

Prinsip Dasar Uji Klinik

dr. Armen Muchtar

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia, Jakarta.

PENGANTAR

Uji klinik yang direncanakan dengan cermat pada sejumlah penderita guna menentukan nilai terapeutik obat atau cara pengobatan lainnya merupakan salah satu ciri dan langkah maju dalam perkembangan Ilmu Kedokteran Modern dewasa ini. Pengujian ini berusaha menjembatani hasil penelitian yang diperoleh dalam laboratorium dengan penggunaan obat dalam praktek.

Uji klinik tidak mudah dikerjakan karena memerlukan keahlian dan ketrampilan, menelan banyak biaya, menyita banyak waktu dan mengandung bahaya bagi penderita. Bahaya ini dapat timbul sewaktu penderita terikut dalam penelitian atau terjadi dalam praktek karena pengobatan penderita didasarkan atas kesimpulan hasil-hasil uji klinik yang tidak benar. Dengan demikian berarti mutu ilmiah dan efisiensi uji klinik merupakan hal yang pokok.

YANG DIMAKSUD DENGAN UJI KLINIK

Dalam sejarah perkembangan ilmu pengobatan ada dua buah tulisan yang dianggap merupakan laporan uji klinik pertama kali.

Ambroise Pare (1510 — 1590), seorang dokter ahli bedah militer, dalam suatu pertempuran melaporkan sebagai berikut: "*..... at length may oil lacked and I was constrained to apply in its place a digestive made .of yolks of eggs, oil roses, and turpentine. That night I could not sleep at my ease, fearing that by lack of cauterization I would find the wounded upon which I had not used the said oil dead from the poison. I raised myself early to visit them, when beyond my hope I found those to whom I had applied the digestive medicament feeling but little pain, their wound neither swollen nor inflamed, and having slept through the night. The others to whom I had applied the boiling oil were feverish with much pain and swelling about their wounds. Then I determined never again to burn this so cruelly the poor wounded by arquebuses*"(1).

James Lind (1716 — 1794), karena merasa ngeri atas kematian tiga perempat awak kapal Anson yang pulang mengelilingi dunia, merencanakan suatu uji klinik komparatif pengobatan scorbut. Pada tanggal 20 Mei 1747, dia melaporkan : "*I took twelve patients in the scurvy on board the Salisbury at sea. The cases were as similar as I could have them*.....

they lay together in one place.....and had one diet common to them all.

To two of them was given a quart of cider a day, to two an elixir of vitriol, to two vinegar, to two oranges and lemons, and the remaining two "an electuary recommended by an hospital surgeon". The most sudden and Visible good effects were perceived from the use of the oranges and lemons, one of those who had taken them being at the end six days fit for duty " (1)

Dari kedua laporan "uji klinik" yang sudah tua ini, sesungguhnya dapat ditarik kesimpulan uji klinik mempunyai ciri-ciri sebagai berikut :

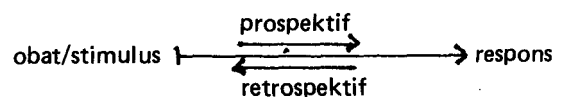
- merupakan penelitian yang bersifat prospektif dan experimental
- bertujuan menyembuhkan penderita
- merupakan penelitian komparatif/harus ada pembandingan.

Perkembangan baru dalam ilmu kedokteran modern menambahkan perlunya syarat-syarat berikut yang harus dipenuhi, yaitu :

- uji klinik harus bebas dari segala bias
 - analisa data harus dikerjakan menurut metode statistik.
- Berikut ini akan diuraikan secara singkat dasar-dasar pemikiran bagi perlunya ciri dan persyaratan diatas dalam uji klinik.

MERUPAKAN PENELITIAN PROSPEKTIF DAN EXPERIMENTAL

Penelitian prospektif—experimental harus dibedakan dari penelitian retrospektif dan survey. Prospektif berarti setiap subjek/penderita yang terikut dalam penelitian diikuti kedepan sesuai dengan perjalanan waktu, mulai dari diberikannya pengobatan sampai timbulnya respons. Sebaliknya penelitian dinyatakan bersifat retrospektif bila perjalanan klinik penyakit penderita ditelusuri kebelakang, mulai dari respons sampai pada saat mulai diberikan pengobatan atau stimulus lainnya.



Suatu penelitian dinyatakan bersifat experimental bila obat/stimulus yang diterima penderita sengaja direncanakan dan ditentukan sendiri oleh peneliti. Sebaliknya dalam suatu survey jenis pengobatan/stimulus yang diterima penderita adalah bersifat "rutin" berdasarkan ketrampilan dan pengetahuan yang dimiliki dokter pada saat itu. Fungsi peneliti pada survey adalah pasif, yaitu hanya mengamati respons yang timbul (2).

Karena uji klinik bersifat prospektif-experimental, maka persiapan yang cermat dapat dilakukan, dan biasanya dituangkan dalam bentuk protokol yang lengkap. Kemudian protokol uji klinik itu perlu diuji dan disempurnakan melalui penelitian pendahuluan (pilot study). Dalam penelitian pendahuluan dapat ditentukan ketepatan pemilihan penderita, kelancaran wawancara, ketepatan pengukuran respons penderita dan kerja sama antar peneliti. Disamping itu dari penelitian pendahuluan dapat diramalkan jumlah penderita yang dapat diikuti dalam penelitian. Hukum Lasagna menyatakan bahwa jumlah subjek yang dapat diikuti adalah sepersepuluh dari jumlah penderita yang sehari-hari kelihatan di klinik untuk penyakit yang hendak diteliti (3). Seandainya jumlah penderita yang diharapkan tidak mencukupi, maka penelitian multiklinik perlu dipertimbangkan.

BERTUJUAN MENYEMBUHKAN PENDERITA.

Dalam sejarah perkembangan ilmu pengobatan tercatat bahwa experimentasi pada manusia tidak selalu bertujuan untuk penyembuhan. Pada zaman Romawi kuno misalnya, penguasa dan dokter mencobakan zat racun dan sekaligus meneliti khasiat antidot pada narapidana atau tawanan perang. Dalam era Kedokteran Modern, kengerian akan experimentasi yang dilakukan oleh Nazi terhadap orang Yahudi telah mendorong lahirnya Kode Nuremberg, yang kemudian disempurnakan menjadi Deklarasi Helsinki (4). Dalam deklarasi itu antara lain dinyatakan :

- experimentasi klinik harus memenuhi prinsip-prinsip moral dan ilmu pengetahuan, dan hanya boleh dikerjakan atau diawasi oleh orang-orang yang mempunyai keahlian.
- manfaat yang hendak diperoleh penderita harus jauh melebihi risiko yang terkandung.
- penderita harus diberitahu tentang seluk beluk penelitian yang hendak dijalani, dan ia harus bebas untuk menolak atau menerima keikutsertaannya dalam penelitian itu.
- setiap saat penderita boleh menarik diri atau peneliti harus segera menghentikan penelitian bila timbul gejala-gejala yang mengancam kesehatan dan jiwa penderita.

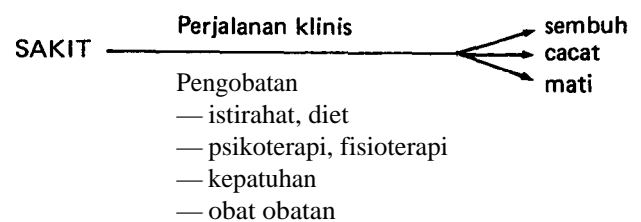
Bertitik tolak dari Deklarasi Helsinki, seorang peneliti yang menerima atau ikut menyelenggarakan uji klinik dapat dianggap tidak etis bila ia tidak mampu memenuhi persyaratan-persyaratan moral dan ilmiah. Peneliti yang mendahulukan kepentingan pribadi dari kepentingan penderita atau tidak menjaga mutu ilmiah penelitian adalah peneliti yang kurang etis.

HARUS ADA PEMBANDING

Pembandingan atau kelola adalah kelompok subjek/penderita yang mempunyai kondisi kesehatan/penyakit dan perlakuan

yang sepadan dengan kelompok experimentasi, kecuali dalam hal obat yang hendak diteliti manfaatnya. Sudah dimaklumi bahwa respons penderita terhadap pengobatan bukan saja berasal dari obat yang hendak diberikan, tetapi dapat pula berasal dari tindakan lain yang diberikan bersama obat.

Disamping itu respons penderita ditentukan pula oleh keparahan penyakit serta kondisi lainnya yang menyertai penyakit penderita. Istirahat ditempat tidur, diet, nasihat dokter dan perawat, fisioterapi dan kepatuhan ikut pula menentukan respons penderita terhadap pengobatan. Untuk menentukan berapa besar sesungguhnya peranan obat dalam usaha penyembuhan penderita, maka dalam suatu uji klinik harus ada kelompok kelola yang dalam segala hal menyamai kelompok experimentasi, kecuali dalam hal obat yang diteliti. Sehingga bila dalam analisa data ditemui adanya perbedaan respons yang nyata antara kedua kelompok, dengan yakin dapat dinyatakan bahwa perbedaan respons yang timbul adalah karena perbedaan obat yang diberikan.



Jenis pengobatan mana yang berperanan menyembuhkan penyakit penderita ?

Sebagai pembandingan terhadap obat yang diteliti biasanya kelompok kelola menerima obat lain (obat standard) atau placebo. Kegunaan placebo dalam uji klinik terutama adalah untuk memisahkan "placebo effect" dari efek obat yang sesungguhnya (5).

Dalam uji klinik dibedakan dua macam bentuk kelola yaitu kelola yang bersamaan waktunya (concurrent) dan kelola historik, tetapi yang dianggap memenuhi standar ilmiah adalah kelola "concurrent". Kelola historik hanya dapat dibenarkan pada uji klinik terhadap penyakit-penyakit yang selama ini belum ada obat yang efektif, kasus-kasus penyakit yang jarang dijumpai, atau pada pengukuran efek farmakologik pada uji klinik fase I dan II. Berdasarkan perjalanan klinis dan tujuan pengobatan maka pengikutsertaan kelompok kelola ke dalam uji klinik dapat dilakukan secara paralel, menyilang dan sekuensial.

Dengan adanya kelompok pembandingan dalam uji klinik, maka dapat diketahui pengobatan mana yang lebih efektif dan lebih aman, sehingga kemajuan dalam pengobatan yang rasional dapat terjamin perkembangannya.

HARUS BEBAS DARI BIAS

Bias adalah tiap proses pada setiap tahap penentuan sikap dan pendapat yang cenderung memberikan hasil dan kesimpulan yang secara sistematis berbeda dari yang sebenarnya. Dalam setiap studi analitik ada beberapa tahap kegiatan yang harus dilalui, dimana pada setiap tahap ada berbagai prosedur yang dapat menjadi sumber bias (6).

Uji klinik adalah salah satu bentuk studi analitik yang dianggap paling sempurna rancangannya, tetapi dapat memberikan dua bentuk bias yang tidak dimiliki oleh jenis studi analitik lainnya, yaitu kemungkinan timbulnya bias sewaktu alokasi penderita kedalam kelompok-kelompok experimental dan kelola, dan sewaktu mengukur dan membandingkan efek obat.

Kemungkinan timbulnya bias sewaktu alokasi penderita dapat diatasi dengan cara melakukan alokasi secara acak (randomized allocation). Alokasi teracak merupakan prosedur yang menjamin setiap subjek mempunyai peluang ("chance") yang sama besarnya untuk dapat masuk kedalam setiap kelompok pengobatan yang ada dalam uji klinik. Jaminan ini hanya dapat diberikan bila untuk prosedur alokasi penderita ini digunakan "random tabel". Sedangkan prosedur lain misalnya alokasi penderita secara sistemik atau bergantian, kocokan angka, atau lambungan uang logam dianggap tidak bebas dari bias, memakan waktu, atau hanya bermanfaat untuk alokasi teracak yang sederhana. Karena alokasi secara acak membebaskan peneliti dari bias, maka biasanya akan didapat kelompok experimental dan kelola yang mempunyai data dasar ("baseline data") yang seimbang. Data dasar dalam kelompok experimental dan kelola dinyatakan seimbang bila analisa statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara data dari kedua kelompok.

Bila dalam suatu uji klinik disimpulkan bahwa satu obat lebih baik dari yang lainnya, maka hal ini mungkin timbul karena, a) kelompok experimental dan kelola tidak mempunyai data dasar yang sama (tidak seimbang), b) obat yang diselidiki lebih superior dari obat standar atau placebo, c) adanya perbedaan yang kecil dari efek obat yang berubah menjadi nyata karena efek obat yang satu diperkuat oleh faktor-faktor dalam kelompok yang menguntungkan. Faktor a dan c ini adalah merupakan bias yang hanya dapat disingkirkan dengan alokasi teracak.

Kemungkinan timbulnya bias sewaktu mengukur efek obat atau respons penderita dapat dihindari dengan cara melakukan observasi atau pengukuran dalam keadaan tersamar ganda (double-blind). Pada keadaan ini penderita dan peneliti yang memberi obat sama-sama tidak dapat membedakan obat manakah yang mereka minum, apakah obat yang hendak diteliti atautkah obat standar/placebo. Supaya kedua jenis obat tersebut betul-betul tidak dapat dibedakan oleh penderita dan peneliti, maka bentuk, ukuran, rasa dan bau, cara dan frekuensi pemberian obat harus dibuat sama, misalnya dengan jalan memasukkan obat yang bersangkutan kedalam "wafer capsules".

Disamping itu jenis tindakan lain yang diterima kedua kelompok penderita harus sama kualitas dan kuantitasnya. Dengan cara ini bias yang berasal dari perasaan entusiasme terhadap obat baru, atau skeptis karena efek samping salah satu obat, dapat ditiadakan pengaruhnya terhadap penilaian efek obat atau respons penderita. Suasana tersamar selama penelitian dapat terungkap bila timbul efek samping atau efek lain yang khas untuk satu macam obat. Bila diduga keadaan ini dapat terjadi selama penelitian, maka disamping peneliti yang menangani penderita harus ada peneliti lain yang khusus menilai respons penderita saja.

ANALISA DATA SECARA STATISTIK

Penggunaan metoda statistik dalam pengumpulan dan pengolahan data uji klinik bertujuan untuk menentukan apakah perbedaan atau persamaan hasil pengobatan pada kelompok experimental dan kelompok kelola terjadi karena peranan faktor-faktor kebetulan ("chance factor"), obat atau prognos.

Peranan faktor kebetulan dalam menimbulkan persamaan atau perbedaan hasil pengobatan antara kelompok expert mental dan kelola tidak dapat disingkirkan sama sekali, tetapi kemungkinan peranannya dapat diperkecil dengan menyertakan jumlah sampel yang cukup untuk setiap kelompok. Metode statistik yang digunakan untuk menentukan jumlah sampel yang mencukupi adalah dengan terlebih dahulu menetapkan taraf kemaknaan statistik dan klinis dari perbedaan hasil pengobatan antara kelompok experimental dengan kelompok kelola.

Taraf kemaknaan statistik dalam analisa data dihubungkan dengan simbol alfa dan beta, dimana alfa menyatakan besarnya kemungkinan (probability) dari hasil uji klinik tersebut bersifat positif semu ("false positive"), sedangkan beta menyatakan besarnya kemungkinan hasil uji klinik ini bersifat negatif semu ("false negative"). Bila alfa dinyatakan sama dengan 0,05, berarti selalu ada kemungkinan 1 dalam 20 uji klinik yang serupa yang perbedaan hasil pengobatan antara kelompok experimental dan kelola timbul secara kebetulan dan bukannya karena obat. Bila beta dinyatakan sama dengan 0,1 berarti selalu ada kemungkinan 1 dalam 10 uji klinik yang serupa yang kebetulan tidak memperlihatkan perbe-

Tabel I : Analogi antara konklusi diagnostik dengan pemikiran statistik

JALAN PIKIRAN DIAGNOSTIK		
Hasil tes diagnostik	Penyakit yang sesungguhnya	
	ADA	TIDAK ADA
Positif	diagnosis benar (sensitivitas = $1 - \beta$)	diagnosis salah (positif semu = alfa)
Negatif	diagnosis salah (negatif semu = beta)	diagnosis benar (spesifisitas = $1 - \alpha$)

JALAN PIKIRAN STATISTIK		
Hasil analisa data	Perbedaan yang sesungguhnya	
	ADA	TIDAK ADA
Ada perbedaan yang bermakna, tolak H ₀	Tidak keliru (probability = $1 - \beta$)	kekeliruan jenis I/ positif semu (probability = alfa)
Tidak ada perbedaan yang bermakna, terima H ₀	kekeliruan jenis II/negatif semu (probability = beta)	tidak keliru (probability = $1 - \alpha$)

H₀ = hipotesa nol.

daan hasil pengobatan yang bermakna antara kelompok experimental dan kelola, padahal dalam 9 uji klinik lain yang serupa perbedaan yang bermakna itu selalu dijumpai.

Pengertian positif semu dan negatif semu dari uji klinik akan lebih mudah difahami bila uji klinik dianggap analog dengan tes diagnostik (7). Suatu test diagnostik dinyatakan positif semu bila tes menunjukkan hasil yang positif, tetapi penyakit yang sesungguhnya tidak ada. Misalnya hasil pemeriksaan sputum menunjukkan adanya sel-sel ganas, tetapi pemeriksaan lebih lanjut (dengan foto- dan biopsi) tidak menunjukkan adanya kanker paru. Bila dalam tes diagnostik ini besarnya hasil positif semu adalah $\alpha = 0,05$, maka nilai $1 - \alpha (= 0,95)$ mencerminkan spesifisitas dari test diagnostik yang bersangkutan.

Dengan menganggap beta sama dengan nilai negatif semu dalam tes diagnostik, maka dengan jalan pikiran yang sama dengan diatas, nilai $1 - \beta$ mencerminkan sensitivitas dari tes diagnostik. (Lihat Tabel I). Dengan demikian, sesungguhnya uji klinik adalah suatu alat ukur yang digunakan untuk menilai manfaat pengobatan, yang sensitivitas dan spesifisitasnya ditentukan oleh besar sampel. Makin besar jumlah sampel makin spesifik dan makin sensitif hasil yang diperlihatkan oleh uji klinik yang bersangkutan, dan berarti pula makin kecil peranan faktor kebetulan dalam mempengaruhi hasil uji klinik. Besar sampel yang memadai untuk suatu uji klinik adalah :

$$n = \left(\frac{1}{\Delta^2}\right) \left\{ Z_{\alpha} [2\bar{p}(1 - \bar{p})]^{\frac{1}{2}} + Z_{\beta} [p_2(1 - p_2) + p_1(1 - p_1)]^{\frac{1}{2}} \right\}^2$$

n = besar sampel perkelompok; Δ perbedaan hasil pengobatan yang diduga secara klinis bermakna.

Z_{α} , Z_{β} = nilai yang didapatkan pada tabel distribusi normal sesuai dengan α dan β

p_1 = proporsi kesembuhan dengan obat I; p_2 = proporsi kesembuhan dengan obat II, $\bar{p} = 1/2 (p_1 + p_2)$.

Biasanya jumlah sampel yang diperlukan untuk suatu uji klinik sudah tersedia dalam bentuk tabel (8).

Ada atau tidaknya peranan faktor prognostik dalam mempengaruhi hasil pengobatan dapat ditentukan bila si peneliti tidak lupa mengelompokkan penderita atas beberapa subkelompok berdasarkan tingkat prognosis penyakit yang sama, dan kemudian melakukan analisa statistik atas data yang berasal dari subkelompok yang sama, masing-masing dari kelompok experimental dan kelola. Suatu hasil uji klinik mungkin saja memberikan perbedaan yang bermakna antara kelompok eksperimental dengan kelompok kelola, tetapi perbedaan yang bermakna itu tidak terlihat bila hasil pengobatan dibandingkan dalam subkelompok yang sama tingkat prognostiknya. Misalnya, adalah hasil uji klinik dibawah ini. (Lihat Tabel II).

Dalam contoh uji klinik ini sekaligus juga terlihat bahwa penderita dalam kelompok obat A dan B tidak sebanding dimana dalam kelompok A tercakup lebih banyak penderita yang penyakitnya berat, sedangkan pada kelompok B tercakup lebih banyak penderita yang lebih ringan penyakitnya. Hasil pengobatan total memberi kesan obat B lebih baik daripada obat A. Sebaliknya suatu uji klinik yang memberikan hasil pengobatan yang sama pada kelompok experimental dan kelola, dapat mengungkapkan perbedaan hasil yang bermakna bila dibandingkan dalam tingkat prognostik yang sama. Lihat hasil analisa uji klinik dibawah ini. (Lihat Tabel III).

Dalam contoh uji klinik ini terlihat bahwa ada perbedaan hasil kesembuhan antara placebo, obat A dan obat B, pada tingkat prognosa yang sama.

Dari uraian diatas dapat diringkaskan bahwa dalam uji klinik, analisa statistik diperlukan untuk :

- menilai kesebandingan ("comparability") antara kelompok experimental dengan kelompok kelola.

TABEL II : Perbedaan hasil kesembuhan karena penderita kelompok A & B tidak sebanding

	OBAT A		OBAT B	
	jumlah pasien	sembuh	jumlah pasien	sembuh
Penyakit ringan (prognosa baik)	30	24(80%)	70	56(80%)
Penyakit berat (prognosa buruk)	70	14(20%)	30	6(20%)
Total	100	38(38%)	100	62(62%)

TABEL III : Hasil total pengobatan sama, namun ada perbedaan hasil pada tingkat prognostik yang sama

	PLACEBO		OBAT A		OBAT B	
	jumlah pasien	sembuh	jumlah pasien	sembuh	jumlah pasien	sembuh
Prognosa baik	50	35(70%)	50	45(90%)	50	25(50%)
Prognosa jelek	50	15(30%)	50	5(10%)	50	25(50%)
Total	100	50(50%)	100	50(50%)	100	50(50%)

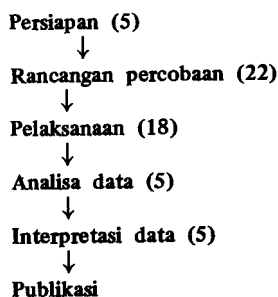
- menilai apakah ada perbedaan hasil pengobatan yang bermakna antara kelompok experimental dengan kelompok kelola
- menilai peranan faktor prognostik terhadap hasil pengobatan.

PENUTUP

Uji klinik yang telah selesai dikerjakan biasanya diberitakan atau dibacakan dalam majalah atau pertemuan ilmiah. Seorang peneliti harus bersifat jujur dan cermat, dimana ia harus meninjau kembali secara kritis pekerjaan yang telah dilakukannya, dan berusaha menghindari interpretasi yang berlebihan dari hasil uji klinik yang telah dikerjakannya. Hanya dia yang sesungguhnya mengetahui kualitas dan keterbatasan data yang diperoleh. Seringkali seorang peneliti tidak mengindahkan masalah "drop outs", tidak mencatat dan tidak menganalisa data efek samping, keliru dalam memilih parameter (variable) yang sesuai, salah menggunakan tes statistik yang sesuai, dan lain sebagainya.

Di Indonesia pemberitaan tentang hasil uji klinik ini cukup banyak, dan telah dilakukan pengamatan terhadap persyaratan yang harus dipenuhi dalam mengerjakan uji klinik. Ternyata sedikit sekali dari uji klinik tersebut yang memenuhi persyaratan (9). Kekurangan utama yang terlihat adalah uji klinik tersebut tidak mempunyai kelola, alokasi random tidak dikerjakan, jumlah sampel tidak memadai, dan tidak ada analisa statistik. Hasil-hasil uji klinik seperti ini tentu saja mudah memberikan kesimpulan yang menyesatkan. Agaknya kebanyakan dari uji klinik yang ada di Indonesia digolongkan sebagai "promotional trial" atau merupakan "testimonial report" yang disponsori perusahaan farmasi, sehingga seringkali mengabaikan persyaratan ilmiah yang harus dipenuhi. Seharusnya seorang peneliti sanggup membuat rancangan percobaan sendiri, dan berani menolak rancangan percobaan yang disodorkan sponsor bila dianggap kurang bermutu.

Dr. D. L. Sackett (6) telah menghitung bahwa dalam melaksanakan penelitian klinik yang bersifat analitik ada 56 jebakan yang dapat menjadi sumber bias. Sumber kesalahan kebanyakan terjadi pada fase-fase perencanaan dan pelaksanaan, dimana kesalahan ini tidak dapat diperbaiki lagi setelah uji klinik selesai dilaksanakan.



Banyaknya kemungkinan kesalahan yang dapat terjadi pada studi analitik.

Melihat begitu banyaknya jebakan-jebakan yang dapat menjadi sumber kekeliruan, dan mengingat masih rendahnya mutu uji klinik di Indonesia, maka seorang peneliti harus berusaha memperbaiki sikap, meningkatkan ilmu serta ketrampilan dalam penyelenggaraan uji klinik.

Uji klinik adalah sesuatu yang mudah diucapkan tetapi memerlukan pengorganisasian yang rumit dan harus ditangani secara cermat oleh peneliti ahli.

KEPUSTAKAAN

1. Bull JP. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis.* 1959; 10: 218 -248.
2. Feinstein AR. Statistics versus science in the design of experiments. *Clin Pharmacol Ther.* 1970; 11: 282 — 292.
3. Gore SM. Assessing Clinical Trials, First step. *Brit Med J.* 1981; 282: 1605 — 1607.
4. Goldstein A, Aronow L, Kalman JM. Principles of Drug Action The Basis of Pharmacology. Dalam chapter 14. *Drug Evaluation in Man*, 779—832. Wiley Int. Ed. , 1974.
5. Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th edition, Mc. Milian, New York, 1975.
6. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979; 32 : 51—63.
7. Feinstein AR. Clinical biostatistics XXXIV. The other side of statistical significance : alpha, beta, delta, and the calculation of sample size. *Clin Pharmacol Ther.* 1975; 18: 491 — 504.
8. Rumke CL. Uncertainty as to the acceptance or rejection of the presence of an effect in relation to the number of observations in an experiment. *Triangle* 1968; 8: 284 — 289.
9. Muchtar A, Syamsudin U, Sardjono SO, Setiawan B. Assessment of Clinical Trial Reports. Report Cases from University of Indonesia School of Medicine. The 2nd Asian/Western Pasific Regional Meeting of Pharmacologists, Yogyakarta, Indonesia June 1979.

