

Statistika Farmasi

Indah Solihah

STATISTIKA FARMASI

PENDAHULUAN

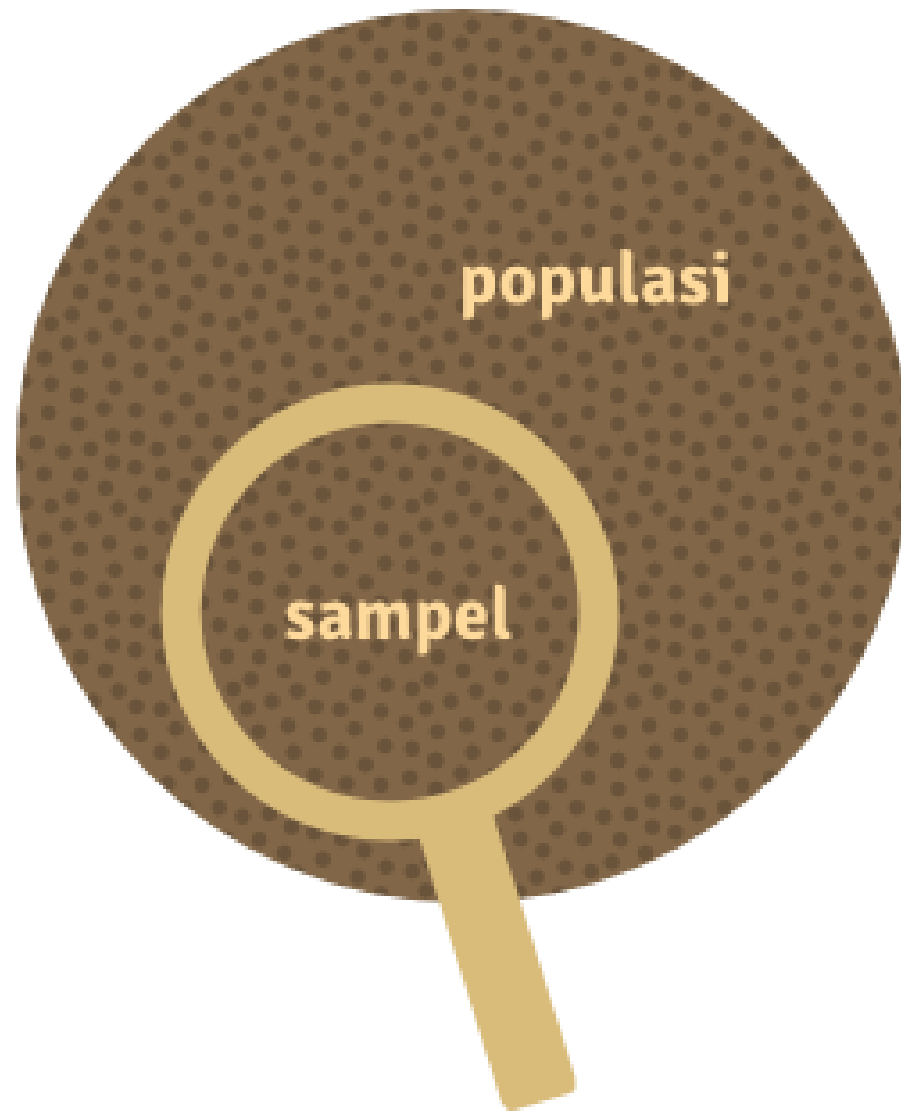
Statistika Farmasi: Statistika yang diterapkan dalam ilmu kefarmasian.

Statistika:

- (i) Ilmu yang mempelajari tentang cara pengumpulan, penyusunan, penyajian, analisis, dan interpretasi data. Pengertian ini yang dipelajari.**

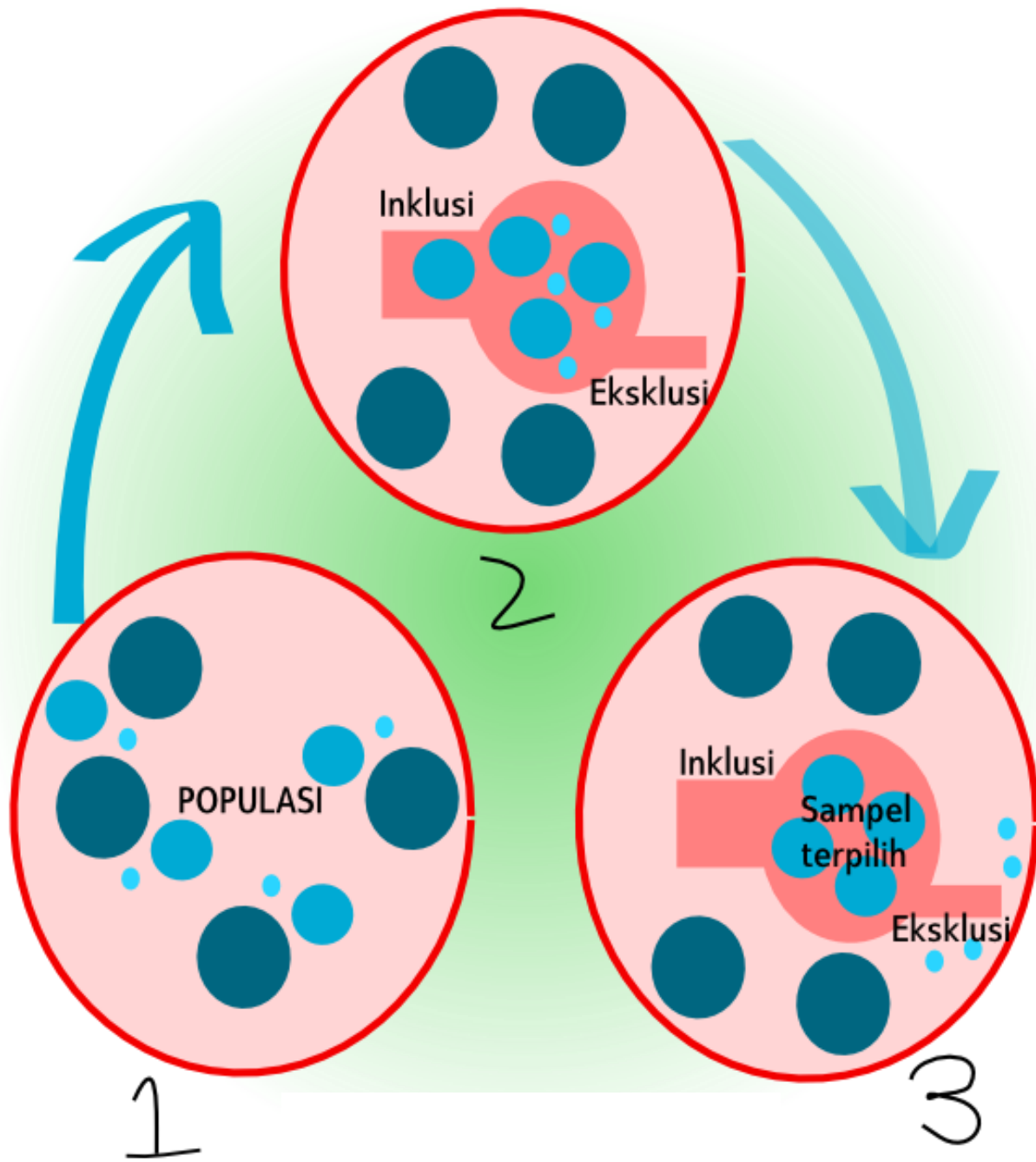
- (ii) Data kuantitatif (angka) yang menunjukkan suatu fenomena, misalnya jumlah penduduk, jenis obat yang beredar, jenis penyakit, korban bencana alam, jumlah lulusan, usia harapan hidup, penderita penyakit menular, dsb.**

Ilmu Kefarmasian: Ilmu yang mempelajari interaksi antara materi (obat = bahan kimia) dengan system biologis.

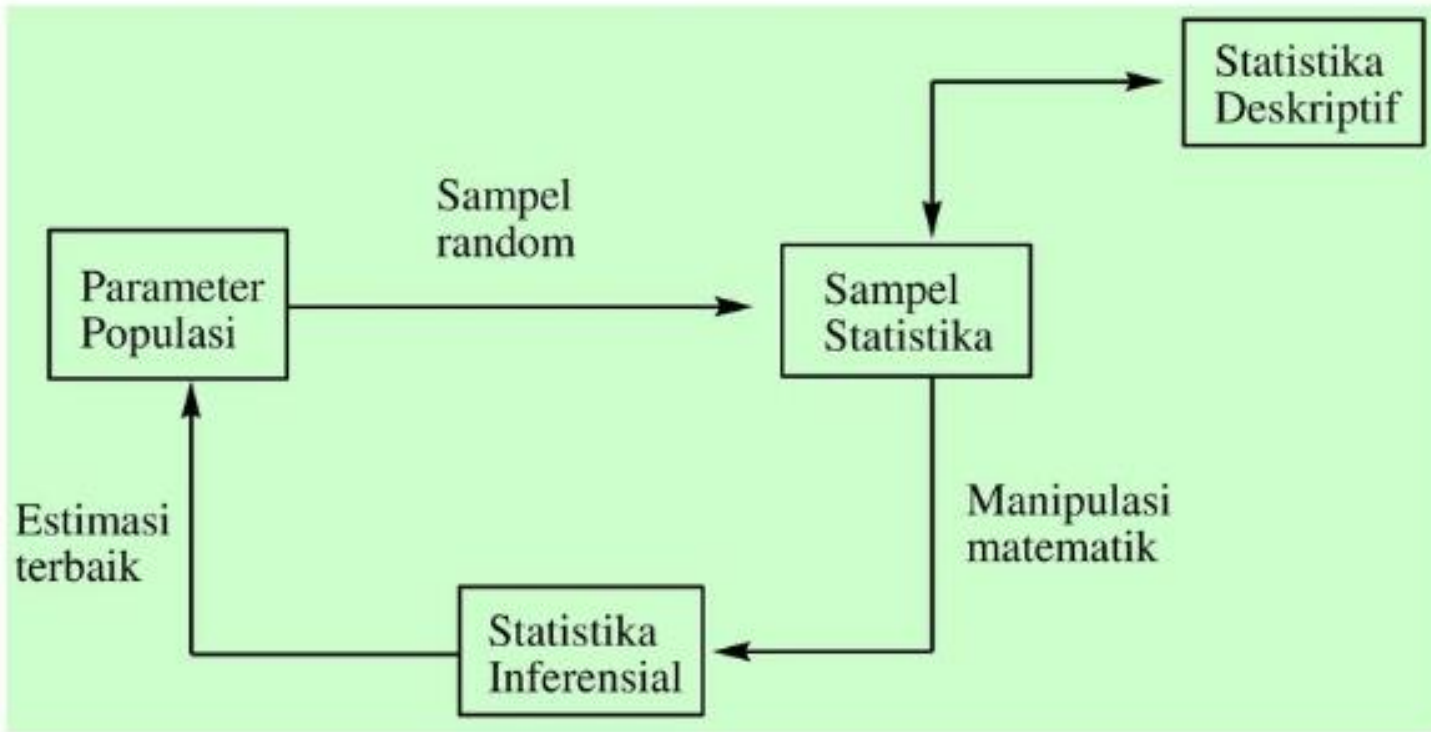


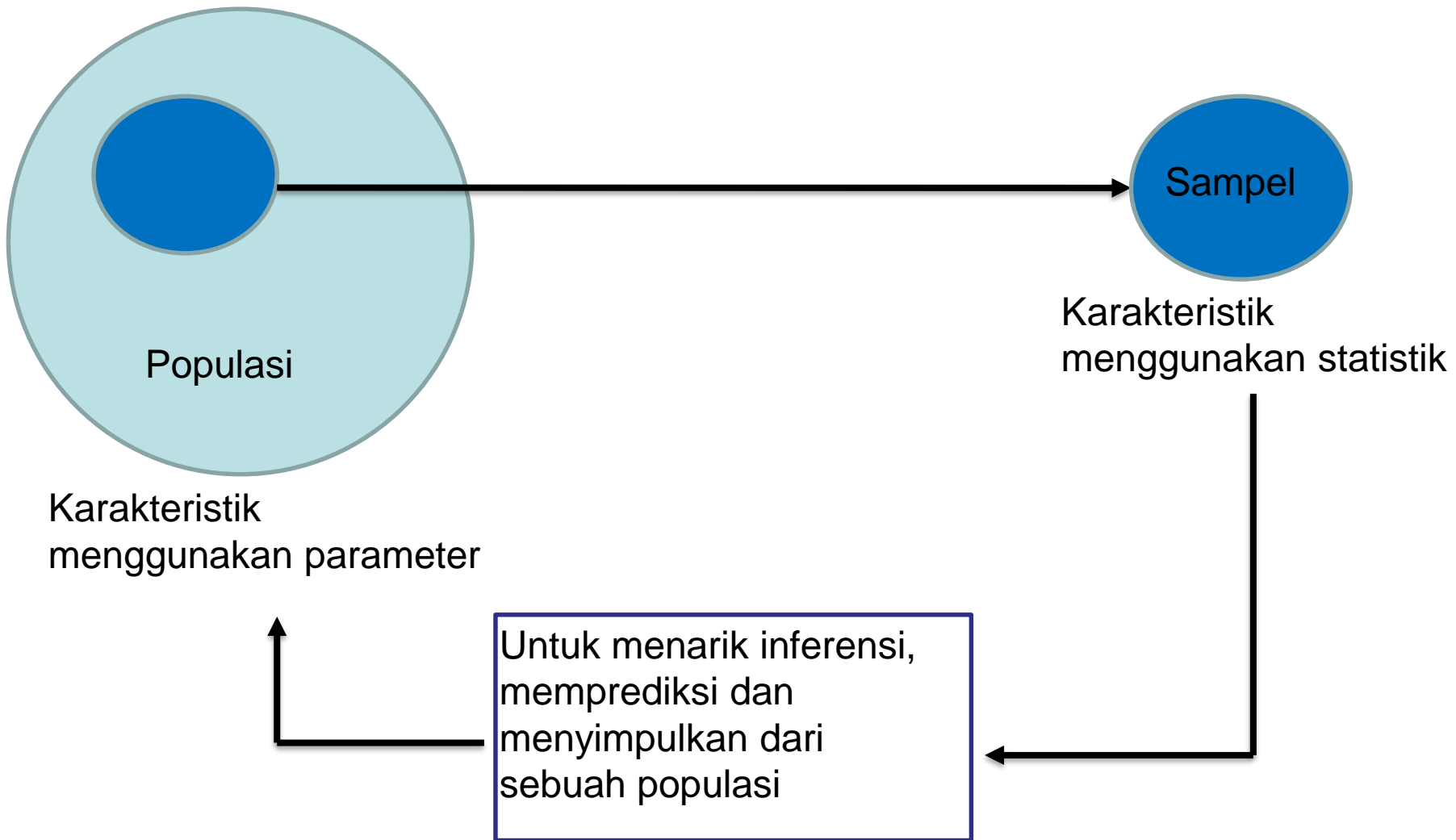
Populasi dan Sampel

- **Populasi adalah seluruh objek yang ingin diketahui sifat atau karakteristiknya. Populasi dapat berhingga (finit) dapat pula tak berhingga (infini).**
- **Dalam pengujian suatu objek tidak mungkin menggunakan semua populasi (misalnya obat, kalau diuji semua, tidak ada yang dapat digunakan untuk pengobatan) -----> perlu sampel.**
- **Sampel (cuplikan, contoh) : bagian kecil populasi sebagai objek pengujian untuk mengetahui sifat/karakteristik populasi**



- Berdasarkan cakupannya, statistik dibedakan atas:
- **Statistik deskriptif (deduktif):** Fase statistik yang hanya ingin menjelaskan karakteristik data yang dikumpulkan/diamati dari sampel yang dianalisis.
- Dalam praktek, tidak jarang karakteristik sampel yang diambil secara acak “ditetapkan” berdasarkan pengetahuan dari karakteristik populasi yang sudah dikenal (sosial)
- **Statistik inferens: (induktif):** statistik terkait dengan karakteristik populasi berdasarkan data sampel. Statistik inferens meliputi berbagai prosedur uji statistik: uji-t, uji-F, analisis varian, uji chi-kuadrat, uji korelasi, dsb. Karakteristik populasi disebut “parameter”, sedangkan karakteristik sampel disebut “statistik”.
- Kesimpulan hasil analisis statistik tidak bersifat mutlak, melainkan hanya bersifat kebolehjadian (*probability*). -----> Statistik sangat erat terkait dengan teori kebolehjadian atau teori probabilitas.
- Probabilitas 50% tidak berarti kalau melakukan dua kali percobaan mesti berhasil sekali, gagal sekali.; dapat saja terjadi dua-duanya gagal, dapat juga dua-duanya berhasil! Bgmn ujian mhs?





VARIABEL

- **Variabel merupakan suatu atribut, karakteristik, atau sifat terukur yang dapat bervariasi dari satu pengamatan terhadap yang lain.**

Apoteker: jenis kelamin, tinggi, berat, status pernikahan, predikat kelulusan, ranking, nilai ujian farmakologi, golongan darah, tekanan darah, dsb. Dg cara demikian, secara numerik, masing-masing mhs dpt dibedakan.

- **Variabel dapat juga bersifat non-numerik, misalnya warna (merah, hijau, kuning, biru), variable rasa (pahit, manis, asin, masam, dsb). Dalam hal ini sering masing-masing warna diberi notasi misalnya merah = 1, hijau = 2, biru = 3, dst.**

Variabel numeric dapat dibedakan atas

- **Variabel diskret** : berupa bilangan bulat, misalnya pada hasil penghitungan: jumlah orang/pasien, binatang, ampul, flakon, kapsul, dsb., misalnya dua, tiga, delapan, seratus, dua ribu, dst.

Kalau diperoleh dari hasil perhitungan mesti dilakukan pembulatan (15,2 ---> 16; 139,7 -----> 140; dst.)

Termasuk variabel diskret kalau pemisahan variabel tsb jelas ada pemisahan (gap) satu terhadap yang lain, misalnya jenis kelamin (laki-perempuan), lulus-gagal, di bawah dan di atas rerata, dan kelompok usia: 0 – 20 th, 21 – 40 th, 41 – 60 th, di atas 60 th.

- **Variable kontinu**, bukan berupa bilangan bulat, misalnya pada usia (3,1 12,35 61,2 th, dst), hasil pengukuran: tinggi badan, berat tablet, volume infus, gula darah, tekanan darah. dsb.

Variabel independen dan dependen

- **Variabel merupakan suatu atribut, karakteristik, atau sifat terukur yang dapat bervariasi dari satu pengamatan terhadap yang lain.**
- **Dalam penelitian, variabel biasa dibedakan atas variabel *independen* (bebas) dan variabel *dependen* (bergantung).**
- **Variabel independent (bebas) dikendalikan oleh peneliti sedangkan variabel dependen (bergantung), sebagai respon terhadap variabel independen.**
- **Sebagai contoh, uji klinik obat baru. Pemilihan subjek dan kelompok kontrol merupakan variabel bebas, sedangkan hasil percobaan (penurunan tekanan darah, data farmakokinetik, lama tinggal di R.S) merupakan variabel bergantung.**

- Berdasarkan sifatnya, data dibedakan menjadi data kualitatif dan data kuantitatif
- Data kualitatif (data kategorik) :
 - Data nominal
 - Data ordinal
- Data kuantitatif (data numerik):
 - Data interval
 - Data rasio

Data Nominal

- Peneliti ingin mengetahui apakah multivitamin Redoxon, Cerebrofit XL, atau Votalong C yg paling sering dipilih mahasiswa Farmasi UNSRI utk meningkatkan ketahanan tubuh dan daya pikirnya. Peneliti mengambil sampel 3 mhs setiap kelas dari angkatan 2015-2018 yg suka minum multivitamin, shg didapatkan $3 \times 8 = 24$ mhs dari smw angkatan. Lalu mereka menulis 1 = jika sering minum Redoxon, 2 =jika sering minum Cerebrofit, 3 = jika sering minum Vitalong C
- Didapatkan data percobaan sbb:

No	Pilihan	No.	Pilihan
1	2	13	2
2	3	14	2
3	1	15	2
4	3	16	1
5	3	17	3
6	2	18	1
7	2	19	3
8	3	20	2
9	3	21	3
10	2	22	2
11	2	23	3
12	1	24	2

Data Ordinal

- Peneliti ingin mengetahui tk kekentalan sediaan sirup yg dibuat namun dia tdk memiliki viscometer, lalu dia mengklasifikasikan 30 sediaan sirup mjd 3 kategori, yaitu 1 = kental, 2 = agak kental, 3 = encer.
- Didapatkan data percobaan sbb:

No.	Tk.kekentalan	No.	Tk.Kekentalan
1	1	16	1
2	3	17	3
3	1	18	1
4	3	19	3
5	1	20	2
6	2	21	1
7	2	22	2
8	3	23	1
9	1	24	2
10	2	25	1
11	1	26	1
12	1	27	3
13	2	28	3
14	1	29	1
15	3	30	2

a. Data Interval

- Data ini mempunyai interval/skala tertentu yang mana perbedaan tiap level skala adalah sama
- Sebagai contoh
 - Cukup panas jika suhu $60 - 80$ °C
 - Panas jika suhu $80 - 100$ °C
 - Sangat panas jika suhu antara $100 - 120$ °C
- Data interval tidak mempunyai nilai nol yang absolut

b. Data rasio

- Data rasio ini adalah data bersifat angka dalam arti sebenarnya
- Perbedaan dengan data skala adalah bahwa data rasio mempunyai nilai nol (0) dalam arti sebenarnya

PEMILIHAN UJI STATISTIKA

- Untuk memilih uji statistika inferensial yang tepat maka kita harus memahami jenis variabel yang terlibat
 - **Jenis variabel berdasarkan data**
 - Kualitatif → non-parametrik
 - Kuantitatif → parametrik
 - **Variabel mana yang dikontrol oleh peneliti (bebas) dan mana yang tidak dikontrol (tergantung)**

Prosedur Uji Statistik Inferens

- ***Pertama, menentukan pertanyaan/tujuan penelitian.*** Misalnya “Kita ingin tahu apakah tiga batch tablet tertentu memiliki keseragaman kadar yang sama”. Secara singkat : “Apakah keseragaman kadar 3 batch ini sama?”
- ***Kedua, merumuskan hipotesis.*** Kita merumuskan hipotesis apakah akan menerima atau menolak hasil uji statistik. Hipotesis itu: “*Batch A sama dengan Batch B, sama dengan Batch C*”
- ***Ketiga, memilih cara uji yang sesuai.*** Bertolak dari data yang ada, kita memilih variable bebas, variabel bergantung, dan uji statistik yang benar/sesuai, dengan memperhatikan apakah variabel itu bebas atau bergantung.
- **Contoh:** Batc A, B, dan C merupakan variabel bebas dengan hasil analisis sebagai variabel kontinu ----> uji statistik yang sesuai adalah analisis varian. (Kita pelajari kemudian).

- ***Keempat, pengambilan sampel secara benar.*** Sampel diambil secara acak (populasi homogen) dari masing-masing batch. Ukuran sampel harus memadai agar hasil akurat dan reliabel.
- ***Kelima, pengumpulan data.*** Pengumpulan data harus menjamin bahwa masing-masing hasil saling independen (tidak terpengaruh hasil yang lain).
- ***Keenam, uji-statistik.*** Proses uji statistik melibatkan berbagai konsep matematik. Sebaiknya digunakan program komputer yang sudah mapan untuk menghindari kejemuan.
- ***Ketujuh, pengambilan keputusan.*** Berdasarkan data yang terkumpul dan analisis statistik dari data sampel dapat ditarik pernyataan (inferens) tentang populasi yang diuji. Misalnya, berdasarkan hasil uji statistik, hipotesis bahwa ketiga batch sama, diterima. Atau dengan perkataan lain, kurang ada bukti untuk menolak hipotesis yang menyatakan ketiga batch tablet sama.

Latihan

Dari variabel berikut, mana yang diskret, mana yg kontinu?

- Percobaan vs plasebo (kontrol)
- Bentuk sediaan obat – tablet/kapsul/lainnya
- Uji obat lawan referen standar
- Pengukuran ketersediaan hayati
- Kadar prolaktin (ng/ml) lelaki vs perempuan
- Usia (tahun) riwayat merokok

Dari data berikut, mana yg termasuk variabel diskret dan kontinu?

- Jumlah zat aktif uji dissolusi: memenuhi kriteria/tidak
- Kekerasan tablet laju disinetgrasi
- Berat tablet ukuran tablet: tebal/diameter
- Formulasi A, B, atau C

SAMPLING :

PENGAMBILAN SAMPEL

Prinsip: sample yang diambil harus mewakili populasi sehingga karakteristik sample merupakan taksiran terbaik (*best estimate*) karakteristik (*parameter*) populasi.

- 1. Sampling acak (*random sampling*); pengambilan sample secara acak dengan asumsi “masing-masing objek memiliki kesempatan yang sama untuk terpilih”**

Cara sampling ini dilakukan untuk populasi yang homogen (atau dianggap homogen).

Biasanya dilakukan menggunakan table bilangan acak (*random numbers table*). Pada cara ini dimulai angka tertentu secara acak, selanjutnya diikuti aturan tertentu.

- 2. Sampling selektif. Cara ini sering juga disebut “*nonprobability sampling method*”. Sampling selektif dianggap lebih praktis dan lebih realistic, sesuai dengan yang dikehendaki, namun tetap harus mempertimbangkan bahwa sample yang diambil harus mewakili populasi yang diuji.**

- **Ada tiga macam sampling selektif.**
- **Sampling sistematis**
Sampel diambil berdasarkan kelipatan angka tertentu (mis. urutan ke n pada memanggil mhs).
- **Sampling terstratifikasi (*stratified sampling*)**
Populasi dibagi menjadi kelompok-kelompok (strata) berdasarkan kemiripan karakteristik, kemudian masing-masing objek diambil secara acak.

Cara ini sangat dianjurkan kalau strata sangat berbeda dan semua objek/individu dalam masing-masing strata mirip.

- **Sampling kluster (*cluster sampling*)**
Cara sampling ini dilakukan kalau banyak individu/objek primer, diklusterkan menjadi unit sekunder yang lebih besar sehingga dapat dilakukan sub-sampling.

Contoh aplikasi

- **Sampling sistematis**

Contoh di bidang farmasi, misalnya pengambilan sample tablet setiap 30 atau 60 menit secara acak. Di sini, jarak waktu 30 atau 60 menit dipilih secara acak, mungkin bisa jarak waktu yang lain.

- **Sampling terstratifikasi (*stratified sampling*)**

Contoh, untuk meyakinkan bahwa 25% perokok terwakili dalam kelompok uji maupun kontrol ($n=100$) dilakukan sampling sbb.

Voluntir dikelompokkan menjadi dua stratum: perokok dan bukan perokok. Dipilih 25 orang perokok secara acak sebagai kelompok uji dan 25 orang perokok sebagai kontrol.. Dengan cara yang sama dipilih 75 orang bukan perokok, digabungkan pada dua kelompok sebelumnya, sehingga kedua kelompok beranggotakan 100 orang.

Cara ini sangat dianjurkan kalau strata sangat berbeda dan semua objek/individu dalam masing-masing strata mirip.

- **Sampling kluster (*cluster sampling*)**

Sebagai contoh pengambilan sampel tablet (primer) yang sudah "dibotolkan" (sekunder). Misalnya 150 kontainer serbuk kemikalia tiba di pabrik farmasi dan laboratorium jaminan mutu ingin menguji kecermatan kemikalia atau rendahnya kontaminan. Daripada mengambil masing-masing kontainer secara acak, lebih baik mengambil "ekstrak" dari masing-masing kontainer (bagian atas, tengah, dasar) untuk dianalisis.

Accurate



An arrow in the center indicates high accuracy.

Precise but not accurate



Arrows far from the center indicate low accuracy. Arrows close together indicate high precision.

Accurate and precise



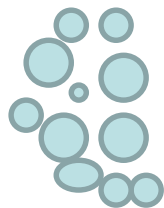
Arrows in the center indicate high accuracy. Arrows close together indicate high precision.

Not accurate or precise

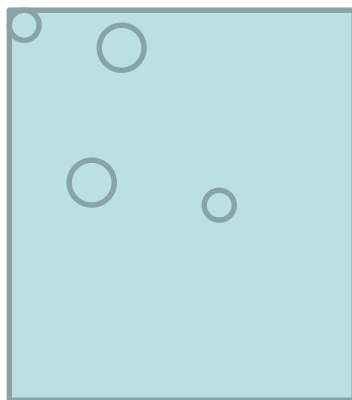
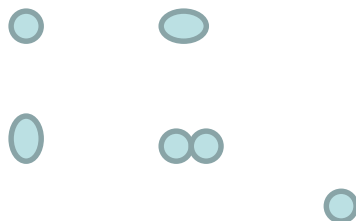


Arrows far from the center indicate low accuracy. Arrows far apart indicate low precision.

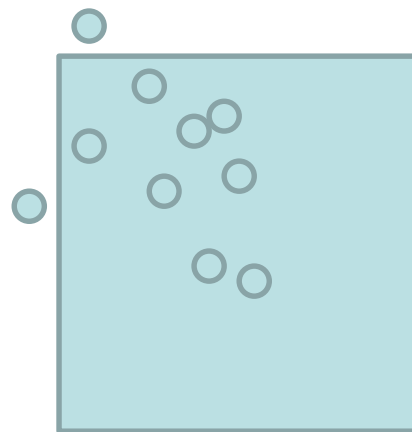
• **Sampel A**



sampel B



Sampel C



Dasar pengambilan sampel untuk analisis

- **Beaya sampling (lab dan personil)**
- **Kepraktisan; sampling acak tidak mungkin dilakukan untuk jutaan tablet dalam batch produksi**
- **Sifat populasi dari mana sampel diambil**
- **Kecermatan dan kesaksamaan (*accuracy and precision*) yang diinginkan.**

- **Kecermatan, Kesaksamaan, dan Bias (*Precision, Accuracy, and Bias*)**
- **Kecermatan terkait dengan kekompakan data sample (kedekatan data yang dikelompokkan) misal data sample A**
- **Kesaksamaan terkait dengan hasil terhadap parameter populasi (*true value*), misal data sample C. Sampling yang benar diharapkan memberikan data yang cermat dan saksama.**
- **Bias dpt dipandang sebagai galat sistemik yg dapat menyebabkan galat yg ajeg pada pengukuran**
- **Sampel sedapat mungkin cermat dan saksama**

- **Sampel A memberikan data paling cermat tetapi kurang saksama. Data semacam ini disebut bias disebabkan adanya kesalahan sistemik (*systematic error*): kesalahan yang bersifat tetap dengan arah yang sama (positif atau negatif). Kesalahan jenis ini dapat disebabkan sampling, rancangan percobaan yang tak sesuai, penggojokan tak sempurna, dsb.**
- **Data sampel B paling tidak cermat tetapi lebih saksama dibanding data sampel A.**

Reliabilitas dan Validitas

- ***Reliabilitas*** menunjukkan keajegan hasil pengukuran terkait dengan nilai yang diukur. Reliabilitas digambarkan oleh reproduisibilitas hasil pengukuran (kalau diuji ulang memberikan hasil yang mirip). Agar hasil reliabel, sumber dan besarnya kesalahan (acak dan sistemik) seharusnya diketahui.
- ***Validitas*** menggambarkan bahwa data merupakan ukuran yang benar. Dengan kata lain, hasil pengukuran dikatakan valid kalau dia menggambarkan apa yang diukur.
- Sampel dapat dikatakan reliabel walaupun tidak valid, tetapi sampel hanya valid kalau dia reliabel. Jika sampling acak ditiadakan dalam teknik sampling, sangat dimungkinkan validitas estimasi parameter populasi sangat rendah.

Variabilitas

- Variasi pengukuran: instrumen, peneliti
- Variasi biologis:
 - Pada satu subyek: krn waktu dan keadaan
 - Antar subyek: Variasi biologis antar subyek

Keandalan dan kesahihan

- Keandalan (reliabilitas, reliability, reproducibility, presisi, precision, ketepatan pengukuran)
- Pengukuran disebut andal apabila memberikan nilai yang sama atau hampir sama bila dilakukan berulang
- Alat ukur suhu (termometer), alat ukur berat badan (timbangan), alat ukur panjang (meteran) mempunyai keandalan yang relatif baik
- Kuesioner mempunyai keandalan yang relatif kurang baik
- Keandalan alat ukur sangat mempengaruhi kekuatan hasil penelitian

Keandalan dan kesahihan

- Keandalan suatu pengukuran dipengaruhi oleh kesalahan acak (*random error*)
- Ada 3 variabilitas yang mempengaruhi pengukuran: variabilitas pengamat, variabilitas subyek dan variabilitas instrumen
- Variabilitas pengamat: pilihan kata dalam wawancara/kuesioner, ketrampilan mengoperasikan instrumen
- Variabilitas subyek: fluktuasi emosi, tekanan darah, irama sirkadian dll
- Variabilitas instrumen: kaliberasi/tidak, kepekaan alat, ketelitian skala

Keandalan pengukuran variabel numerik

- Dengan statistik simpangan baku (standard deviation=SD) atau koefisien variasi (coefficient of variation = CV)
- CV yang kecil >>> keandalan yang tinggi
- Contoh: 136, 132, 133, 137, 134, 135, 134, 135, 138, 132, 134, 136, 138, 133, 134, 135, 135, 135, 132, 136 (hasil pengukuran dengan cara/alat A)
- 135, 139, 132, 132, 130, 130, 140, 135, 136, 135, 129, 136, 134, 130, 133, 131, 136, 134, 137, 136 (hasil pengukuran dengan cara/alat B)
- Mana yang lebih andal ?

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

$$KV(\%) = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$$

Keandalan Pengukuran variabel Nominal

- Salah satu cara penilaian keandalan pengukuran berskala nominal adalah dengan menentukan nilai *kappa* (K)
- Kappa (K) adalah statistik yang mengukur kesesuaian variabel nominal dikotom
- *Nilai K yang ideal = 1, ttp tidak pernah tercapai*
- *Nilai > 0.8, sangat baik, 0.6 < K < 0.8 memadai, < 0.6 kurang baik*

- Kasus:
 - Dua orang dokter (dr. No dan dr. Yes) dimintai menilai hasil USG kepala 30 bayi untuk menentukan ada tidaknya perdarahan intrakranial.
 - Mereka diminta menyatakan apakah gambaran USG kepala bayi itu normal atau tidak normal.
 - Hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut

HASIL PEMERIKSAAN USG KEPALA PADA 30 BAYI
OLEH DUA ORANG DOKTER

No.	Dokter No	Dokter Yes
1	Normal	Normal
2	Abnormal	Abnormal
3	Normal	Abnormal
4	Normal	Normal
5	normal	Normal
6	Abnormal	Abnormal
7	Abnormal	Abnormal
8	Abnormal	Normal
9	Abnormal	Abnormal
10	normal	Abnormal
11	Normal	Normal
12	Normal	Normal
13	Abnormal	Abnormal
14	Abnormal	Abnormal
15	abnormal	Normal
16	Normal	Abnormal
17	Normal	Normal
18	Abnormal	Normal
19	Normal	Abnormal
20	abnormal	Abnormal
21	Normal	Abnormal
22	Normal	Normal
23	Normal	Abnormal
24	Normal	Normal
25	abnormal	normal
26	Abnormal	Normal
27	Abnormal	Abnormal
28	Normal	Abnormal
29	Abnormal	Abnormal
30	normal	normal

- Hasil ditabulasi di dalam tabel 2x2
- A. Apabila dokter **No** dan dokter **Yes** :
normal
- B. Apabila dokter **No** berkata *normal*
sedang dokter **Yes** berkata *abnormal*
- C. Apabila dokter **No** berkata *abnormal*
sedang dokter **Yes** berkata *normal*
- D. Apabila dokter **No** dan dokter **Yes**:
abnormal

DOKTER
YES

normal

abnormal

DOKTER NO	normal	9	7	16
	abnormal	4	10	14
		13	17	

Kesesuaian nyata = $(9+10)/30 = 63.3\%$

Kesesuaian karena peluang = $(16 \times 13)/30 + (14 \times 17)/30 = 14.9\%$

Kesesuaian bukan karena peluang = $63.3\% - 14.9\% = 48.4\%$

Potensi kesesuaian bukan karena peluang = $100\% - 14.9\% = 85.1\%$

Kappa (κ) = $48.4/85.1 = 0.57$

Bisa juga dihitung dengan chi-square

Upaya untuk meningkatkan keandalan:

Standardisasi cara pengukuran

Pelatihan pengukur

Penyempurnaan instrumen

Mengulang pengukuran

Automatisasi instrumen

Kesahihan Alat Ukur

- Kesahihan Alat Ukur berskala Numerik:
 - Dg membandingkan dengan alat ukur baku sebagai penera.
- Kesahihan Alat Ukur berskala Nominal:
 - Dg membandingkannya dengan alat ukur yang terbaik yang ada (*gold standard*)

Strategi Untuk meningkatkan Kesahihan

- Peningkatan keandalannya
- Pemeriksaan/pengukuran Tanpa setahu subyek
- Pemeriksaan tanpa identitas subyek:
 - Pada uji klinis bisa *single blind* atau *double blind*
- *Kaliberasi Alat*

Kesahihan Variabel Abstrak

- Menentukan kesahihan alat ukur bila variabel yg diukur bersifat abstrak, mis. Derajat rasa nyeri, kualitas hidup dll
- Pertanyannya apakah pengukuran yang dilakukan memang menggambarkan apa yang hendak diukur.
- Ada 3 macam kesahihan: kesahihan prediktif, kesahihan kriteria (kesahihan konvergen) dan kesahihan muka (kesahihan isi)

Kesahihan prediktif

- Kesahihan prediktif: seberapa akurat pengukuran yang dilakukan dapat memperkirakan variabel tergantung yang dimaksud
 - Misalnya klasifikasi dikotomik pola kepribadian seseorang menjadi tipe A dan tipe B, kesahihannya dinilai dari seberapa akurat klasifikasi tsb memperkirakan terjadinya penyakit jantung koroner

Kesahihan Kriteria (kesahihan konvergen)

- Menunjukkan berapa sahih suatu cara pengukuran dibandingkan dg cara pengukuran lain untuk variabel yang sama
 - Misalnya, kesahihan pertanyaan dlm kuesioner untuk menetapkan ketaatan minum obat apakah sama baiknya bila dibandingkan dengan cara mengukur obat dalam darah/urin pada waktu tertentu

Kesahihan muka (kesahihan isi)

- Menunjukkan suatu keputusan subyektif pihak peneliti berdasarkan akal sehat atau intuisi terhadap variabel yang diukur
 - Untuk mengukur kualitas hidup, mungkin satu peneliti akan mengambil variabel kekayaan subyek, peneliti lain menggunakan hubungan subyek dengan keluarga dan tetangga, dll.
 - Hal-hal tsb sepenuhnya tergantung pada peneliti, akan tetapi alasan penggunaan alat ukur tsb harus dijelaskan.

VALIDITAS

- Validitas Internal:
Apakah perbedaan yang diamati pada variabel tergantung ***semata-mata akibat langsung*** dari manipulasi variabel bebas ?
- Validitas Eksternal:
Apakah hasil penelitian dapat digeneralisasikan atau dapat diterapkan pada kelompok-kelompok luar ?

Validitas eksternal

- Validitas eksternal terdiri dari dua tipe:
 1. Validitas populasi: Apakah subyek populasi dapat diharapkan mempunyai kesamaan seperti subyek sampel eksperimen ?
 2. Validitas ekologis: Pada kondisi yang bagaimana dapat diharapkan menyebabkan hasil yang sama

Sumber invaliditas

- Praperlakuan/Sejarah/History
- Factor kejiwaan (kematangan) dan factor fisik yg tak terkendali
- Instrumentasi/alat ukur
- Teknik sampling/pengelompokan subyek atau hewan uji
- Mortalitas/Kegagalan (hilang atau mati)
- Interaksi antar faktor

Cara mengontrol variabel ekstra

1. Randomized (Pengacakan)
2. Menyediakan pembandingan/Tandingan
3. Homogenisasi kelompok
4. Menggunakan sama subyek
5. Analisis kovarian