

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO
BANDUNG**

Sari Kepustakaan : *How to Design A Randomized Clinical Trial in
Ophthalmology*

Penyaji : Dimitra Novalita Tendra Nababan

Pembimbing : Dr. Rova Virgana, dr., SpM(K)

Telah Diperiksa dan Disetujui oleh
Pembimbing

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rova Virgana', written in a cursive style.

Dr. Rova Virgana, dr., SpM(K)

Senin, 16 Oktober 2023

Pukul 07.30 WIB

I. Pendahuluan

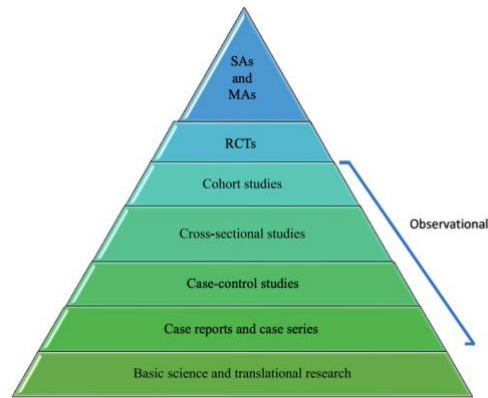
Ilmu kedokteran membutuhkan penelitian untuk memperoleh pengetahuan berupa informasi atau fakta baru, sehingga penyusunan teori, konsep, atau metodologi yang baru dapat dilakukan. Penelitian dapat membantu menjawab pertanyaan klinis seperti manfaat dari suatu tes diagnostik atau manfaat, risiko, dan hasil yang diharapkan dari pengobatan medikamentosa dan tindakan medis. Pertanyaan penelitian klinis dapat dijawab dengan berbagai desain penelitian seiring berkembangnya kedokteran berbasis bukti (*evidence-based medicine*).¹⁻³

Desain penelitian adalah kerangka penelitian yang digunakan untuk mengumpulkan dan menganalisis data sehingga dapat menuntun peneliti untuk memperoleh jawaban terhadap pertanyaan penelitian tertentu. Jenis desain penelitian yang digunakan untuk menjawab pertanyaan penelitian tertentu ditentukan oleh sifat pertanyaan, tujuan penelitian, dan ketersediaan sumber daya. Desain suatu penelitian dapat memengaruhi validitas hasil penelitian, oleh karena itu penting untuk memahami berbagai jenis desain penelitian beserta kelebihan dan keterbatasannya.^{1,4,5}

Penelitian dalam bidang kedokteran secara garis besar dapat dibagi menjadi dua, yaitu penelitian yang bersifat observasional dan intervensional. Pembagian ini didasari oleh ada tidaknya intervensi yang diberikan oleh peneliti. Penelitian observasional dapat dibedakan lebih lanjut menjadi penelitian deskriptif dan analitik.²⁻⁴

Penelitian intervensional, atau dapat juga disebut penelitian eksperimental, merupakan sebuah desain penelitian yang digunakan untuk mencari hubungan sebab - akibat. Peneliti secara aktif melakukan intervensi pada sebagian atau seluruh anggota dari kelompok partisipan dalam studi intervensional. Intervensi ini dapat berupa pengobatan medikamentosa maupun tindakan medis. *Randomized Clinical Trial* (RCT) merupakan salah satu jenis penelitian intervensional yang berada di posisi teratas hierarki piramida desain penelitian, sehingga RCT dianggap sebagai baku emas untuk membandingkan efektivitas suatu intervensi. Peneliti akan dapat merencanakan dan melaksanakan studi yang kuat dan bermakna, serta turut berkontribusi terhadap kemajuan ilmu kesehatan mata secara keseluruhan dengan

memahami langkah-langkah yang benar.^{1,6,7} Sari kepustakaan ini bertujuan untuk membahas mengenai tahapan penelitian RCT terutama dalam bidang ilmu kesehatan mata.



Gambar 1.1 Piramida Desain Penelitian
Dikutip dari: Wallace, dkk⁸

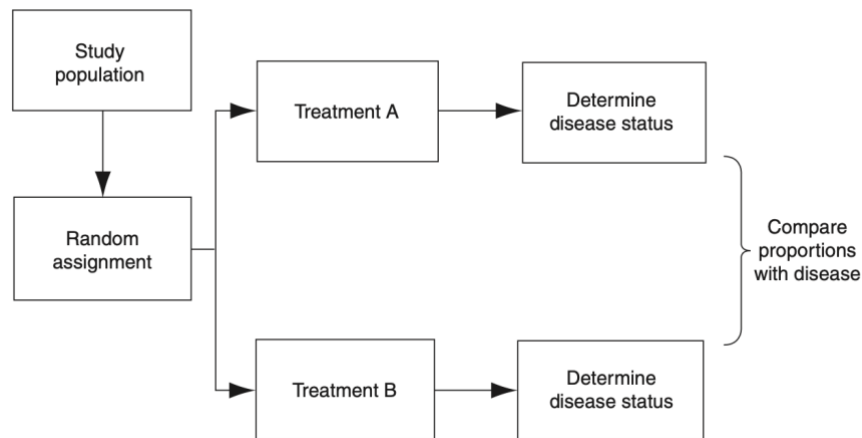
II. Tahapan Penelitian *Randomized Clinical Trial* (RCT)

Desain studi RCT adalah baku emas dari penelitian eksperimental acak. Peneliti akan secara acak mengelompokkan peserta ke kelompok paparan yang dapat berupa intervensi terapeutik atau preventif, dan non-paparan (kontrol) dalam metode penelitian RCT. Kelompok kontrol kemudian dapat diberikan plasebo, perlakuan standar, atau tidak diberikan paparan sama sekali.⁹⁻¹¹

Kelebihan dari desain studi RCT adalah proses randomisasi yang dapat meminimalkan bias dan memungkinkan untuk penarikan kesimpulan sebab - akibat yang kuat. Pengelompokkan secara acak ini dilakukan agar kelompok - kelompok subjek penelitian serupa dalam hal faktor - faktor eksternal seperti usia, kondisi kesehatan, dan ukuran tubuh. Desain studi RCT merupakan desain studi yang sangat baik untuk menghasilkan hasil dengan validitas internal yang tinggi.^{9,10,12}

Desain studi RCT memiliki keterbatasan yaitu permasalahan etik yang dapat terjadi apabila suatu intervensi dengan hasil yang kurang menguntungkan atau tidak diketahui dibandingkan dengan intervensi terapi yang telah diketahui memiliki hasil yang baik. Hasil dari RCT juga dapat memiliki validitas eksternal rendah karena RCT cenderung dilakukan pada populasi pasien terpilih dengan kriteria inklusi dan

eksklusi tertentu. Desain studi RCT dinilai memerlukan biaya yang tinggi, waktu yang lama, dan sumber daya yang besar untuk dilakukan.^{10,11,13}



Gambar 2.1 Skema Penelitian RCT

Dikutip dari: Ingraham, dkk²

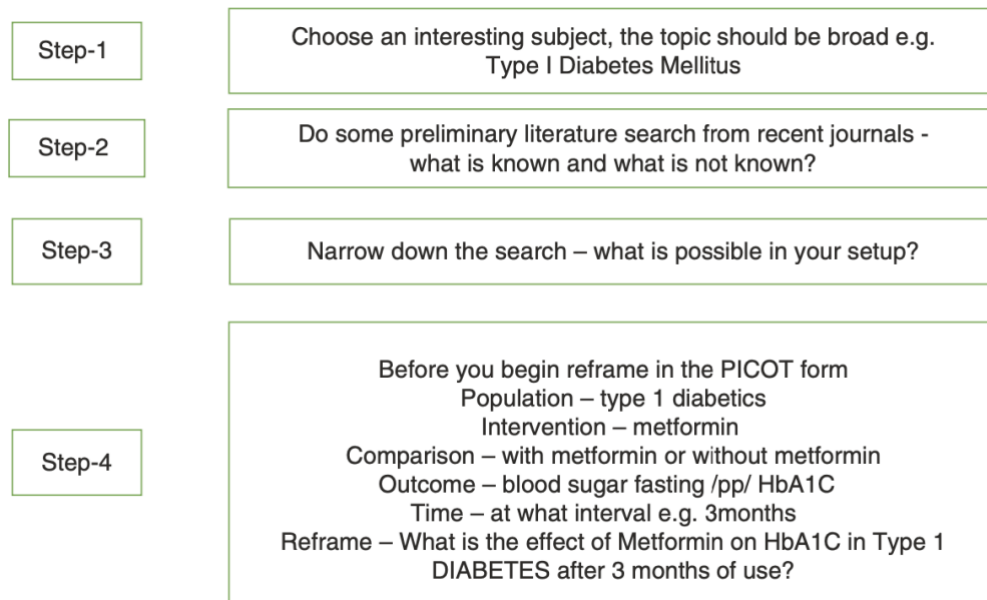
Kesuksesan dari sebuah RCT tidak hanya terletak pada faktor randomisasi semata. Pengaturan kriteria inklusi dan eksklusi, pemilihan ukuran hasil yang tepat, serta analisis data yang cermat juga merupakan faktor - faktor penting dalam memastikan validitas dan reliabilitas dari hasil studi ini. Penelitian dengan desain studi RCT yang baik dapat menyajikan eksperimen yang bebas dari bias dan mampu mengukur dengan jelas dampak dari suatu intervensi.^{9,11,12}

2.1. Merumuskan Pertanyaan Penelitian

Pertanyaan yang baik merupakan tulang punggung dari penelitian. Langkah pertama untuk merumuskan pertanyaan penelitian adalah menilai apakah RCT merupakan desain penelitian terbaik untuk pertanyaan penelitian yang akan dilakukan. Desain studi RCT dapat digunakan untuk mempelajari efektivitas dari suatu metode pengobatan dan alat diagnostik, tetapi tidak sesuai dan tidak praktis untuk mempelajari etiologi, perjalanan penyakit, hasil yang jarang terjadi, atau hasil yang membutuhkan waktu yang lebih lama.^{9,10,14}

Pertanyaan penelitian sebaiknya ditulis dalam format PICOT agar mudah dipahami. Komponen - komponen kunci dari pertanyaan penelitian yang kuat seharusnya mencakup: P (*population* atau populasi yang diminati), I (*intervention*

atau intervensi yang akan diteliti), C (*comparator/control* atau pembanding), O (*outcome* atau hasil yang akan dievaluasi) dan T (*time duration for intervention* atau waktu yang diperlukan untuk melakukan intervensi).¹⁴⁻¹⁶



Gambar 2.2 Tahapan dalam Merumuskan Pertanyaan Penelitian
Dikutip dari: Nundy, dkk¹⁴

Peneliti dapat menjelaskan desain mana yang paling cocok untuk penelitian setelah merumuskan pertanyaan penelitian utama dalam kerangka PICOT. Desain studi RCT dilakukan untuk menilai apakah suplementasi beta karoten mengurangi kejadian degenerasi makula terkait usia (*age - related maculopathy/ARM*). Peneliti secara acak mengelompokkan 22.071 dokter pria untuk menerima beta karoten atau plasebo. Mereka diberikan perlakuan dan dipantau selama 12 tahun dan baik para peneliti maupun peserta tidak tahu ke kelompok mana mereka telah dikelompokkan. 162 kasus ARM di kelompok beta karoten dan 170 kasus di kelompok plasebo, sehingga memberikan risiko relatif sebesar 0,96 (95% CI 0,78-1,20) yang menunjukkan tidak ada efek perlindungan dari suplementasi terhadap perkembangan ARM.^{1,9,13}

2.2. Menetapkan Peserta Penelitian

Peserta dalam uji klinis harus memiliki karakteristik tertentu agar tujuan penelitian dapat tercapai. Peneliti perlu membuat kriteria inklusi dan eksklusi dalam menentukan peserta penelitian. Kriteria inklusi dan eksklusi bertujuan untuk mengidentifikasi pasien yang sesuai dengan intervensi yang diberikan.^{1,9,10}

Kriteria inklusi subjek penelitian seharusnya mewakili populasi yang diinginkan dan memenuhi sejumlah kriteria penting. Pertama, subjek penelitian harus memiliki kondisi yang sesuai dengan fokus penelitian, dengan definisi kasus yang jelas. Kedua, subjek penelitian harus mampu menyelesaikan tes diagnostik yang diperlukan dan dapat berkomitmen untuk hadir selama masa pemantauan. Ketiga, subjek penelitian harus memiliki kemampuan untuk memberikan persetujuan secara tertulis untuk berpartisipasi dalam RCT dengan bimbingan dari dewan tinjauan institusi atau komite etika lokal.^{10,11,13}

Kriteria eksklusi adalah kondisi yang menyebabkan peserta penelitian tidak dapat diikutsertakan dalam penelitian. Kondisi yang menyebabkan hal tersebut antara lain kepatuhan peserta, kesediaan peserta, masalah etika, dan terdapat kontraindikasi seperti penyakit komorbid yang dapat memengaruhi variabel yang diteliti. Penentuan kriteria eksklusi harus secara jelas dan logis.^{1,9,13}

2.3. Melakukan Randomisasi

Randomisasi memiliki peranan penting untuk menghilangkan bias perancu dan bias seleksi serta menyeimbangkan variabel prognostik di semua kelompok. Proses randomisasi dapat mengontrol faktor bias karena faktor bias akan tersebar merata di antara kedua atau lebih kelompok peserta penelitian. Kelompok peserta penelitian akan menjadi kelompok yang seimbang sehingga pengaruh dari luar setelah randomisasi dilakukan, akan memiliki pengaruh yang kecil terhadap hasil penelitian selama intervensi tersebut mempengaruhi kedua kelompok peserta.^{1,9,10}

Keseimbangan ini sangat penting dan memungkinkan untuk membuat simpulan secara statistik terhadap efek intervensi. Faktor - faktor lain selain dari intervensi tidak akan mempengaruhi hasil jika hal ini dipastikan. Hasil yang didapatkan dari kelompok intervensi dan kelompok kontrol apabila menunjukkan perbedaan, dapat

disimpulkan bahwa perbedaan tersebut disebabkan oleh intervensi yang diberikan oleh peneliti.^{10,14,17}

Randomisasi memberikan peluang bagi dua atau lebih kelompok untuk sejajar dalam hal keberagaman yang tidak terlihat sebelum intervensi dilakukan. Studi RCT melibatkan sekelompok subjek yang tidak menerima intervensi atau menerima plasebo (kelompok kontrol) dan kelompok intervensi yang menerima paparan. Pengelompokan subjek ke salah satu kelompok secara acak dapat dilakukan sebagai contoh, jika sebuah eksperimen akan dilakukan pada 50 subjek, maka subjek penelitian dapat dikelompokkan ke dalam 25 subjek kelompok intervensi dan 25 subjek kelompok kontrol.^{1,14,17}

2.4. Melaksanakan Perlakuan

Penyamaran (*blinding*) merupakan hal penting dalam desain studi RCT. Proses penyamaran diperlukan untuk menghindari bias yang bisa berasal dari peneliti, peserta, atau evaluator. Penyamaran harus dilakukan pada berbagai tahapan penelitian, terutama saat melakukan intervensi, pengukuran, dan evaluasi hasil penelitian.^{1,7,18}

Empat jenis penyamaran yang terdapat dalam desain studi RCT, yaitu uji klinis terbuka (*open trial*), penyamaran tunggal (*single blind*), penyamaran ganda (*double blind*), dan penyamaran tiga pihak (*triple blind*). Peserta penelitian, peneliti, dan ahli statistik mengetahui setiap peserta dikelompokkan ke intervensi atau kontrol pada uji klinis terbuka,. Salah satu dari peserta penelitian atau peneliti akan disamarkan terhadap intervensi pada penyamaran tunggal. Peserta penelitian dan peneliti akan disamarkan terhadap intervensi pada penyamaran ganda, sedangkan pada penyamaran tiga pihak, baik peserta, peneliti, dan ahli statistik akan disamarkan terhadap intervensi. Situasi yang tidak memungkinkan untuk dilakukan penyamaran adalah studi yang membandingkan tindakan bedah. Penyamaran tetap dapat dilakukan pada saat mengukur hasil, misalnya oleh ahli pencitraan atau ahli patologi anatomi yang mengukur hasil tanpa mengetahui pengelompokan peserta, meskipun tidak dapat dilakukan penyamaran selama intervensi.^{1,7,10}

Kepatuhan terhadap protokol dan menghindari kehilangan pemantauan adalah aspek penting dalam RCT. Kehilangan pemantauan, ketidakpatuhan, dan kontaminasi di mana peserta beralih dari satu kelompok studi ke kelompok lain adalah masalah potensial penting dalam RCT. Hal ini akan menyebabkan penurunan kekuatan statistik karena jumlah subjek yang berkurang. Jika hal ini terjadi dalam satu kelompok lebih banyak daripada yang lain, maka hal ini akan menyebabkan bias.^{7,10,18}

2.5. Mengumpulkan dan Menganalisis Data

Analisis data dalam RCT dilakukan dengan menggunakan uji statistik yang sesuai dan harus dicatat dalam proposal uji coba. Uji hipotesis yang digunakan dalam data perlu ditentukan saat merancang RCT. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam pengujian hipotesis adalah skala pengukuran variabel independen dan dependen, sebaran data (normal atau tidak normal), besar sampel, jumlah kelompok, dan jumlah variabel.^{1,10,13}

Pengujian hipotesis dilakukan menggunakan uji *chi-square* pada uji klinis dua kelompok dengan variabel independen skala nominal (misal obat baru dibandingkan dengan obat standar) dan variabel efek skala nominal (misal sembuh dan tidak sembuh). Uji *chi-square* untuk dua kelompok independen sebaiknya digunakan apabila sampel dipilih secara independen (misal dengan randomisasi). Jika sampel dipilih secara serasi (*matching*), sebaiknya dilakukan uji *chi-square* untuk kelompok berpasangan (tes McNemar).^{9,13,14}

Jika variabel independen dalam skala nominal untuk dua kelompok (misalnya laki - laki dan perempuan) dan variabel efek dalam skala numerik (misalnya kadar kolesterol atau tekanan darah) dan datanya berdistribusi normal, maka digunakan uji - t. Namun jika sebaran datanya tidak normal, dapat digunakan uji non parametrik, atau transformasi data terlebih dahulu dengan menggunakan logaritma, akar, atau teknik lainnya sebelum melakukan uji parametrik seperti uji - t. Apabila variabel independen mempunyai skala nominal lebih dari dua kelompok dan variabel efek mempunyai skala numerik maka digunakan analisis varian (Anova). Analisis survival dilakukan jika terdapat perbedaan lama pengamatan pada masing

- masing peserta penelitian yang tidak hanya menilai efeknya, tetapi juga waktu kemunculannya.^{1,9,14}

2.6. Publikasi

Sekelompok tim ilmuwan menciptakan pedoman CONSORT (*Consolidated Standards Of Reporting Trials*) dengan tujuan menstandarisasi metode pelaporan RCT dan memasukkan semua aspek penting dalam proses evaluasi. Pedoman ini mencakup semua aspek penting untuk kualitas RCT, termasuk desain studi, randomisasi, penyembunyian informasi, dan hasil penelitian. Pedoman CONSORT merupakan metode yang disepakati untuk melaporkan kualitas dari RCT saat ini.^{7,10,13}

Tabel 2.1 Daftar Panduan CONSORT (*Consolidated Standards Of Reporting Trials*)

Section/Topic	Item No	Checklist item
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
Methods Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)

Tabel 2.1 Lanjutan

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)
Discussion		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
Other information		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders

Dikutip dari: Johnson, dkk¹³

Pedoman CONSORT terdiri dari 25 poin yang digunakan dalam menyusun laporan RCT, serta sebuah panduan untuk diagram alur yang dimasukkan dalam laporan uji coba untuk menunjukkan pembagian ukuran sampel pada berbagai tahap studi. Panduan CONSORT memberikan poin - poin dalam desain dan pelaksanaan uji klinis serta diagram alur jumlah pasien yang dievaluasi untuk kelayakan, yang diacak diikuti, dan dianalisis di setiap kelompok pengobatan. Alasan mengapa pasien tidak diikuti atau dianalisis harus dijelaskan oleh penulis penelitian.^{7,11,13}

Pedoman CONSORT mencakup berbagai aspek penting dalam pelaporan RCT, termasuk desain studi, alokasi peserta, intervensi yang diberikan, pengukuran hasil, dan analisis data. Peningkatan dari kualitas pelaporan RCT dapat memudahkan pembaca dan peneliti untuk memahami bagaimana studi dilakukan dan hasil apa yang diperoleh. Panduan CONSORT memainkan peran penting dalam meningkatkan transparansi, reproduktibilitas, dan kredibilitas temuan RCT secara keseluruhan.^{9,11,18}

III. Simpulan

Desain studi RCT memiliki peran penting dalam kemajuan ilmu kedokteran dan memberikan bukti ilmiah yang kuat tentang efek dari berbagai intervensi medis. Studi RCT dapat memberikan jawaban definitif mengenai efektivitas suatu intervensi dan menjadi panduan bagi praktisi kesehatan dalam pengambilan keputusan terkait perawatan pasien apabila tahapan desain dan pelaksanaan diikuti dengan benar. Tahapan dasar dari RCT meliputi merumuskan pertanyaan penelitian, menetapkan peserta penelitian melalui kriteria inklusi dan eksklusi, melakukan randomisasi, melaksanakan intervensi, mengumpulkan dan menganalisis data, dan melakukan publikasi sesuai CONSORT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 5. Jakarta: Sagung Seto; 2016. hlm. 1-10, 187-216.
2. Ingraham HJ, Bowers DK, Lorenz AL di, Gramates PH, Kaplan AD, Lama PJ, dkk. Update on general medicine. Dalam: Basic and clinical science course 2021–2022. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2021. hlm. 8–14.
3. Bosdriesz JR, Stel VS, van Diepen M, dkk. Evidence-based medicine—When observational studies are better than randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)*. 2020;25(10):737-43.
4. Ranganathan P, Aggarwal R. Study designs: Part 1-An overview and classification. *Perspect Clin Res*. 2018;9(4):184-6.
5. Rodríguez-Ramírez S, Kim SJ. How to Ask the Right Question and Find the Right Answer: Clinical Research for Transplant Nephrologists. *Front Immunol*. 2022;13.
6. Aggarwal R, Ranganathan P. Study designs: Part 4 – Interventional studies. *Perspect Clin Res*. 2019;10(3):137.
7. Narayan S. Designing clinical trials. *Kerala Journal of Ophthalmology*. 2021;33(2):126.
8. Wallace SS, Barak G, Truong G, Parker MW. Hierarchy of Evidence Within the Medical Literature. *Hosp Pediatr*. 2022;12(8):745-50.
9. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(4):380-7.
10. Zamzam SM, Abdel-Aziz M, Atef A, dkk. A guide to do randomized controlled trials in the field of otolaryngology. *Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2021;37(1):1-6.
11. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. *Chest*. 158(1S):S79-S87. 2020;158(1):79-87.
12. Mellis CM. How to choose your study design. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(7):1018-22.
13. Johnson GJ, Minassian DC, Weale RA, dkk. The Epidemiology of Eye Disease, Third Edition. 2012. hlm. 71-2, 131-44.
14. Nundy S, Kakar A, Bhutta ZA. How to Practice Academic Medicine and Publish from Developing Countries? A Practical Guide. 2022. hlm. 65-9, 118.
15. Vandenbroucke JP, Pearce N. From ideas to studies: How to get ideas and sharpen them into research questions. *Clin Epidemiol*. 2018;10:253-264.
16. Kamper SJ. Asking a question: Linking evidence with practice. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2018;48(7):596-7.
17. Lim CY, In J. Introduction Randomization in clinical studies KJA. *Korean J Anesthesiol*. 2019;(3):221-32.
18. Stoney CM, Johnson LL. Design of Clinical Trials and Studies. Principles and Practice of Clinical Research. 2018:249-268

