

Studi Kasus Kontrol

^{1*}Gita Dwi Prasasty, ¹Legiran
¹Universitas Sriwijaya, Palembang
*Email: gdprasasty@gmail.com

Abstrak. Kasus kontrol adalah desain penelitian analisis observasional secara retrospektif. Desain ini terdiri dari dua kelompok subjek yaitu mereka yang memiliki efek atau penyakit (kasus) dan tanpa penyakit (kontrol). Kedua kelompok tersebut kemudian diidentifikasi riwayat paparan secara retrospektif. Pada kelompok kasus, kriteria harus jelas, sedangkan pada pemilihan kontrol sebaiknya berasal dari populasi yang sama dengan kasus. Matching adalah salah satu cara yang sering digunakan dalam desain ini untuk memastikan kasus dan kontrol berada pada karakteristik yang sama serta tentunya akan bermanfaat pada hasil. Penelitian kasus kontrol pada umumnya memiliki besar sampel lebih kecil, lebih hemat biaya, dan hemat waktu untuk mendapatkan hasil dibandingkan desain kohort, meskipun level of evidence nya lebih rendah. Desain ini kurang sesuai pada penelitian yang bertujuan mencari prevalensi atau pada penyakit dengan paparan yang jarang. Selain itu, terdapat kemungkinan terjadinya bias seleksi dan informasi dalam jenis penelitian ini.

Kata kunci: kasus kontrol, desain, penelitian

Abstract. Case control is a retrospective observational analytical study design. In this design, there are two groups of subjects, those who have an effect or disease (cases) and those without disease (controls). The two groups were then retrospectively identified with their history of exposure. In the case group, the criteria must be clear, while the control selection should come from the same population as the cases. Matching is one method that is often used in this design to ensure that cases and controls are on the same characteristics and will certainly benefit for the results. Case-control studies generally have a smaller sample size, are more cost-effective, and save time to obtain results than cohort or RCT designs, though lower of level of evidence. However, this design is not suitable for studies that aim to find prevalence or in diseases with infrequent exposure. In addition, there is the possibility of selection and information bias in this type of research.

Keywords: case control, design, study

Konsep desain penelitian

Penelitian kasus kontrol termasuk desain penelitian observasional atau epidemiologi yang berusaha menentukan apakah suatu paparan atau faktor risiko berhubungan dengan penyakit. Penelitian kasus kontrol bersifat retrospektif karena dimulai dengan menentukan penyakit (populasi yang menderita sakit atau kasus), kemudian subjek diobservasi apakah terpapar faktor etiologi, dan dibandingkan dengan populasi yang tidak menderita sakit (kontrol).

Setelah ditentukan kedua kelompok tersebut, kemudian ditelusuri paparan atau faktor risiko. Jenis penelitian ini mempelajari paparan secara ke belakang dan digunakan pada penelitian yang mencari seberapa besar hubungan paparan mempengaruhi terjadinya penyakit, contohnya hubungan antara kejadian stroke dengan perilaku merokok, hubungan antara rekurensi penyakit skabies dengan riwayat infestasi skabies

sebelumnya, hubungan antara penyakit covid dengan riwayat tiga kali vaksin covid 19.^{1,2}

Beberapa penelitian yang memberikan hasil penting yaitu hubungan antara penggunaan diethylstilbestrol dengan kejadian kanker vagina pada anak perempuan, hubungan antara posisi tidur dengan sindrom kematian bayi mendadak, hubungan antara konsumsi asam folat saat perikonsepsi maternal dengan perkembangan defek tabung saraf, dan hubungan merokok dengan perdarahan subarahnoid. Namun sekarang ini ada juga penelitian kasus kontrol yang bersifat prospektif atau maju ke depan. Penelitiannya disebut sebagai nested case control.³

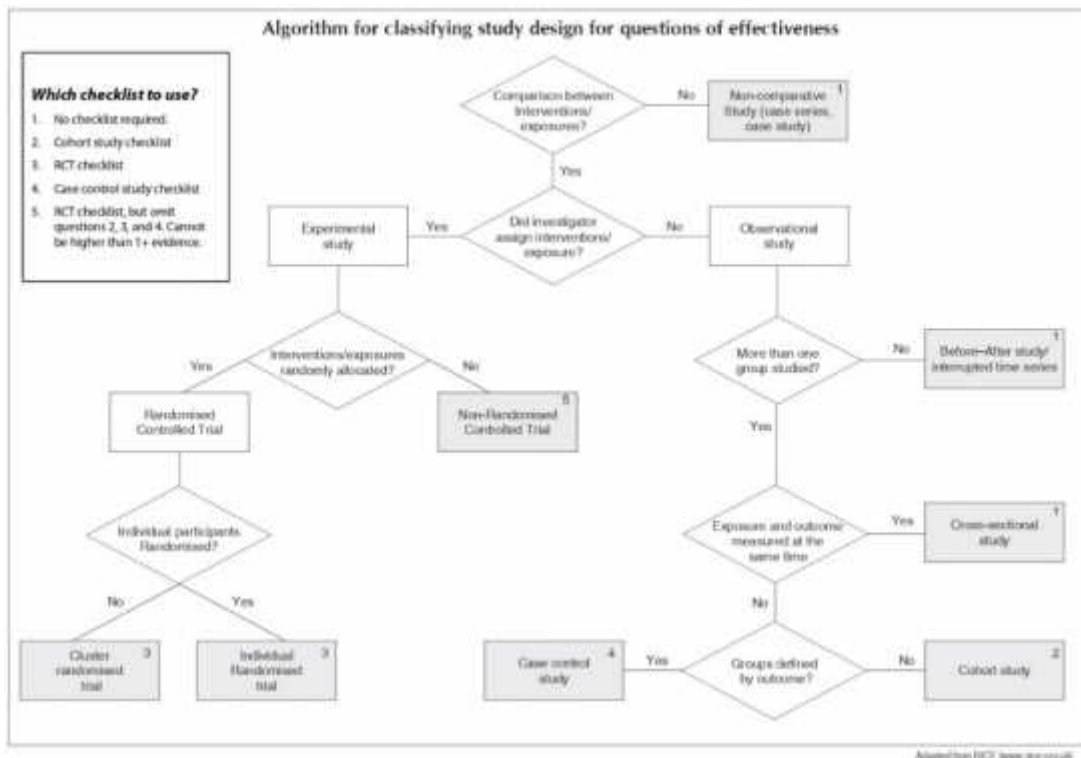
Pada beberapa literatur menyebutkan bahwa kasus kontrol sama dengan kohort retrospektif namun ada juga sebaliknya. Pada kasus kontrol, distribusi paparan pada kasus dan kontrol belum diketahui, sehingga tujuan adalah untuk mengetahui apakah terdapat

ketidakseimbangan distribusi tersebut pada kedua kelompok. Sedangkan pada kohort retrospektif, paparan pada semua subjek telah diketahui dan tujuan adalah mengetahui hubungan antara paparan dengan penyakit secara retrospektif.⁴

Pada penelitian longitudinal lainnya, seperti kohort prospektif yang bertujuan mengetahui penyebab penyakit dengan insiden rendah, membutuhkan penelitian yang panjang dan sampel yang besar agar memiliki nilai statistik yang valid. Dalam hal tersebut, desain kasus kontrol dapat menjadi pilihan. Desain kasus kontrol lebih hemat biaya, hasil penelitian lebih cepat, pengerjaan lebih mudah serta jumlah sampel yang dibutuhkan lebih sedikit, meskipun sebenarnya *level of evidence* kasus kontrol berada di atas potong lintang. Namun dengan desain dan implementasi yang baik, kasus kontrol dapat lebih baik dari serial kasus, bahkan kohort, terutama dalam penentuan algoritma tatalaksana. Jenis penelitian ini juga sesuai digunakan untuk menyelidiki kasus luar biasa ataupun penyakit yang jarang.^{1,2,5,6}

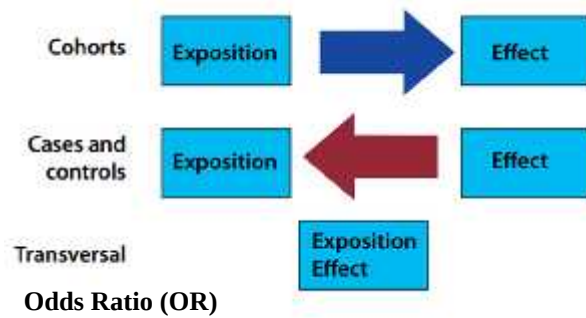
Penelitian kasus kontrol mengasumsikan adanya suatu efek (penyakit), kemudian baru menyelidiki orang atau pasien dengan penyakit tersebut, yang disebut sebagai kasus, sedangkan pembandingnya disebut kontrol. Dua hal yang perlu diperhatikan dalam pemilihan kontrol yaitu pertama, pemilihan kontrol harus berasal dari populasi yang sama dengan kasus; kedua, kontrol harus memiliki karakteristik serupa dengan kasus tetapi tanpa penyakit. Ketika kasus dan kontrol telah ditentukan, maka selanjutnya keberadaan riwayat paparan. Oleh karena itu, waktu pengidentifikasian ada atau tidaknya paparan dilihat secara retrospektif. Waktu adalah hal yang paling penting dalam membedakan tiga desain penelitian analisis observasional. Pada penelitian kohort, waktu antara paparan dan penyakit tidak menyambung yaitu penyakit atau efek dapat dilihat jauh setelah ada atau tidaknya paparan diidentifikasi; pada penelitian potong lintang, kasus dan kontrol dinilai secara

bersamaan; sedangkan pada kasus kontrol, penyakit terlebih dahulu ditemukan, baru kemudian dilihat paparannya (gambar 1).



Gambar 1. Panah waktu dalam melihat hubungan desain kasus kontrol, cross sectional dan kohort.⁵

Adapun terdapat panduan bagi pembaca, penerbit ataupun peneliti lainnya dalam menentukan desain apa yang sebenarnya digunakan oleh peneliti dalam suatu studi. Panduan ini diterbitkan oleh Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) yang diadopsi dari National Institute for Health and Care Excellence (NICE)



Penelitian kasus kontrol menggunakan nilai Odds ratio (OR) dalam menentukan kekuatan hubungan antara variabel. Beberapa faktor dapat digunakan untuk meningkatkan nilai OR. Jika efek (penyakit) yang diteliti jarang dan baik kasus dan kontrol berada pada risiko yang rendah untuk memiliki efek (penyakit) yaitu kurang dari 10%, maka OR dapat mendekati RR, yang memberikan nilai hubungan lebih kuat dan kesimpulan penyebab. Konsep nilai ini dapat diilustrasikan pada tabel 2 x 2. Pada desain kohort, insiden dan RR dapat dikalkulasikan masing-masing $a/(a+b)$, $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$.

	Cases	Controls
Exposed	A	B
Unexposed	C	D

Where

A=Number of Cases with exposition

B= Number of Controls with exposition

C= Number of Cases without exposition

D= Number of Controls without exposition

A/C=Odds of Exposition in Cases

B/D=Odds of Exposition In Controls

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Odds of exposition in cases}}{\text{Odds of exposition in controls}}$$

Gambar 3. Odds ratio (OR) dari paparan pada kasus dan kontrol.⁵

Strategi lain untuk membatasi efek dari variabel pengacau dengan modifikasi efek yaitu mengeluarkan subjek yang diketahui memiliki hubungan dengan efek (penyakit). Namun, tetap harus diingat bahwa tidak hanya angka OR yang harus dievaluasi. Tetapi juga penting untuk melihat interval kepercayaan dan nilai signifikansi pada nilai p .⁵

Gambar 2. Algoritma untuk menentukan desain penelitian bagi pembaca.⁷

Pertimbangan pemilihan kasus

Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pemilihan efek (penyakit). Terdapat dua jenis penyakit dalam epidemiologi yaitu penyakit prevalen dan insiden. Penyakit prevalen adalah beberapa penyakit yang terjadi pada satu waktu tertentu atau ketika penelitian dilakukan, contohnya pasien bayi yang mengalami kelainan jantung bawaan saat penelitian dilaksanakan. Penyakit prevalen terdiri dari kasus baru dan kasus lama. Sedangkan penyakit insiden adalah jumlah kasus baru dari penyakit yang ditemukan pada populasi individu yang berisiko selama interval waktu tertentu. Penyakit insiden dapat pula dilihat secara prospektif, contohnya pasien dengan nyeri dada, lalu dilihat apakah kemudian mengalami infark jantung.

Penyakit prevalen menunjukkan tingginya risiko bias (Bias Neyman). Penyakit-penyakit berisiko rendah mungkin dipulangkan lebih awal, sedangkan penyakit yang lebih serius dapat meninggal atau tidak terevaluasi, maka pasien yang meninggal tidak terwakili dalam populasi. Sehingga lebih baik dipilih penyakit insiden dalam desain kasus kontrol.

Pemilihan kontrol

Pemilihan kontrol adalah aspek metodologi yang paling berhubungan dalam desain kasus kontrol. Penting memilih kelompok kontrol yang berasal dari populasi yang sama dan memiliki kriteria yang sama dengan kasus tapi tanpa penyakit. Pemilihan kelompok kontrol yang tidak benar merupakan salah satu penyebab utama kesalahan sistematis pada desain ini. Untuk meningkatkan validitas statistik, jumlah kontrol sebaiknya tidak kurang dari empat.^{5,8}

Pada banyak penelitian, kasus adalah pasien yang masuk rumah sakit dengan kondisi klinis tertentu, dan kontrol adalah orang-orang di sekitarnya yang tidak memiliki penyakit. Bila seperti ini, maka kontrol berasal dari populasi yang belum tentu mirip dari kasus berasal. Contohnya, pada Rumah Sakit Rujukan Nasional yang menerima populasi dari berbagai daerah, maka kita tidak bisa menggunakan kontrol yang berasal dari kelompok pelayanan medis rumah sakit, karena kelompok tersebut berasal dari populasi lokal. Hal ini yang sering terjadi, yaitu menggunakan kelompok kontrol hanya berasal dari tempat dimana kasus terjadi (rumah sakit) dan tidak menggambarkan situasi dalam masyarakat dimana kasus berasal. Pada

desain kasus kontrol, sebaiknya menggunakan kasus dari masyarakat (population based) dibandingkan hospital based untuk menghindari bias Berkson. Namun, bila terpaksa yang digunakan adalah pasien rumah sakit, maka salah satu cara untuk mengurangi bias yaitu menggunakan penyakit insiden.⁵

Kontrol berpasangan dan tidak berpasangan

Salah satu cara untuk membuat kasus dan kontrol sehomogen mungkin adalah memasangkan kelompok tersebut dengan karakteristik yang spesifik. Matching akan lebih efektif bila variabel-variabel dihubungkan dengan hasil yang diinginkan. Contohnya, pada suatu penelitian tentang efek komorbid pada mortalitas pasien dengan pneumonia. Kasus pneumonia mungkin berhubungan dengan kontrol pada usia yang sama. Karena usia merupakan prediktor yang penting dalam menentukan mortalitas pneumoni, maka efeknya dikeluarkan dari hubungan dan perbedaan usia lebih bermanfaat bila digunakan sebagai faktor yang dipelajari. Jika terdapat hubungan antara faktor matching dengan paparan, maka akan menjadi pengacau sehingga sebaiknya analisis juga dikontrol melalui logistik regresi bersyarat.^{5,9} Matching sebaiknya tidak dilakukan pada variabel-variabel yang tidak berhubungan.¹⁰

Terdapat beberapa faktor yang tidak menguntungkan dari berpasangan. Pada penelitian yang mampu laksana, data yang berpasangan lebih memakan waktu dan tenaga. Pada sisi lain, variabel yang digunakan untuk menyesuaikan kasus dan kontrol tidak dapat dianalisis lebih jauh seperti halnya prediktor atau kovariat.⁵

Penelitian nested case and control

Penelitian ini bermanfaat ketika mengerjakan penyakit dengan frekuensi yang rendah dan penentuan eksposur / paparan atau penyakit membutuhkan biaya yang tinggi, sehingga hanya sejumlah subjek yang dapat diteliti. Pada desain nested di dalam kohort, (biasanya terdiri dari ratusan hingga ribuan subjek), subjek-subjek yang nantinya memiliki penyakit, akan dibandingkan dengan kontrol yang telah dipilih (biasanya secara acak dipilih diantara subjek yang tidak memiliki penyakit).⁵

Analisis statistik

Penelitian kasus kontrol dapat memiliki bias contohnya bias antara paparan dan efek (penyakit) karena adanya variabel perancu. Aspek penting dalam analisis penelitian kasus kontrol yaitu menyesuaikan OR terhadap variabel perancu. Hal ini biasanya

dilakukan menggunakan analisis regresi logistik multipel biner. Jika analisis penyesuaian konsisten, maka validitas hasil lebih besar. Tabel 1 menunjukkan perbandingan OR (analisis tanpa penyesuaian) dan OR yang telah disesuaikan. Kolom sebelah kiri menunjukkan analisis variabel 3 (dependen), untuk variabel 1 dan 2 terpisah. Pada kolom sebelah kanan, dapat dilihat analisis dari variabel 3 terhadap variabel 1, disesuaikan oleh variabel 2 (berdasarkan perhitungan, variabel 2 dapat mempengaruhi variabel 1 dan 3). Pada kasus ini, dapat dilihat bahwa analisis penyesuaian menurunkan nilai hubungan, dilihat dari menurunnya nilai OR. Maka teknik regresi tergantung dari besarnya subjek yang diamati dan variabel yang dimasukkan. Penting juga untuk menentukan tes yang sesuai seperti Hosmer dan Lemeshow.^{5,8}

Keuntungan dan kerugian

Semua desain penelitian memiliki keterbatasan masing-masing. Tidak ada desain yang sempurna dan peneliti harus memilih desain penelitian yang terbaik untuk menjawab pertanyaan penelitiannya. Penelitian yang baik menunjukkan keterbatasan metodologi penelitian, maka peneliti lain mengetahui hal tersebut ketika mengulangi penelitian yang sama.⁵

Umumnya, penelitian kasus kontrol sederhana, hemat biaya dan hasil lebih cepat. Penelitian kasus kontrol dapat mengevaluasi beberapa paparan dan paling sesuai pada penyakit yang jarang dan lama. Desain ini lebih cocok pada pertanyaan penelitian mengenai etiologi atau penyebab penyakit dan efikasi terapi. Karena bersifat retrospektif, maka peneliti dapat mencari sekaligus beberapa paparan atau faktor risiko yang memungkinkan peneliti untuk membuat hipotesis lain pada penelitian selanjutnya. Biaya yang lebih rendah dan durasi penelitian yang lebih singkat, membuat desain ini menarik dan efektif bagi berbagai hipotesis kedokteran. Besar sampel yang lebih sedikit juga sangat bermanfaat untuk penelitian dengan penyakit (efek) yang jarang dibanding RCT atau kohort. Hal ini karena pada desain kasus kontrol, kelompok dibagi dua menjadi ada atau tidaknya kasus lalu dilihat kebelakang paparan, tatalaksana atau faktor risiko. Pada kohort kelompok dibagi menjadi ada atau tidaknya paparan, tatalaksana atau faktor risiko, baru dilihat ke depan frekuensi efek (penyakit). Frekuensi penyakit hampir selalu lebih kecil dari jumlah paparan, tatalaksana atau faktor risiko sehingga besar sampel pada desain kohort biasanya jauh lebih besar dari kasus kontrol.^{2,5,8,11}

Kerugian kasus kontrol adalah bias seleksi. Kasus kontrol yang bersifat retrospektif membatasi peneliti untuk memilih kasus. Berbeda dengan desain RCT,

pengambilan sampel secara acak dan blind pada kasus kontrol, dapat dicoba untuk mengurangi bias, meskipun tidak sepenuhnya bermanfaat. Dalam hal ini, peneliti dapat mengakui bahwa sampel kurang mewakili populasi.⁸

Keterbatasan kasus kontrol lainnya adalah tidak bisa mengestimasi prevalensi, karena proporsi orang-orang kasus dan kontrol adalah sama, yang ditentukan oleh peneliti dalam menghitung besar sampel dan ketika memasukkan rasio antara kasus dan kontrol. Prevalensi lebih sesuai pada desain potong lintang. Keterbatasan lain yaitu kurang sesuai pada penelitian dengan paparan jarang. Pada penelitian kasus rehabilitatif juga jarang digunakan karena analisis lebih kompleks dan kemungkinan menimbulkan bias. Selain itu pada penyakit dengan frekuensi tinggi cenderung melebihkan besarnya nilai hubungan dibandingkan relative risk (RR).^{5,8,11,12}

Bias lainnya yaitu bias informasi atau memori subjek yang biasanya terjadi ketika kontrol seolah-olah mengingat kemungkinan terkena paparan.

Kesimpulan

Penelitian kasus kontrol relatif lebih mudah dan cepat, pendekatannya lebih sederhana meskipun terdapat bias (umumnya bias seleksi dan informasi), namun bermanfaat pada penelitian dengan penyakit yang jarang. Meskipun jenis penelitian ini biasanya sangat tinggi, namun dapat dilakukan penggunaan kontrol penyakit insiden. Selain itu dengan pemilihan jenis penelitian yang tepat dan implementasi yang baik, desain ini dapat menjawab dengan baik pertanyaan penelitian.^{5,6}

Daftar Pustaka

1. Lewallen S, Courtright P. Epidemiology in Practice: Case-Control Studies. Community Eye Heal. 1998;11(FEB13):57.
2. Puspitasari H. Penelitian Case-Control. 2015. p. 13.
3. Irfannuddin. Cara Sistematis Berlatih Meneliti. 2019. p. 13.
4. Dey T, Mukherjee A, Chakraborty S. A Practical Overview of Case-Control Studies in Clinical Practice. Chest [Internet]. 2020;158(1):S57–64.
5. Soto A, Cvetkovic-Vega A. Estudios de casos y controles. Rev la Fac Med Humana. 2020;20(1):138–43.
6. Dupépe EB, Kicieliński KP, Gordon AS, Walters BC. What is a case-control study? Clin Neurosurg. 2019;84(4):819–26.
7. SIGN. Algorithm for classifying study design for

questions of effectiveness [Internet]. Www.Sign.Ac.Uk. 2014. p. 2.

8. Setia M. Methodology series module 2: Case-control studies. Indian J Dermatol. 2016;61(2):146–51.
9. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. BMJ. 2016;352:1–4.
10. Mansournia MA, Jewell NP, Greenland S. Case-control matching: effects, misconceptions, and recommendations. Eur J Epidemiol. 2018;33(1):5–14.
11. Belbasis, L., & Bellou V. Introduction to Epidemiological Studies. Genetic Epidemiology. An Autom Irrig Syst Using Arduino Microcontroller. 2018;1793(January):1–6.
12. Mayo NE, Goldberg MS. When is a case-control study not a case-control study? J Rehabil Med. 2009;41(4):209–16.