

Tutorial

Kesalahan Sistematis (Bias) dan Cara Penanggulangannya

Oleh:

dr. I Wayan Gede Artawan Eka Putra, M.Epid.

dr. I Made Sutarga, M.Kes.

Penelitian, apapun bentuknya, pada dasarnya adalah melakukan suatu estimasi tentang permasalahan yang ada di populasi. Penelitian deskriptif melakukan estimasi terhadap ukuran dan parameter kejadian penyakit dipopulasi. Pada penelitian analitik fokus untuk melakukan estimasi terhadap adanya hubungan (asosiasi) yang mengarah ke hubungan sebab akibat. Dalam melakukan estimasi sebaik apapun metode yang digunakan tetap memungkinkan terjadinya kesalahan estimasi (error). Untuk itu penting dipelajari tentang kesalahan estimasi, jenis-jenisnya, sumber-sumbernya dan cara penanggulangannya.

Jenis kesalahan estimasi terdiri dari:

1. Kesalahan tidak sistematis (*random error*) adalah kesalahan estimasi yang terjadi secara random (acak), lebih banyak disebabkan karena variasi sampling, besar sampel dan karakteristik data statistik (varians). Masalah adanya *random error* sudah secara detail dan mendalam dipelajari dalam mata kuliah biostatistika sehingga pada tutorial ini hanya disampaikan sekilas.
2. Kesalahan sistematis (*non random error*) atau disebut juga bias. Bias diakibatkan berbagai aspek metodologi selain variasi sampling (misal desain studi, analisis, seleksi subyek penelitian, kualitas informasi yang dikumpulkan, variabel penting lain selain faktor risiko/ *exposure* utama dan penyakitnya. Bias sangat penting untuk diidentifikasi bahkan sejak proposal penelitian dikembangkan supaya dapat diminimalisir sekecil mungkin. Bahkan semua literatur menyampaikan bahwa identifikasi terhadap kesalahan sistematis dan pembahasannya wajib disampaikan untuk menjadi pertimbangan dalam pengambilan simpulan. Untuk itu dalam mata kuliah metodologi penelitian akan lebih fokus mempelajari tentang bias ini.

Sumber-sumber bias:

Berdasarkan sumbernya, bias dapat dibagi menjadi:

1. Bias seleksi, adalah bias yang terjadi karena kesalahan dalam proses seleksi atau partisipasi subyek penelitian. Contohnya kesalahan dalam pemilihan sampel.
2. Bias Informasi, adalah bias yang terjadi karena kesalahan proses pengumpulan data. Contohnya kesalahan pada saat pengukuran variabel menggunakan alat yang tidak dikalibrasi atau kesalahan menilai variabel karena menggunakan kuesioner yang tidak cocok.
3. *Confounding*, adalah bias yang terjadi akibat tercampurnya efek pajanan utama dengan efek faktor risiko eksternal lainnya atau adanya variabel lain sebagai perancu yang tidak diperhitungkan pada metode maupun saat analisis.

Arah bias

Berdasarkan arah bias maka dapat dikelompokkan menjadi :

1. Over estimasi, adalah kesalahan hasil estimasi menjauhi nilai null atau nilai yang didapat dari hasil penelitian lebih tinggi dari hasil sebenarnya di populasi.
2. Under estimasi, adalah kesalahan hasil estimasi mendekati nilai null atau nilai yang didapat dari hasil penelitian lebih rendah dari hasil sebenarnya di populasi.

Catatan:

- Menjauh dari null artinya *overestimate* dari efek
- Mendekat ke null artinya *underestimate*
- Melewati null artinya ada kesalahan perubahan efek kearah yang sebaliknya (kausatif menjadi protektif atau sebaliknya)

Bias seleksi

Bias seleksi adalah distorsi efek berkaitan dengan cara pemilihan subyek kedalam populasi studi. Bisa terjadi bila status penyakit pada studi kohort (retrospektif), atau status exposure pada kasus kontrol atau kedua-duanya pada studi cross-sectional mempengaruhi pemilihan subyek pada kelompok-kelompok yang diperbandingkan.

3 karakteristik penting bias seleksi adalah:

1. Terjadi ketika menggunakan kriteria yang berbeda dalam prosedur seleksi subyek
2. Besar dan arahnya seringkali tidak dapat diperkirakan
3. Bias ini, sekali terjadi tidak dapat dikendalikan, melainkan hanya dapat dicegah.

Beberapa jenis bias seleksi:

1. Self-selection bias

Bias ini dapat terjadi jika kelompok subyek yang terpapar atau mendapat perlakuan diambil dari sekelompok orang yang memang secara sadar memilih untuk terpapar atau mendapat perlakuan sebelum mereka terpilih kedalam studi. Bias ini juga dapat terjadi sebagai akibat tingkat partisipasi yang berbeda antara kelompok studi (pada studi kros-seksional atau kasus kontrol) setelah mereka terpilih. Bentuk bias semacam ini yang muncul jika kelompok subyek yang berpartisipasi berbeda secara sistematis dengan yang menolak/tidak berpartisipasi disebut juga *non-response* atau *non-participation bias*. Mis: Studi hubungan perilaku seksual dengan risiko infeksi HIV/AIDS dikalangan kaum *gay*

2. Healthy-worker effect

Fenomena *Healthy-worker effect* sering ditemukan dalam riset-riset epidemiologi kesehatan kerja (*occupational epidemiology*). Bias ini terjadi karena membandingkan kelompok pekerja yang terpajan (*exposed*) dengan pajanan (*exposure*) akibat pekerjaan tertentu dengan kelompok yang tidak terpajan dari populasi umum atau populasi yang tidak berkerja atau populasi yang pekerjaannya berbeda. Kelompok masyarakat pekerja condong lebih sehat digandingkan kelompok yang tidak bekerja. Orang yang memiliki masalah kesehatan cenderung tidak diterima atau keluar dari angkatan kerja.

Contoh:

Membandingkan populasi pekerja mebel di North Carolina dengan penduduk lainnya mungkin bias karena kelompok pekerja mebel mungkin lebih sehat.

3. **Selective loss to follow-up (withdrawal bias)**

Bias yang pada studi longitudinal ini dapat terjadi karena subyek-subyek yang terpilih menghilang secara tidak proporsional selama periode *follow-up*. Ada banyak sebab dari kehilangan subyek dalam studi *follow-up*, misalnya karena subyek menderita masalah kesehatan tertentu, meninggal, mengundurkan diri dari penelitian, pindah rumah, dan lain lain.

Populasi asal

	D	ND	
w	60	540	600
b	10	390	400
	70	930	1000

RR=4.0

Populasi studi

	D	ND	
w	51	489	540
b	10	270	280
	61	759	820

$\hat{RR}=2.6$

w-D lebih condong hilang ketimbang w-ND

b-ND lebih condong hilang ketimbang b-D

4. **Diagnostic bias**

Bias diagnostik dapat terjadi jika klinisi (dokter misalnya) dalam mendiagnosis penyakit pada kelompok terpajan dan pada kelompok tidak terpajan menggunakan kriteria diagnostik yang berbeda untuk kedua kelompok tersebut. Bias ini juga bisa terjadi pada studi kasus kontrol pada situasi ketika informasi tentang pajanan pada pasien mempengaruhi kesimpulan diagnostik klinisi, sementara pada saat itu belum tersedia/ tidak dilakukan tes diagnostik yang definitif untuk penyakit tersebut.

Contoh:

Penggunaan tampon dengan TSS. Dokter cenderung mendiagnosis TSS pada perempuan yang sedang mens, menggunakan tampon dan memiliki sedikit gejala-gejala mirip TSS karena dokter sdh menduga kemungkinan hubungan antara tampon dan TSS. Dalam hal ini kasus TSS pada perempuan yang tidak menggunakan tampon tidak terdiagnosis

sebagai TSS. Bias yang mungkin terjadi bersifat *overestimate*. Bias seperti ini terjadi karena dokter yg melakukan kesalahan diagnosis tersebut telah sebelumnya menyadari kemungkinan hubungan tampon dan TSS dari publikasi media, sehingga disebut juga *publicity bias* (bedakan dg *publication bias* pada meta-analisis!)

5. ***Berkson's Bias/ Berkson's Paradox/ Hospital admission bias***

Bias ini dapat terjadi jika:

- a. penyakit tertentu berpeluang lebih besar untuk dirawat dibandingkan penyakit lain. Pada studi kasus kontrol, misalnya kasus untuk dirawat (inap) tidak sama dengan peluang kontrol untuk di rawat (inap) di rumah sakit.
- b. Seseorang dengan lebih dari 1 penyakit lebih besar peluangnya dibandingkan seseorang dengan hanya 1 penyakit.

Contoh:

Hubungan hipertensi dengan Ca kulit diteliti dengan rancangan kasus kontrol. Kontrolnya adalah pasien patah tulang. Jika diasumsikan pada *base population* tidak ada hubungan, pada analisis mungkin menjadi menghasilkan $OR > 1$, karena peluang dirawat inap pasien patah tulang jauh lebih besar dari pada penderita kanker kulit.

6. ***Inclusion/exclusion bias***

Pada desain kasus kontrol, inklusi atau eksklusi secara sistematis pada subyek penelitian yang memiliki penyakit lain (dari yang diteliti) yang diketahui berhubungan dengan pajanan dapat mengarah kepada bias jenis ini. Bias ini akan sangat bermasalah khususnya jika peneliti tidak dapat mengidentifikasi populasi asal (*base population*) dari kelompok kasus.

Contoh:

Pada penelitian merokok dengan kanker paru di RS, memilih pasien emphysema sebagai kontrol akan menghasilkan efek yang *underestimate* (*inclusion bias*), sebab merokok juga mengakibatkan emphysema.

Sebaliknya menyingkirkan kasus emphysema hanya dari kelompok kontrol sementara dari kelompok kasus tidak, maka akan membuat *overestimate* (*exclusion bias*).

7. **Kemenduaan temporal (*temporal ambiguity*)**

Untuk dapat mengambil kesimpulan bahwa sebuah pajanan (*exposure*) adalah merupakan faktor risiko dari suatu penyakit tertentu, maka peneliti harus memastikan bahwa terjadinya pajanan mendahului munculnya penyakit. Namun didalam menarik kesimpulan kausal dari suatu hasil penelitian (survei misalnya) sering terjadi bahwa hubungan pajanan-penyakit yang ditemukan sebenarnya lebih merupakan pengaruh dari penyakit tersebut terhadap faktor yang semula diduga sebagai pajanan (bukan seperti yang dihipotesakan, yaitu pajanan mengakibatkan penyakit). Kemenduaan (*ambiguity*) atau ketidakjelasan mana faktor yang menyebabkan dan mana faktor yang merupakan akibat inilah yang merupakan sumber bias jenis ini.

Contoh

Survey (studi kros-seksional) dilakukan untuk meneliti hubungan kecemasan (ansietas) dan penyakit jantung MCI. Hubungan positif yang terlihat, ada kemungkinan merefleksikan munculnya kecemasan setelah subyek terkena MCI.

Bias informasi

Bias informasi (*information bias*) atau bias observasi (*observation bias*) atau bias pengukuran (*measurement bias*) adalah bias yang terjadi karena perbedaan sistematis dalam mutu dan cara pengumpulan data (misalnya karena menggunakan kriteria atau metode pengukuran yang tidak sah) tentang pajanan atau penyakit/ masalah kesehatan dari kelompok-kelompok studi. Istilah bias observasi ini jangan disalah-artikan bahwa bias ini hanya terjadi pada studi observasional.

Ada 3 sumber bias informasi:

1. Kesalahan pengukuran, khususnya ketika terjadi misklasifikasi penyakit dan/ atau misklasifikasi pajanan yang dapat menimbulkan apa yang disebut sebagai bias misklasifikasi (*misclassification bias*). Bias lainnya yg terkait dengan kesalahan pengukuran yg dapat berujung pada misklasifikasi penyakit atau pajanan adalah:
 - a. *Recall bias* (bias mengingat kembali) dari subyek penelitian yg terjadi karena misalnya kemampuan pasien mengingat informasi pajanan berbeda pada kelompok kasus dan kontrol.

- b. *Interviewer bias* (bias pewawancara) terjadi karena subyektifitas atau sugesti pewawancara dalam proses pengumpulan data.
 - c. *Clever Hans effect* yg terjadi karena subyek merubah respons agar sesuai dengan apa yg (dianggap oleh subyek) menyenangkan peneliti/ pewawancara. Bias ini mirip dg *Hawthorne effect*, yaitu perubahan status pajanan karena pengaruh studi.
2. Kecenderungan kesalahan pengukuran pertama (pada variable berskala kontinyu) yang menghasilkan nilai ekstrim, untuk bergeser ke nilai tengah pada pengukuran berikutnya. Kecenderungan ini dapat menimbulkan bias yang disebut regresi ke nilai tengah (*regression to the mean*).
3. Penggunaan kelompok (agregat) sebagai unit analisis pada penelitian-penelitian yang dirancang untuk mengambil kesimpulan kausal tentang fenomena (timbulnya penyakit/masalah kesehatan) pada tingkat individu. Situasi ini dapat mengundang potensi bias ekologi (*ecologic bias/ ecological fallacy*). Bias jenis ini sering terjadi pada rancangan studi korelasi/ ekologi.

Bias misklasifikasi

Bias misklasifikasi yang dapat terjadi pada variabel pajanan (*exposure*) dan/atau variabel penyakit (*disease*) dapat dibagi menjadi 2 jenis:

1. *Non-differential*

Misklasifikasi pajanan terjadi ketika besarnya klasifikasi yang benar (tergambar dari sensitifitas dan spesifisitas pengukurannya) dari variabel pajanan (*exposure*) adalah sama untuk semua kategori dari variabel lainnya, yaitu variabel penyakit (*disease*), sementara misklasifikasi penyakit terjadi ketika besarnya klasifikasi yang benar (sesuai sensitifitas dan spesifisitasnya) dari variabel penyakit adalah sama untuk semua kategori dari variabel pajanan. Misalnya pada misklasifikasi pajanan dari sebuah studi kasus kontrol, sensitifitas untuk mengidentifikasi subyek yang benar-benar terpajan adalah sama pada kelompok kasus dan kelompok kontrol, serta spesifisitas untuk mengidentifikasi subyek benar-benar tidak terpajan adalah juga sama pada kelompok kasus dan kelompok kontrol. Arah bias misklasifikasi *non-differential* ini mendekati nilai *null*.

Contoh:

10% dari pengguna KO salah diklasifikasikan sebagai bukan pengguna, sebaliknya 10% dari bukan pengguna juga salah diklasifikasikan sebagai pengguna, dan peluang kedua misklasifikasi tsb. berlaku sama pada D dan ND.

Klasifikasi yang benar

	D	ND	
E	200	131	331
NE	150	219	369
	350	350	700

$$\hat{OR}_C = 2.3$$

Misklasifikasi non-diff

	D	ND	
E	195	140	335
ND	155	210	365
	350	350	700

$$\hat{OR} = 1.89$$

2. Differential:

Misklasifikasi diferensial (*Differential misclassification*): sensitifitas dan/atau spesifisitas dari variabel pajanan atau penyakit berbeda untuk setidaknya 2 kategori dari variabel lainnya (yaitu penyakit atau pajanan). Sayangnya untuk bias jenis ini, arahnya tidak dapat diperkirakan, bisa mendekati, menjauh atau melampaui nilai *null*.

Contoh:

Sebuah studi kasus kontrol dilakukan untuk melihat hubungan antara merokok (E) dengan Ca paru (D). 10% E-ND salah diklasifikasi sebagai NE-ND, 10% NE-D salah diklasifikasikan sebagai E-D → tendensi diferensial untuk salah mengklasifikasikan D sebagai E, dan ND sebagai NE

Klasifikasi yang benar

	D	ND	
E	200	131	331
NE	150	219	369
	350	350	700

$$\hat{OR}_C = 2.3$$

Misklasifikasi diferensial

	D	ND	
E	215	118	333
ND	135	232	367
	350	350	700

$$\hat{OR} = 3.13$$

Bias *overestimate* ini mungkin terjadi karena sebagian penderita Ca yang kadang-kadang merokok (10%), merasa/ menganggap dan melaporkan diri mereka sebagai perokok,

sementara sebagian kontrol (orang sehat) yang sebenarnya perokok (10%), tidak melaporkan diri mereka sebagai perokok.

C. Confounding

Confounding (bahasa Latin, berarti "menuang bersama") dapat didefinisikan sebagai bias dalam estimasi efek pajanan/ faktor risiko terhadap kejadian penyakit yang ingin diteliti akibat kekurang-sebanding (*“lack of comparability”*) antara kelompok/populasi terpajan dan kelompok/populasi tidak terpajan.

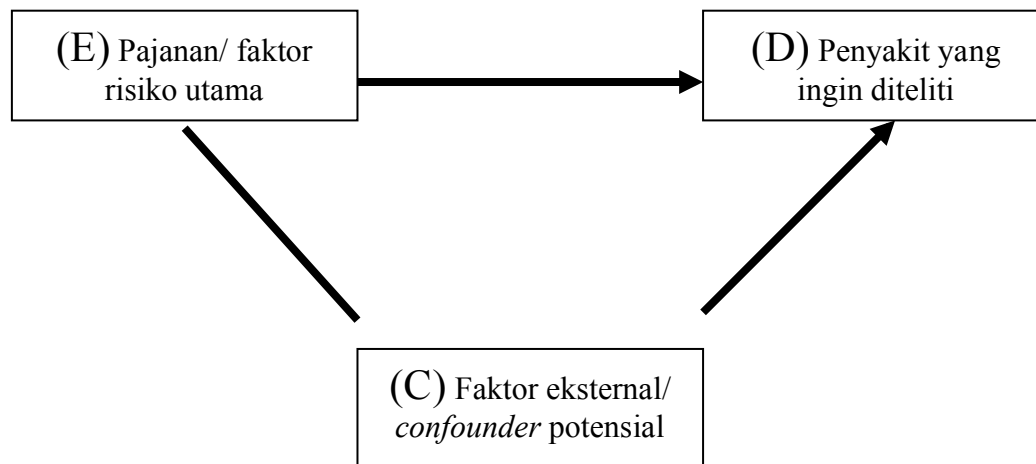
Kerancuan juga dapat dipahami sebagai suatu situasi ketika efek faktor risiko eksternal lainnya bercampur dengan efek dari pajanan (faktor risiko utama) sehingga menimbulkan distorsi asosiasi antara pajanan (faktor risiko utama) dan penyakit yang mau diteliti. Faktor-faktor luar yang bertanggung jawab dengan terjadinya *confounding* kemudian disebut *“confounder”* atau *“confounding variable”*.

Bias *confounding* ini sendiri juga dikenal mempunyai banyak nama lain, seperti *susceptibility bias*, *specification bias*, *Simpson’s paradox*, *spurious association*, *secondary association*.

Seperti juga kedua golongan bias lainnya (bias seleksi dan bias informasi) *confounding* dapat terjadi pada semua rancangan. Namun pada studi experimental murni (misalnya *randomized clinical trial*) yang dilakukan dengan baik dengan sampel yang cukup, bias ini tidak begitu dikhawatirkan karena prosedur randomisasi (yaitu alokasi subyek penelitian secara acak pada kelompok perlakuan dan pembandingan) cenderung membuat kedua kelompok (perlakuan vs. pembandingan) menjadi sebanding (*“comparable”*).

Perbedaan lain dengan bias seleksi dan bias informasi adalah bahwa jika *confounders* dapat diidentifikasi dan diukur secara adekuat pada seluruh subyek penelitian, kita dapat mengendalikan- (*“to control”*) atau menyesuaikan (*“to adjust”*) efek yang terdistorsi pada tahap analisis data, sementara pada golongan bias seleksi dan informasi pengendalian semacam ini pada tahap analisis tidak dimungkinkan.

Bagan terjadinya confounding:



Sifat confounder:

1. Untuk disebut confounder sebuah covariate (C) harus merupakan faktor risiko terhadap penyakit (D) pada populasi dasar (“*unexposed base population*”) yang tidak terpajan *exposure* (E) . Dengan kata lain: confounder harus merupakan faktor risiko dari penyakit.
2. C terkait/ berhubungan dengan E di populasi dasar/ “base population” (namun, tidak harus merupakan faktor risiko dari E)
3. C bukan confounder jika hubungannya dengan E pada populasi dasar berupa $E \rightarrow C$. Dalam hal ini C adalah variable *intermediate* yang mengantarai hubungan E dan C.

Perhatikan:

Jika C adalah var. *intermediate* dan bukan confounder maka mengontrol C justru akan mengakibatkan bias (*overadjustment*)

Penanggulangan Bias

Berikut ini adalah beberapa hal penting yang perlu diperhatikan dalam prinsip penting menanggulangi masalah bias:

1. Untuk menanggulangi bias seleksi, langkah utamanya adalah berupa upaya mengantisipasi dan mencegah kemungkinan terjadinya bias ini dengan beberapa pendekatan misalnya:
 - a. sedapat mungkin menggunakan data insiden
 - b. pada studi kasus kontrol, pilihlah kontrol dari populasi asal yang aktual (*actual base population*) darimana kasus studi tersebut muncul
 - c. pada studi kasus kontrol yang tidak berbasis pada populasi, dapat dipertimbangkan untuk menggunakan lebih dari 1 jenis populasi control
 - d. terapkan kriteria kelayakan yang sama untuk memilih semua subyek studi.
 - e. Usahakan agar semua subyek potensial menjalani prosedur diagnostik yang sama dan mendapat peluang deteksi dan pelaporan kasus yang sama.
 - f. Minimalkan non-respons atau non-partisipasi dan *loss to follow-up*.
 - g. Kumpulkan sebanyak mungkin informasi tentang riwayat pajanan, termasuk waktu dan alasan perubahan status pajanan.
 - h. Upayakan agar penyakit didiagnosis tanpa pengaruh dari pengetahuan tentang status pajanan (*secara blind*)

2. Untuk menanggulangi bias informasi, langkah utamanya adalah juga berupaya mengantisipasi dan mencegah kemungkinan terjadinya bias ini dengan beberapa pendekatan misalnya:
 - a. Berusaha menjamin obyektifitas dari peneliti dan subyek penelitian selama proses pengumpulan data. Untuk menjamin obyektifitas, maka beberapa pendekatan dapat dipakai, seperti penggunaan kriteria atau definisi penyakit dan pajanan yang ketat dan dibenarkan (*justified*), menggunakan pendekatan

- blinding, ketika mengumpulkan informasi tentang pajanan dan/atau penyakit, menggunakan placebo dalam desain experimental, pendekatan restriksi dalam seleksi subyek
- b. Berusaha menjamin dan memelihara tingkat kesahihan (*measurement validity*) dan kehandalan (*reliability*) dari instrumen/ tes studi
3. Untuk menanggulangi bias akibat *confounding*, dapat ditempuh beberapa pendekatan sebagai berikut:
- b. Pada fase seleksi dan alokasi subyek, sebelum pengumpulan data, dapat diterapkan beberapa pendekatan seperti: fiksasi pada studi esperimental, restriksi, matching untuk desain kohort, randomisasi (*randomization/ random allocation*) untuk desain experimental murni.
 - c. Pada fase analisis data dapat dilakukan pengendalian/ pengontrolan atau *adjustment* terhadap *confounder* melalui pendekatan analisis stratifikasi atau analisis multivariat.

Daftar Pustaka

- Beaglehole R, Bonita R, dan Kjellstrom T. (1993). *Basic Epidemiology*. World Health Organization.
- Greenberg, RS, dan Ibrahim, MA. (1991). The case control study. In: WW. Holland WW, and G. Knox (eds). *Oxford Textbook of Public Health: Methods of Public Health* Oxford: Oxford University Press. Pp 121-143.
- Hennekens, CH, dan Buring, JE. (1987). *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown and Company.
- Jekel, JF, Elmore, JG, Katz, DL. (1996). *Epidemiology, Biostatistics and Preventive Medicine*. Philadelphia: W.B.Saunders Company.
- Kleinbaum, DG, Kupper, LL, dan Morgenstern, H. (1982). *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. NewYork: Van Nostrand Reinhold.
- Morgenstern, H. (1998). *Epidem 201B course materials: Epidemiologic Methods II*. Los Angeles. University California at Los Angeles, School of Public Health.
- Murti, B. (1997). Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Rothman, KJ, dan Greenland, S. (1998). *Modern Epidemiology. Second Edition*. Philadelphia: Lippincot-Raven.
- Zheng, T. (1998). *Principle of Epidemiology. EHS 7 CDE 516B*. Yale University School of Public Health.