ 5)	100.00%	0.00%	77.42%	1.0000	
(≥ 6)	97.92%	14.29%	79.03%	1.1424	0.1458
(≥ 7)	97.92%	28.57%	82.26%	1.3708	0.0729
(≥ 8)	97.92%	50.00%	87.10%	1.9583	0.0417
(≥ 9)	91.67%	64.29%	85.48%	2.5667	0.1296
(≥ 10)	60.42%	78.57%	64.52%	2.8194	0.5038
(≥ 11)	43.75%	92.86%	54.84%	6.1250	0.6058
(≥ 12)	18.75%	100.00%	37.10%		0.8125
(> 12)	0.00%	100.00%	22.58%		1.0000

Contoh Hasil Analisis ROC dalam Menentukan Titik Potong

Ada 3 hal yang penting dipertimbangkan dalam menentukan titik potong, yaitu nilai sensitifitas dan spesifisitas yang dihasilkan, nilai correctly classified dan ratio LR+/LR- serta yang ketiga adalah tujuan penggunaan uji diagnostik tersebut. Pada contoh diatas, dilihat dari nilai sensitifitas dan spesifisitas yang dihasilkan tiap titik potong (cutpoint) maka ada 2 titik potong yang bisa digunakan untuk menyatakan positif, yaitu ≥ 8 atau ≥ 9 . Selanjutnya jika mempertimbangkan ingin dipilih titik potong dengan nilai correctly classified tertinggi dan ratio LR+/LR- tertinggi maka ≥ 8 akan menjadi pilihan. Tetapi jika mempertimbangkan tujuan supaya hasil diagnosis lebih efektif dengan kata lain supaya menghasilkan sedikit positif palsu maka titik potong ≥ 9 menjadi pilihan.

D. uji skrining kombinasi

Uji skrining kombinasi adalah uji skrining yang menggunakan lebih dari satu test (multiple). Ada 2 cara penggunaan uji skrining kombinasi, pertama secara bertahap atau serial (two stage screening) dan yang kedua adalah secara simultan atau paralel (simultaneous screening). Masing-masing cara uji skrining kombinasi ini memiliki kelebihan dan kekurangan serta masing-masing juga akan berdampak terhadap hasil perhitungan net sensitifitas dan net spesifisitas. Untuk itu penggunaannya disesuaikan dengan kebutuhan atau tujuan program skrining. Bila ingin mendapatkan uji skrining multiple yang menghasilkan sensitifitas lebih tinggi maka dilakukan secara simultan atau paralel sedangkan bila ingin spesifisitas lebih tinggi maka dilakukan secara bertahap atau serial.

D.1. Konsep Uji Skrining Kombinasi (Multiple)

Uji skrining kombinasi adalah uji skrining yang menggunakan lebih dari satu test (multiple) yang dilakukan dengan tujuan tertentu pada program skrining. Ada 2 cara dalam melakukan kombinasi beberapa test skrining, pertama secara bertahap atau serial (two stage screening) dan yang kedua adalah secara simultan atau paralel (simultaneous screening). 1. Uji Skrining secara bertahap (serial) Uji Skrining secara bertahap (serial) adalah menggunakan lebih dari satu test secara bertahap dimana untuk menyatakan seseorang positif berdasarkan hasil positif dari semua test yang digunakan. Bila hanya salah satu test menyatakan positif maka masih dinyatakan negatif. Penggunaan kombinasi dengan cara ini untuk lebih memastikan orang-orang yang dinyatakan positif dengan kata lain untuk mengurangi jumlah false positive. Dengan berkurangnya jumlah false positive maka spesifisitas akan meningkat. Tetapi disisi lain false negative akan meningkat sehingga sensitifitas akan menurun.

1.Paralel

Uji Skrining kombinasi secara simultan (paralel) Uji Skrining secara simultan (paralel) adalah menggunakan lebih dari satu test secara paralel dimana untuk menyatakan seseorang positif berdasarkan salah satu hasil positif dari beberapa test yang digunakan. Sedangkan hasil test negatif berdasarkan hasil test negatif semua test yang digunakan. Penggunaan kombinasi dengan cara ini untuk mendapatkan lebih banyak orang yang dinyatakan positif dengan kata lain untuk mengurangi jumlah false negative. Dengan berkurangnya jumlah false negative. maka sensitifitas akan meningkat. Tetapi disisi lain false positive akan meningkat sehingga spesifisitas akan menurun. Kombinasi secara simultan (paralel) dapat digambarkan melalui bagan berikut ini.

Daftar Pustaka

1. Leon Gordis, Epidemiology, Fifth Edition, Elsevier Saunders, 2014, Canada.
2. Raymond S Greenberg, Stephen R Daniels, W. Dana Flanders, John William Eley and John R. Boring, Medical Epidemiology, Third Edition, Lange Medical Book, 2001, New York.
3. Bland, J. M., and D. G. Altman. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet I:307-310.
4. M. Sopiudin Dahlan, Penelitian Diagnostik: Dasar-dasar Teoritis dan Aplikasi dengan Program SPSS dan Stata, Salemba Medika, 2009, Jakarta.

BAGIAN III

EVIDENCE BASED DAN KAJIAN KRITIS JURNAL UJI DIANOSIS

A.PENDAHULUAN

Tahapan evidence based untuk jurnal uji diagnosis sebagaimana pada uji kemanjuran, yaitu ada 5 tahap. Diawali dengan menyusun rumusan masalah klinik (PICO), searching, kajian kritis, penerapan dan diakhiri dengan evaluasi dan tindak lanjut.

B.Praktek EBM pada uji diagnosis

1.Menyusun rumusan masalah klinis dan strategi searching pada Uji diagnosis

Bagaimana menyusun PICO pada uji diagnosis

Pada prinsipnya penyusunan rumusan masalah klinis pada uji diagnosis sama dengan pada uji kemanjuran.

Problem	Intervention	comparison	outcome
Disebutkan karakteristik klinis/diagnostik	Dimasukkan alat diagnostic baru/indek	Dimasukkan alat diagnostic baku emas	Keluaran klinis berupa sensitivitas, spesifisitas, akurasi, NPP, NPN, LR+, LR-
Contoh			
Strok iskemik	Clinical Kriteria	Gold standart	sensitivity

2.Alat atau tujuan pencarian pustaka uji diagnostik

Searching jurnal uji diagnostic sama dengan uji kemanjuran, dilakukan di www.pubmed.com. Atau www.google scholar dll.

3.Critical appraisal/kajian kritis jurnal uji diagnostik

Melakukan kajian kritis jurnal atau artikel yang telah diperoleh untuk menentukan (i) validitas informasi, (ii) tingkat kepentingan dan (iii) tingkat kebermanfaatan pustaka yang diperoleh. Pada dasarnya jurnal yang dipilih adalah jurnal dengan validitas terbaik terbaru (memiliki level of evidence tertinggi).

3.1.Validitas dan level of evidence pada uji diagnostik

Apakah susunan level of evidence jurnal uji diagnostic sama dengan jurnal uji kemanjuran? Jawabannya adalah "TIDAK".

Susunan peringkat evidence pada uji diagnostic adalah sebagai berikut:

No	Level of evidence	Keterangan/kriteria
1	1	Sistematik review dari original artikel dengan design terbaik (design kokurent dengan gold standard, blinding dan independent)

2	II	Original artikel uji diagnostic dengan desain cross sectional, menggunakan gold standart, dilakukan secara random, blinding dan independent. diantara subjek yang ditentukan secara konsekutif berdasarkan presentasi klinik.
3	III-1	Sebuah studi tentang tes diagnostik dengan: perbandingan independen dan blinding dengan standar referensi yang valid, di antara orang yang tidak berurutan dengan presentasi klinis yang ditentukan
4	III-2	Perbandingan dengan gold standard tetapi tidak memenuhi kriteria yang diperlukan untuk bukti Level II dan III-1
5	IV	Diagnostic case-control study ⁶
6	V	Uji diagnostic tanpa gold standart

Menentukan level of evidence pada dasarnya adalah menentukan tingkat validitas internal dari jurnal tsb. Pada contoh kasus “A New diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy” level berapakah sebagai evidence uji diagnostic?

A New Diagnostic Test for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Background
The diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) can be challenging because the clinical presentation is highly variable and genetic penetrance is often low.

Methods
To determine whether a change in the distribution of desmosomal proteins can be used as a sensitive and specific diagnostic test for ARVC, we performed immunohistochemical analysis of human myocardial samples.

Results
We first tested myocardium from 11 subjects with ARVC; of these samples, 8 had desmosomal gene mutations. We also tested myocardium obtained at autopsy from 10 subjects with no clinical or pathological evidence of heart disease as control samples. All ARVC samples but no control samples showed a marked reduction in immunoreactive signal levels for plakoglobin (also known as γ -catenin), a protein that links adhesion molecules at the intercalated disk to the cytoskeleton. Other desmosomal proteins showed variable changes, but signal levels for the nondesmosomal adhesion molecule N-cadherin were normal in all subjects with ARVC. To determine whether a diminished plakoglobin signal level was specific for ARVC, we analyzed myocardium from 15 subjects with hypertrophic, dilated, or ischemic cardiomyopathies. In every sample, levels of N-cadherin and plakoglobin signals at junctions were indistinguishable from those in control samples. Finally, we performed blinded immunohistochemical analysis of heart-biopsy samples from the Johns Hopkins ARVC registry. We made the correct diagnosis in 10 of 11 subjects with definite ARVC on the basis of clinical criteria and correctly ruled out ARVC in 10 of 11 subjects without ARVC, for a sensitivity of 91%, a specificity of 82%, a positive predictive value of 83%, and a negative predictive value of 90%. The plakoglobin signal level was reduced diffusely in ARVC samples, including those obtained in the left ventricle and the interventricular septum.

Conclusions

Routine immunohistochemical analysis of a conventional endomyocardial-biopsy sample appears to be a highly sensitive and specific diagnostic test for ARVC.

Pada kajian kritis dikenal dengan 2 jenis validitas yaitu validitas internal dan validitas eksternal. Validitas internal adalah validitas informasi yang dihasilkan dari penelitian dengan desain, penelitian yang tepat sehingga pemeriksaan dilakukan secara objektif, blind dan independent pada subjek yang sesuai. Persyaratan pengujian parameter outcome pada uji diagnostic adalah :

- (i). Rekrutmen subjek dilakukan secara random pada semua spectrum penyakit.
- (ii) Pengukuran parameter outcome dilakukan secara berurutan, blinding dan independent pada semua subjek uji secara objektif.
- (iii). Sebagai standart adalah alat diagnosis gold standart sesuai dengan masalah kliniknya.

3.2. Mengetahui effect size atau tingkat kepentingan dari parameter outcome clinic/ keluaran klinis.

Data parameter keluaran klinis uji diagnostic (UD) dapat dinyatakan dengan dua cara yaitu skala nominal dan skala ratio. Parameter keluaran klinis UD yang diukur dengan skala nominal maka dapat dinyatakan sebagai sensitifitas, spesifisitas, PPV, NPV, LR+, dan LR-. Parameter keluaran klinis UD yang diukur dengan skala ratio maka dapat dinyatakan dengan area under curve (AUC) dari grafik receiver operating characteristic (ROC). Ukuran efek atau tingkat kepentingan dinyatakan sebagai sensitifitas, spesifisitas, akurasi, PPV, NPV, rasio kemungkinan positif (RKP)/LR+ dan rasio kemungkinan negative (RKN)/LR-. Nilai sensitifitas, spesifisitas, akurasi, PPV dan NPV > 80 % dinyatakan sebagai effect size yang baik atau penting.

3.3. Menilai Kebermanfaatan jurnal uji diagnostik

Menilai kebermanfaatan suatu informasi yang disajikan dari suatu jurnal pada dasarnya adalah melakukan generalisasi hasil penelitian atau menilai validitas eksternal. Komponen penentu validitas eksternal adalah kesesuaian sampel/subjek dengan populasi/problem. Besar sampel dan cara sampling dan rincian prosedur uji berperan dalam menentukan validitas eksternal.

4. Implementasi evidence dan evaluasi (langkah 5) pada praktek klinik

Apoteker perlu mencocokkan antara karakteristik problem dan rincian prosedur pengujian agar dapat dilakukan pengulangan pengukuran. Jika hasil pengukuran ulang menunjukkan hasil positif maka dinyatakan selesai...

Contoh kasus 2 pada bagian pengantar

Sewaktu jaga apotek, datang seorang konsumen, membutuhkan alat pengukur tekanan darah, sang konsumen bertanya manakah yang lebih akurat tensimeter digital ataukah tensimeter pegas.. Apakah yang akan Saudara lakukan?

Jawab.

Menerapkan evidence based pharmaceutical care dengan tahapan sbb:

1. Merumuskan masalah klinik dengan struktu PICO
2. Mencari jurnal yang sesuai
3. Melakukan kajian kritis

4. Menerapkan hasil
5. Mengevaluasi dan follow up

Dengan rincian langkah sebagai berikut

No	Tahapan/langkah	keterangan
1	Merumuskan permasalahan klinis (PICO)	P.=gangguan tekanan darah (hypertension/hypotension) I = digital blood pressure/tensimeter C =blood pressure mercury O=accuracy
2	Searching	Kata kunci: blood pressure, digital tensimeter Alamat: pubmed
3	Kajian kritis	1.Validitas ? level berapa? 2.Tingkat kepentingan /effect size bagaimana? Berapa sensitivits, spesifisitas?, PPV?, NPV?, RKP? RKN? DII 3.Apakah prosedur pengujian ditulis dengan detail sehingga bias dilakukan pengulangan?
4 dan 5	Implementasi evidence dan evaluasi	
6	Follow up-tindak lanjut	

C. Panduan Kajian kritis karya ilmiah Uji diagnostic (*Critical Appraisal Sheet*)

Kajian kritis memiliki 3 tujuan yaitu

1. mengetahui validitas
2. Mengetahui tingkat kepentingan atau effect size
3. Mengetahui kebermanfaatan

1.Kajian akurasi penelitian diagnostik: apakah hasil penelitian valid?

Apakah subjek penelitian mewakili spectrum pasien dari alat diagnostic ?	
Apakah yang terbaik?	Dimana informasi didapatkan?
Idealnya test diagnostic dilakukan pada seluruh spectrum atau derajat sakit pasien baik sakit ringan, berat , awal dan akhir . Kondisi terbaik juga adalah subjek dipilih secara random sehingga terbebas dari bias seleksi	Data tentang jenis subjek dan metode seleksi subjek biasanya disajikan pada bagian metode. Metode seharusnya juga menyajikan data asal subjek dan kesesuaiannya dengan penggunaan alat yg diuji
Paper ini: Ya <input type="checkbox"/> tidak <input type="checkbox"/> tak jelas <input type="checkbox"/> komentar:	
Apakah hasil uji referensi sebagai standart (baku emas) sesuai dengan hasil uji alat diagnosis baru (indeks tes)?	
Apakah yang terbaik?	Dimana informasi tentang hal itu didapatkan?
Idealnya index dan reference dilakukan pada semua pasien (subjek) yang diuji.	Pada bagian Methods seharusnya mengindikasikan apakah referens standar

<p>Pada kondisi khusus dimana referens standar bersifat invasive atau mahal “there may be reservations about subjecting patients with a negative index test result (and thus a low probability of disease) to the reference standard. Suatu referens standar alternative perlu dilakukan suatu follow-up pada waktu sesuai kebutuhan apabila hasil test index negatif.</p>	<p>diberlakukan pada semua pasien ataukah tidak. Apabila referens standar tidak diberlakukan pada semua pasien ataukah ada referens standar alternative yang digunakan apabila hasil uji index test atau alat baru negatif.</p>
<p>Jurnal ini: Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> tidak jelas <input type="checkbox"/> Komentar: :</p>	
<p>Apakah perbandingan antara indek (alat baru) dengan referens (standar/baku emas) secara independent dan blinding ?</p>	
<p>Apakah terbaik?</p>	<p>Dimana ditemukan informasi tersebut?</p>
<p>Dua aspek pokok yang harus dicermati adalah (1) Ketepatan referns sebagai baku emas, bila memungkinkan digunakan lebih dari satu referens sebagai gold standar ; (2). Uji terhadap indek dan referens (baku emas) dilakukan pada pasien yang independen dan diblinding.</p>	<p>Di bagian metode seharusnya menjelaskan tentang penggunaan referens sebagai standar, apabila tidak ditemukan maka perlu dicari informasi tentang referen dari pustaka yang lain.dibagian metode seharusnya juga menyajikan informasi tentang bagaimana pelaksanaan pengujian kedua alat tersebut yaitu apakah independen dan apakah blinding pelksanaan ujinya sehingga hasilnya tidak saling mempengaruhi..</p>
<p>Jurnal ini Ya <input type="checkbox"/> tidak <input type="checkbox"/> Tak jelas <input type="checkbox"/> Komentar:</p>	

2. Apakah hasil yang disajikan?

Apakah disajikan karakteristik test?

Dua hasil utama yang dilaporkan pada uji diagnostic yaitu (1) akurasi, yang direfleksikan dengan data sensitifitas dan spesifisitas dan (2) bagaimana pelaksanaan pengujian di populasi (bagaimana post-test probability) yang direfleksikan dengan parameter predictive values yaitu negative dan positive predictive value.

Sebagai contoh, pada 1000 geriatri yang diduga dementia dilakukan uji dengan alat uji baru sebagai idek dan alat uji lama sebagai referensi (standar/baku emas). TPrevalensi dimensia pada populasi ini sebesar 25%. 240 orang positive dengan kedua alat uji (indeks dan referens) dan 600 orang negative dengan kedua alat test. Langkah I buatlah tabel 2 x 2. Prevalensi dementia 25%, ini berarti angka pada ujung lajur kiri (positif sakit dimensia total) adalah 25% dari 1000: 250, berarti sisany sebanyak 750 orang tidak sakit dimensia. Pasien yang test positif dan negative diketahui sebagaimana terlihat pada tabel.

Reference/ Standard

		+ve	-ve	
Index test	+ve	240		
	-ve		600	
		250	750	1000

Dengan perhitungan sederhana maka table dapat dilengkapi sbb:

Reference /Standard

		+ve	-ve	
Index test	+ve	240	150	390
	-ve	10	600	610
		250	750	1000

Siap dilakukan perhitungan.

Apakah parameter yang diukur?	Apakah arti dari parameter-parameter yang diukur tersebut?
<p>Sensitivity (Sn) = proporsi populasi yang sakit dengan hasil uji/index test positive. Pada contoh, $Sn = 240/250 = 0.96$</p>	<p>Sensitifitas bercerita tentang bagaimana tingkat kepekaan alat baru yang di uji / index test tersebut dalam mengidentifikasi penderita dengan kondisi sakit dengan hasil periksa +. Suatu alat uji yang sensitive tidak akan membiarkan banyak pasien yang tidak terdeteksi kondisi sakitnya. Pada contoh diketahui ada 10 orang (4%) dengan dimensia gagal dideteksi dengan alat uji baru yag berarti ada 4% populasi false nagatif. Hal ini menunjukkan bahwa index test bagus karena 96% penderita berhasil dideteksi sakitnya dengan hasil periksa +.</p>
<p>Specificity (Sp) = Proporsi masyarakat yang sehat (tanpa kondisi sakit) dengan hasil index test negative. Pada contoh, $Sp = 600/750 = 0.80$</p>	<p>Spesifisitas berbicara tentang bagaimana uji/index test. Suatu alat uji yang berspesifisitas tinggi tidak akan salah dalam mendeteksi pasien yang memiliki kondisi tersebut. Ada 150 masyarakat (20%) tanpa dmensia diidentifikasi secara salah sebagai dimensia</p>

Daftar Pustaka

1. Leon Gordis, Epidemiology, Fifth Edition, Elsevier Saunders, 2014, Canada.
2. Raymond S Greenberg, Stephen R Daniels, W. Dana Flanders, John William Eley and John R. Boring, Medical Epidemiology, Third Edition, Lange Medical Book, 2001, New York.
3. Bland, J. M., and D. G. Altman. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet I:307-310.
4. M. Sopiudin Dahlan, Penelitian Diagnostik: Dasar-dasar Teoritis dan Aplikasi dengan Program SPSS dan Stata, Salemba Medika, 2009, Jakarta.

BAGIAN IV
LEMBAR KERJA UJI DIAGNOSIS

KAJIAN KRITIS KARYA ILMIAH UJI DIAGNOSIS
DAN APLIKASINYA DALAM BIDANG FARMASI

NAMA

NIM

KELOMPOK

PUSAT INFORMASI DAN KAJIAN OBAT

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN

2020

1. Pre Test

Tanggal :

Jam :

Kerjakanlah minitest pada lembar dibawah ini :

2.Latihan V

A. Kasus

1. Anda sebagai farmasis di apotek ditanya oleh konsumen Anda manakah alat pemeriksaan yang lebih baik untuk mengontrol perkembangan penyakit DM apakah kadar gula darah atau HbA1C? apakah yang akan Saudara lakukan untuk menjawab pertanyaan ini ?

2. Sebagai farmasis di RS Anda harus dapat menentukan pilihan alat diagnosis yang akurat, cepat dan murah. Pada kasus demam berdarah, diagnosis sering terlambat sehingga penanganannya juga sering terlambata atau malah tidak sempat tertangani dengan benar, ujung-ujungnya meningkatkan angka kematian akibat DB. Ketika rapat pimpinan RS, bagian Lab minta saran alat diagnosis apakah yang harus digunakan untuk menegakkan diagnosis dini demam berdarah. Sebagai apoteker apakah yang akan Saudara lakukan membantu permasalahan tersebut?

3. Tn. Hernadi, umur 41 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. Hendardi Datang ke apotek bertanya kira-kira pemeriksaan apa yang harus dilakukan untuk memastikan sakit dadanya tersebut?. Apakah yang akan Saudara lakukan untuk menjawab pertanyaan Tn. Hendardi tersebut?

4. Bu Ana, 35 tahun datang ke apotek ingin informasi tentang pemeriksaan dini kanker cervix. Berdasarkan informasi terdapat banyak metode atau alat diagnostic untuk menjaring kemungkinan adanya ca cervix dini, hanya saja semuanya serba tidak ada kepastian, sehingga Beliau memutuskan datang ke apotek agar mendapatkan penjelasan tentang hal itu. Apakah yang akan Saudara lakukan?

B. Tugas

1. Lakukan searching sesuai kaidah EBM dan lakukanlah penilaian terhadap pustaka obat yang sudah saudara dapatkan tersebut.
2. Untuk kasus 1,2 ,3 dan 4 lakukan searching bahan pustaka tentang uji diagnostik (minimal 2 judul artikel) dan lakukanlah pengkajian terhadap pustaka yang sudah Anda dapatkan itu dan tulislah hasil pengkajian tersebut pada lembar laporan yang sudah tersedia.

C. PRESENTASI HASIL & AKKI UJI DIAGNOSIS

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 UJI DIAGNOSIS

1.Judul:.....

.....

2.Pengarang:.....

.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah subjek penelitian mewakili spectrum pasien dari alat diagnostic ?
	Apakah hasil uji referensi sebagai standart (baku emas) sesuai dengan hasil uji alat diagnosis baru (indeks tes)?
	Apakah perbandingan antara indek (alat baru) dengan referens (standar/baku emas) dilakukan secara independent dan blinding ?
Tingkat kepentingan: Apakah parameter hasil penelitian yang disajikan penting?	<p>Bagaimana atau Seberapa akurasi hasil uji index test? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi:</p> <p>Sensitifitas:</p> <p>Spesifisitas:</p> <p>Positive predictive value:</p> <p>Negative predictive value:</p>

apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan?
(External Validity/Applicability)

Apakah metode untuk pelaksanaan test digambarkan dengan cukup detail sehingga memungkinkan untuk dilakukan replikasi?

KESIMPULAN:

.....

.....

.....

c.Laporan UJI DIAGNOSIS

1.Judul:.....

.....

2.Pengarang:.....

.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah subjek penelitian mewakili spectrum pasien dari alat diagnostic ?
	Apakah hasil uji referensi sebagai standart (baku emas) sesuai dengan hasil uji alat diagnosis baru (indeks tes)?
	Apakah perbandingan antara indek (alat baru) dengan referens (standar/baku emas) dilakukan secara independent dan blinding ?
Tingkat kepentingan: Apakah parameter hasil penelitian yang disajikan penting?	Bagaimana atau Seberapa akurasi hasil uji index test? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi: Sensitifitas: Spesifisitas: Positive predictive value: Negative predictive value:

apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan?
(External Validity/Applicability)

Apakah metode untuk pelaksanaan test digambarkan dengan cukup detail sehingga memungkinkan untuk dilakukan replikasi?

KESIMPULAN:

.....

.....

.....

c.Laporan UJI DIAGNOSIS

- 1.Judul:.....
.....
2.Pengarang:.....
.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah subjek penelitian mewakili spectrum pasien dari alat diagnostic ?
	Apakah hasil uji referensi sebagai standart (baku emas) sesuai dengan hasil uji alat diagnosis baru (indeks tes)?
	Apakah perbandingan antara indek (alat baru) dengan referens (standar/baku emas) dilakukan secara independent dan blinding ?
Tingkat kepentingan: Apakah parameter hasil penelitian yang disajikan penting?	Bagaimana atau Seberapa akurasi hasil uji index test? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi: Sensitifitas: Spesifisitas: Positive predictive value: Negative predictive value:

apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan?
(External Validity/Applicability)

Apakah metode untuk pelaksanaan test digambarkan dengan cukup detail sehingga memungkinkan untuk dilakukan replikasi?

KESIMPULAN:

.....

.....

.....

c.Laporan UJI DIAGNOSIS

- 1.Judul:.....

 2.Pengarang:.....

Tabel Pedoman telaah jurnal

Tujuan	Pertanyaan penuntun dan hasil telaah
Validitas interna: Apakah informasi benar	Apakah subjek penelitian mewakili spectrum pasien dari alat diagnostic ?
	Apakah uji referensi standart (baku emas) sesuai dengan hasil uji alat diagnosis baru (indeks tes)?
	Apakah perbandingan antara indek (alat baru) dengan referens (standar/baku emas) dilakukan secara independent dan blinding ?
Tingkat kepentingan: Apakah parameter hasil penelitian yang disajikan penting?	Bagaimana atau Seberapa akurasi hasil uji index test? :untuk outcome berupa data nominal di lakukan perhitungan parameter outcome meliputi: Sensitifitas: Spesifisitas: Positive predictive value: Negative predictive value:

apakah hasil penelitian yang disajikan dalam jurnal ini dapat membantu menyelesaikan permasalahan yang akan dipecahkan?
(External Validity/Applicability)

Apakah metode untuk pelaksanaan test digambarkan dengan cukup detail sehingga memungkinkan untuk dilakukan replikasi?

KESIMPULAN:

.....

.....

.....

LEMBAR POST TEST III

Tanggal :

Jam :