

## **BAB III**

### **METODE**

#### **A. Metode Penyesuaian Dengan Pendekatan Meta Analisis**

##### **1. Deskripsi Metode Pendekatan Meta Analisis**

Jenis penelitian yang digunakan adalah meta-analisis. Meta analisis merupakan penelitian yang dilakukan peneliti dengan cara merangkum data, mereview dan menganalisis data dari beberapa hasil penelitian yang sudah ada sebelumnya dan pengumpulan data penelitian dilakukan peneliti dengan cara menelusuri artikel-artikel yang terdapat pada jurnal online, dimana suatu metode penelitian untuk pengambilan simpulan yang menggabungkan dua atau lebih penelitian secara kuantitatif, dengan menggunakan literature yang relavan dari PubMed, Science Direct, Google Cedekia dan ulasan abstrak, artikel teks lengkap berdasarkan kriteria kelayakan. Kata kunci yang digunakan peneliti dalam penelusuran artikel adalah “Efektivitas terapi kombinasi HY dan AZ Untuk COVID-19” dan “The effectiveness of HY and AZ combination therapy for COVID-19” dilaporkan dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Penelitian ini mereview tentang “Gambaran efektivitas terapi kombinasi HY dan AZ Untuk COVID-19” (Subarkah dkk, 2018).

Dilihat dari prosesnya, meta analisis merupakan suatu studi observasional retrospektif, yaitu penelitian dengan menggunakan data lalu (Notoatmodjo, 2012).

- a. Mencari artikel penelitian yang terkait dengan penelitian yang dilaksanakan.
- b. Melakukan perbandingan dari artikel-artikel dan penelitian-penelitian sebelumnya dengan merujuk pada simpulan umum pada masing-masing artikel.
- c. Menyimpulkan hasil perbandingan artikel disesuaikan dengan tujuan penelitian.

## **2. Informasi Jumlah dan Jenis Artikel**

Pada penelitian ini peneliti menggunakan 5 artikel atau jurnal acuan internasional yang sudah terakreditasi dalam bahasa Inggris untuk merangkum, mereview, jenis artikel ini mengambil simpulan yang menggabungkan dua atau lebih penelitian secara kuantitatif, dengan menggunakan literatur yang relevan dari PubMed, Science Direct, Google Scholar dan ulasan abstrak, artikel teks lengkap berdasarkan kriteria kelayakan, dengan kata kunci “The effectiveness of HY and AZ combination therapy for COVID-19” saat ini yang digunakan adalah jurnal internasional sedangkan jurnal nasional tentang terapi COVID-19 kombinasi HY dan AZ saat ini belum ada atau belum diteliti. Berikut review 5 artikel yang dijelaskan dibawah ini:

### 3. Isi Artikel

#### Artikel Pertama

Judul Artikel : Early hydroxychloroquine and azithromycin as combined therapy for COVID-19.

Nama Jurnal : Journal of the Medical Sciences

Nama Jurnal : Journal of the Medical Sciences

Penerbit : J Med Sci

Volume & Halaman : Volume 52, Halaman 3

Tahun Terbit : 2020

Penulis Artikel : Mshakim

Isi Artikel

Tujuan Penelitian : Tujuan pengobatan terhadap pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan menggunakan terapi kombinasi.

Metode Penelitian

Desain : Uji eksak fisher, prospektif

Populasi dan sampel : Menggunakan beberapa seri kasus pasien dengan COVID-19 dimana ketiga pasien dirawat di Rumah Sakit Akademik

Universitas Gadjah Mada, rumah sakit rujukan.

Instrumen : Alat RT-PCR

Metode Analisa : Metode yang digunakan RT-PCR. RT-PCR hanya dilakukan untuk orang di bawah pengawasan yang memiliki tes diagnostik cepat positif atau pasien yang diamati. Pasien juga. Mendapatkan pemeriksaan tambahan yaitu pemeriksaan darah lengkap, rontgen dada, EKG, RT-PCR pada hari 1 dan hari 2, dan pemeriksaan lain berdasarkan indikasi klinis. Jika tidak ada kontraindikasi, pasien akan diberikan hidroklorokuin dan azitromisin pada tahap awal.

Vitamin C dan pengobatan simtomatik dapat diberikan sebagai pengobatan suportif. Protokol ini sesuai dengan pedoman pengobatan COVID-19 di Indonesia. Jika hasil RT-PCR positif, RT-PCR ketiga dan keempat harus dilakukan. Pasien dapat dipulangkan jika hasil RT-

PCR ketiga dan keempat negatif. Pemeriksaan tambahan harus dilakukan berdasarkan indikasi evaluasi. Jika hasilnya masih positif, RT-PCR kelima dan keenam harus dilakukan, RT-PCR terus diulang sampai ada dua hasil negatif berturut-turut.

Hasil penelitian

: Kombinasi hidroklorokuin dan azitromisin terbukti efektif dalam membersihkan viral carriage nasopharyngeal dari SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19 hanya dalam waktu tiga hingga enam hari, peneliti telah melihat hasil yang lebih baik tiga hingga enam hari. Hasil ini tampaknya lebih unggul karena penelitian baru-baru ini dari Cina telah menunjukkan bahwa durasi rata-rata pelepasan virus pada pasien COVID-19 tanpa perawatan khusus adalah 20 hari (bahkan 37 hari untuk durasi terlama). Penurunan viral load yang cepat adalah efek sinergis dari kombinasi antara hidroklorokuin dan azitromisin.

Kombinasi obat ini memiliki peran positif untuk membatasi durasi virus yang nantinya dapat memperlambat epidemi.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa 26,3% sampel tetap positif untuk SARS-CoV-2 setelah 4 minggu (> 28 hari), menunjukkan replikasi virus yang berkepanjangan pada kelompok pasien tersebut. Menariknya, penelitian lain melaporkan bahwa infektivitas virus (didefinisikan oleh pertumbuhan virus yang diamati dalam kultur sel) rendah ketika hasil RT-PCR positif diperoleh lebih dari 8 hari setelah timbulnya gejala.

Hidroklorokuin adalah obat yang relatif aman untuk profil yang menjanjikan SARS-CoV-2.

#### Kesimpulan dan Saran

: Hasil penelitian menunjukan kombinasi HY dan AZ memberikan respon klinis dan virologis (clearance) yang baik pada pasien COVID-19 tanpa efek samping yang dapat diamati. Oleh karena itu, studi komprehensif lebih lanjut sangat

diperlukan untuk mengeksplorasi peran perawatan untuk COVID-19.

Saran:

Hidroklorokuin adalah obat yang relative aman dengan profil yang menjanjikan. Namun, hidroklorokuin juga memiliki efek toksik, maka dosis HY perlu diperhatikan sesuai dengan diagnosis klinis pasien

### **Artikel Kedua**

Judul Artikel : Potential use of hydroxychloroquine and azithromycin drugs in fighting COVID-19

Nama Jurnal : Journal New Microbes and New Infections

Penerbit : Elsevier Ltd.

Volume & Halaman : Volume 35 Halaman C

Tahun Terbit : 2020

Penulis Artikel : Renuka Choudhary, Maharishi Markandeshwar, Mullana Ambala Haryana.

## Isi Artikel

Tujuan Penelitian : Untuk Mengetahui Potensi Penggunaan Obat Hidroklorokuin dan Azitromisin di Indonesia

## Metode Penelitian

Desain : Penelitian ini menggunakan studi kohort dengan uji klinis terkontrol acak secara in vivo prospektif.

Populasi dan sampel : Penelitian ini menggunakan kohort besar sampel dengan uji klinis terkontrol acak sangat diperlukan untuk setiap obat sendiri dan dalam kombinasi terhadap infeksi COVID-19

Instrumen : Retrospektif Uji kohort dengan mengidentifikasi/menganalisis vaksin dan terapi Covid-19.

Metode Analisa : Penelitian ini menggunakan metode kohort dengan uji klinis terkontrol acak secara in vivo. Dalam penelitian ada beberapa uji klinis in vitro dan kurang terkontrol atau tidak terkontrol mengungkapkan bahwa obat ini memiliki aktivitas melawan sindrom pernafasan



akut yang parah coronavirus 2 (SARS - CoV-2). Di Cina, uji klinis Hidroklorokuin digunakan dalam pengobatan dan pengelolaan penyakit Covid-19, sedangkan AZ sebagai antimikroba memiliki nilai terapi yang sangat besar untuk pengobatan pasien Covid-19, uji klinis dengan obat ini perlu dilakukan karena dapat bertindak sebagai profilaksis untuk menurunkan tingkat infeksi.

Hasil penelitian

: Dalam penelitian kedua kombinasi obat ini telah terbukti memiliki respons antivirus spectrum luas yang potensial secara in vitro terhadap banyak virus termasuk coronavirus.

Kesimpulan dan Saran

: Kombinasi kedua obat ini dapat memberikan hasil yang menyelamatkan jiwa. Karena itu, laporan ini mampu memberikan pandangan komprehensif, menggabungkan pengetahuan obat-obatan dalam konteks darurat kesehatan saat ini di seluruh dunia.

Saran: Kombinasi obat HY dan AZ dapat dilakukan lebih lanjut dalam pengobatan jangka panjang.

### **Artikel Ketiga**

Judul Artkel : Hydrochloroquine and Azithromysin to Treat Patients With COVID-19

Nama Jurnal : Journal of Clinical Pharmacology

Penerbit : American College of Clinical Pharmacology

Volume & Halaman : Volume 60 Halaman 7

Tahun Terbit : 2020

Penulis Artikel : Bruno Mégarbane, MD, PhD, Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, Rue Ambroise Paré.

Isi Artikel

Tujuan Penelitian : Untuk Mengobati Pasien COVID-19 dengan kombinasi Hidroklorokuin dan Azitromisin

Metode Penelitian

Desain	: Metode ini diamati secara in vitro dilakukan dengan Retrospektif studi kohort.
Populasi dan sampel	: Dilakukan di tiap berbagai negara seperti perancis cina dan amerika serikat dimana pengambilan atau pengujian sampel HY dan AZ dilakukan laboratorium uji klinis di masing-masing tempat.
Instrumen	: Mengidentifikasi/menganalisis vaksin dan terapi COVID-19.
Metode Analisa	: Metode ini diamati secara retrospektif studi kohort in vitro pada konsentrasi yang dicapai in vivo dan terdeteksi dalam jaringan paru-paru. Aktivitas anti-COVID-19 yang dihidrolisis hidroklorokuin dan azitromisin yang diberikan secara in vitro (50% konsentrasi efektif $50 \mu\text{g} = 0,72 \mu\text{mol} / \text{L}$ pada multiplikasi infeksi 0,01).
Hasil penelitian	: Dua uji coba label terbuka non-acak menetapkan efektivitas hidroklorokuin dikombinasikan dengan azitromisin dalam mengurangi viral load nasofaring

dan durasi pengangkutan pada pasien dengan COVID-19. Studi klinis menunjukkan kemampuan azitromisin dan hidroklorokuin untuk mengurangi viral load dengan manfaat yang ditunjukkan pada hasil pasien termasuk pemulihan yang dipercepat (infeksi Influenza A), berkurangnya morbiditas pernafasan (virus Syncytial pernafasan dan infeksi SARS) dan peningkatan mortalitas (Sindrom pernafasan Timur Tengah – infeksi corona virus) memiliki terapi yang efektif

#### Kesimpulan dan Saran

: Hidroklorokuin dan azitromisin memiliki efektivitas sinergis yang diharapkan untuk membersihkan virus dari tubuh dan masalah keamanan untuk menghindari kemungkinan risiko kardi toksisitas ketika kedua obat tersebut dikombinasikan, efektivitas hidroklorokuin sendiri dikombinasikan dengan azitromisin dalam mengurangi viral load nasofaring dan durasi Pengangkutan pada pasien dengan

COVID-19 perlu diteliti secara mendalam dan dilanjutkan pengobatan.

Saran: Kombinasi obat HY dan AZ dapat dilakukan lebih lanjut dalam pengobatan jangka panjang. Peningkatan efek samping dari hidroklorokuin, terutama pada dosis tinggi dan dalam kombinasi dengan azitromisin juga perlu diperhatikan.

#### **Artikel Keempat**

Judul Artikel : Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State.

Nama Jurnal : Journal American Medical Association

Penerbit : Jama

Volume & Halaman : Volume 323, Halaman 24

Tahun Terbit : 2020

Penulis Artikel : Eli S. Rosenberg, PhD, Universitas di Sekolah

Isi Artikel : Kesehatan Masyarakat Albany, One University PI.

Tujuan Penelitian : Untuk mengetahui pengobatan kombinasi Hidroklorokuin dan Azitromisin dengan Mortalitas di Rumah Sakit pada Pasien COVID-19 di New York State.

Metode Penelitian

Desain : Studi kohort Retrospektif

Populasi dan sampel : Peneliti menganalisis beberapa pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dikonfirmasi dengan laboratorium yang dirawat di rumah sakit di wilayah metropolitan New York City.

Instrumen : Mengidentifikasi/menganalisis vaksin dan terapi COVID-19, Termasuk repurposing obat berdasarkan bukti dari studi in vitro

Metode Analisa : Metode penelitian ini menggunakan Analisis Statistik studi kohort in vitro retrospektif multicenter pasien dari sampel acak. Pada penelitian ini menganalisis beberapa pasien rawat inap dengan COVID-19 yang dikonfirmasi dengan laboratorium yang dirawat di rumah sakit di wilayah metropolitan New York City antara 15 dan 28 Maret, 2020,

selama waktu itu terjadi peningkatan yang cepat. Wilayah ini memiliki 88,3% kasus COVID-19 di Negara Bagian New York pada waktu itu. Periode pengambilan sampel 2 minggu ini dipilih untuk memastikan jumlah pasien yang cukup, status keluarnya ditentukan (hidup atau meninggal), untuk memberikan waktu tindak lanjut yang cukup untuk pasien yang masih dirawat, dan untuk memungkinkan ukuran sampel yang relatif seimbang antara kelompok perlakuan (hidroklorokuin dengan atau tanpa azitromisin) dan kelompok pembanding (tanpa hidroklorokuin).

File Laboratorium elektronik Departemen Kesehatan Negara Bagian New York dari semua kasus COVID-19 yang laporkan cocok dengan data SHIN-NY untuk membuat daftar semua pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi laboratorium yang diterima selama periode sampel ke rumah sakit di NYC,

dari kumpulan data ini kami membentuk kerangka sampling dari 25 rumah sakit semua pasien (88,2% pasien di wilayah ini) dengan volume tinggi pasien dengan COVID-19, didefinisikan sebagai setidaknya 45 muatan selama periode pengambilan sampel. Pasien dipilih oleh rumah sakit dengan stratifikasi berlapis dan catatan mereka diminta dari rumah sakit, dengan catatan tambahan untuk memungkinkan penghapusan karena catatan yang tidak memenuhi syarat dan tertunda. Karena catatan lengkap tidak tersedia dari rumah sakit sampai pasien keluar atau meninggal, rekan dikumpulkan melalui 2 permintaan catatan pada tanggal 1 dan 16 April ketika pasien dipulangkan atau meninggal, data untuk sisa 11% dari pasien yang masih dirawat pada tanggal 12 April, informasi dikumpulkan pada diagnosis COVID-19, demografi pasien, kondisi medis yang sudah ada, tanda-tanda



awal klinis dan hasil tes laboratorium dalam 24 jam penerimaan.

#### Hasil penelitian

: Di antara 1.438 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan diagnosis COVID-19 (858 (59,7%) laki-laki, usia rata-rata, 63 tahun), mereka yang menerima hidroklorokuin dan azitromisin, atau keduanya lebih berefek daripada mereka yang tidak menerima salah satu obat, yang memiliki diabetes, laju pernapasan > 22 / menit, temuan pencitraan dada abnormal, O<sub>2</sub> saturasi lebih rendah dari 90%, dan aspartate aminotransferase lebih besar dari 40 U/L

#### Kesimpulan dan Saran

: Di antara pasien yang dirawat di rumah sakit metropolitan New York dengan COVID-19, pengobatan dengan hidroklorokuin dan azitromisin memiliki efek terapi dibandingkan dengan tidak ada pengobatan, tidak terkait secara signifikan atau tidak ada perubahan dengan perbedaan dalam mortalitas di rumah sakit. Namun, interpretasi dari temuan ini

mungkin terbatas oleh desain observasional maka perlu dilakukan observasi lanjutan dan penelitian selanjutnya

Saran: Kombinasi obat HY dan AZ perlu dilakukan pengobatan jangka panjang dan penelitian lanjutan

### **Artikel Kelima**

Judul Artikel : “Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 ”

Nama Jurnal : Journal of Market Access & Health Policy

Penerbit : Informa UK Limited

Volume & Halaman : Volume 8, Halaman 1

Tahun Terbit : 2020

Penulis Artikel : Mounder Toumi

Isi Artikel

Tujuan Penelitian : Untuk mengetahui kombinasi hidroklorokuin dan azitromisin sebagai pengobatan COVID-19

Metode Penelitian

Desain : Uji eksak Fisher, prospektif

- Populasi dan sampel : Studi ini termasuk pasien rawat inap berusia di atas 12 tahun dengan reaksi rantai polimerase (PCR) – didokumentasikan coronavirus 2 carriage dari sampel nasofaring.
- Instrumen : Alat PCR dari sampel nasofaring
- Metode Analisa : Penggunaan uji eksak Fisher, dengan metode statistik. Dengan menggunakan metode imputasi yang dilakukan Pengamatan untuk memperhitungkan data (metodologi konservatif banyak digunakan oleh otoritas regulasi), peneliti dapat menilai proporsi pasien yang negatif pada 65 % untuk kelompok hidroklorokuin dibandingkan dengan 12,5% untuk kelompok kontrol, yang masih signifikan secara statistik ( $p = 0,0012$ ).
- Hasil Penelitian : Hasil Uji klinis yang membandingkan hidroklorokuin dengan atau tanpa azitromisin dengan standar perawatan untuk pengobatan COVID-19 baru-baru ini diterbitkan oleh Philippe Gautret dkk. Penelitian ini memberikan hasil yang luar

biasa untuk kombinasi hidroklorokuin dan azitrominin atas standar perawatan, tetapi bukti itu dianggap belum cukup kuat untuk menjamin keputusan dan untuk memperluas penggunaan Hidroklorokuin untuk pengobatan COVID-19, maka perlu dilakukan penelitian yang lebih relevan sehingga pembuktian terhadap obat lebih efektif serta uji klinis lanjutan.

Kesimpulan dan Saran

: Studi ini membawa pengetahuan yang berguna\_konsisten dengan bukti yang tersedia, praktik klinis dari Cina dan Korea Selatan telah melakukan uji klinis terhadap HY dan AZ yang bisa mendorong pengambilan keputusan lebih cepat, tidak satu pun dari pengamatan ini yang sifatnya untuk membalikkan kesimpulan maka perlunya penelitian uji klinis lanjutan.

Saran:

Kombinasi obat HY dan AZ dapat dilakukan penelitian lanjutan.