

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Metode Penelitian

1. Deskripsi metode pendekatan meta analisis

Meta analisis yang merupakan suatu metode penelitian untuk pengambilan simpulan yang menggabungkan dua atau lebih penelitian sejenis sehingga diperoleh paduan data secara kuantitatif. Dilihat dari prosesnya, meta-analisis merupakan suatu studi observasional retrospektif, yaitu penelitian dengan menggunakan data lalu (Notoatmodjo, 2012).

Proses dalam melakukan meta analisis adalah sebagai berikut

- a. Mencari artikel penelitian yang terkait dengan penelitian yang dilaksanakan.
- b. Melakukan perbandingan dari artikel-artikel penelitian-penelitian sebelumnya dengan merujuk pada simpulan umum pada masing-masing artikel tanpa melakukan analisis statistik atau analisis mendalam pada data dan hasil penelitiannya.
- c. Menyimpulkan hasil perbandingan artikel disesuaikan dengan tujuan penelitian.

2. Informasi jumlah dan jenis artikel

Adapun jumlah artikel yang akan di review yaitu sebanyak 5 (lima) artikel dan jenis artikel yang digunakan yaitu berupa hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

3. Isi artikel

a. Artikel pertama

Judul Artikel : Contemporary Antiplatelet Therapy and Clinical Outcomes of Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction.

Nama Jurnal : Circulation Journal

Penerbit : Japanese Circulation Society

Volume & Halaman : Vol. 83 Hal. 1633-1643

Tahun Terbit : 2019

Penulis Artikel : Satoshi Yasuda, MD, PhD; Satoshi Honda, MD, PhD; Misa Takegami, PhD; Kensaku Nishihira, MD, PhD; Sunao Kojima, MD, PhD; Yasuhide Asaumi, MD, PhD; Makoto Suzuki, MD; Masami Kosuge, MD, PhD; Jun Takahashi, MD, PhD; Yasuhiko Sakata, MD, PhD; Morimasa Takayama, MD, PhD; Tetsuya Sumiyoshi, MD, PhD; Hisao Ogawa, MD, PhD; Kazuo Kimura, MD, PhD on behalf of the JAMIR Investigators.

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk membandingkan hasil klinis pasien infark miokard akut yang diterapi dengan prasugrel dan clopidogrel.

- Metode Penelitian :
- Desain : Studi kohort prospektif multicenter observasional.
- Populasi dan sampel :
- a. Populasi: Pasien yang terdaftar dalam *Japan AMI Registry* (JAMIR) berjumlah 3.411 pasien.
 - b. Sampel: Berjumlah 3.069 pasien. 2.607 pasien diterapi dengan prasugrel dan 462 diterapi dengan clopidogrel.
- Instrumen : Pengumpulan data berasal dari rekam medis pasien. Informasi dikumpulkan pada data demografi pasien, riwayat medis, penggunaan ambulan, rincian tentang angiografi koroner dan terapi invasif, obat jantung yang digunakan, dan hasil terapi.
- Metode analisis : Menggunakan analisis statistik T-test, Mann-Whitney dan Model Regresi Cox Proporsional Hazard Multivariat dengan interval kepercayaan 95%.
- Hasil Penelitian : Analisis dari *Japan AMI Registry* (JAMIR) menemukan bahwa sebanyak 2.607 pasien diterapi dengan prasugrel yang menggunakan dosis awal 20 mg dan dosis pemeliharaan 3,75 mg, kemudian sebanyak 462 pasien diterapi dengan clopidogrel yang menggunakan dosis awal 300 mg dan dosis

pemeliharaan 75 mg yang di *follow-up* selama 1 tahun. Hasil akhir primer pada penelitian ini yaitu kematian kardiovaskular, infark miokard non fatal dan stroke non-fatal yang memiliki kejadian lebih rendah pada kelompok prasugrel. Hasil akhir dari peristiwa perdarahan berdasarkan kriteria *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) (*Hazard Ratio* (HR) 0,75, 95% CI 0,35-1,62, P=0,46) dan *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) tipe 3 atau 5 (*Hazard Ratio* (HR) 0,62 95% *Confidence Interval* (CI) 0,39-0,99, P=0,042) menunjukkan bahwa prasugrel memiliki insiden perdarahan yang lebih rendah dibanding clopidogrel. Prasugrel lebih bermanfaat pada seluruh subkelompok termasuk lansia, pasien dengan berat badan rendah dan mereka yang memiliki riwayat penyakit serebrovaskular.

Kesimpulan dan Saran:

- a. Kesimpulan: Prasugrel P2Y₁₂ *inhibitor* menunjukkan insiden perdarahan yang lebih rendah dibandingkan dengan clopidogrel.

b. Saran: Perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui manfaat dan keamanan prasugrel pada pasien infark miokard akut.

b. Artikel kedua

Judul Artikel : Third-Generation P2Y₁₂ Inhibitors in East Asian Acute Myocardial Infarction Patients: A Nationwide Prospective Multicentre Study.

Nama Jurnal : Thrombosis and Haemostasis

Penerbit : Schattauer

Volume & Halaman : Vol.118 Hal. 591-600

Tahun Terbit : 2018

Penulis Artikel : Jeehoon Kang; Jung-Kyu Han; Youngkeun Ahn; Shung Chull Chae; Young Jo Kim; In-ho Chae; Seung-Ho Hur; In-Whan Seong; Jei-Keon Chae; Myeong Chan Cho; Ki-Bae Seung; Myung Ho Jeong; Han-mo Yang; Kyung Woo Park; Hyun-Jae Kang; Bon-Kwon Koo; Hyo-Soo Kim on behalf of investigators for Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health (KAMIR-NIH).

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan *P2Y₁₂ inhibitor* generasi ketiga pada pasien infark miokard akut.

- Metode Penelitian :
- Desain : Studi kohort prospektif multicenter observasional
- Populasi dan sampel :
- a. Populasi: Data dari *Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health* (KAMIR-NIH) dengan jumlah 13.643 pasien.
 - b. Sampel: 9.335 pasien yang menerima *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT). 6.444 pasien diterapi dengan aspirin-clopidogrel (AC), 1.100 pasien diterapi dengan aspirin-prasugrel (AP), dan 1.811 pasien diterapi dengan aspirin-ticagrelor (AT).
- Instrumen : Data dari *Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health* (KAMIR-NIH) yaitu suatu sistem registrasi nasional prospektif multicenter dari 20 pusat volume tinggi. Data diambil dari November 2011 hingga November 2015.
- Metode analisis : Menggunakan uji Fisher dan uji T-test dengan tingkat kepercayaan 95%.
- Hasil Penelitian : Penelitian ini membandingkan hasil klinis dari data registrasi KAMIR-NIH pada tiga regimen *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) yang berbeda yaitu aspirin-clopidogrel (AC) berjumlah 6.444 pasien, aspirin-prasugrel (AP) berjumlah 1.100 pasien,

aspirin-ticagrelor (AT) berjumlah 1811 pasien. Adapun dosis pemeliharaan yang digunakan yaitu 10 mg untuk prasugrel dan 90 mg untuk ticagrelor. Hasil akhir pada penelitian ini selama 1 tahun menunjukkan *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) yaitu meliputi kematian jantung, infark miokard berulang non-fatal, thrombosis stent dan stroke non fatal. Kemudian kejadian perdarahan berdasarkan kriteria *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) tipe 2, 3 dan 5. Dengan menggunakan metode PSM pencocokan 1:1 untuk clopidogrel vs P2Y₁₂ inhibitor generasi ketiga tidak ada perbedaan yang diamati pada *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) 1 tahun, sedangkan kejadian perdarahan 1 tahun secara signifikan lebih rendah dengan P2Y₁₂ inhibitor generasi ketiga (*Hazard Ratio* (HR) 2,45; 95% Confidence Interval (CI) 1,78-3.37; p<0,001) yaitu pada kelompok AP dan AT dibanding kelompok AC berdasarkan kriteria *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) tipe 2. Sebagai langkah tambahan, pencocokan 1:1:1 untuk setiap agen antiplatelet mengungkapkan tidak

ada perbedaan dalam *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) 1 tahun di antara agen antiplatelet, sedangkan kejadian pendarahan lebih tinggi pada kelompok P2Y₁₂ *inhibitor* generasi ketiga daripada di clopidogrel (AP vs AC: *Hazard Ratio* (HR) 2,62; 95% *Confidence Interval* (CI) 1,52-4,51; p<0,001) (AT vs AC: *Hazard Ratio* (HR) 2,65; 95% *Confidence Interval* (CI) 0,67-1,52; p=0,875) (AT vs AP: *Hazard Ratio* (HR) 1,01; 95% *Confidence Interval* (CI) 1,53-4,56; p<0,001). Model hazard proporsional *inverse probability weighting* (IPW) Cox juga menunjukkan bahwa kedua kelompok aspirin-prasugrel (AP) dan aspirin ticagrelor (AT) tidak memiliki tingkat kejadian iskemik lebih rendah dibandingkan dengan kelompok aspirin-clopidogrel (AC), hanya secara signifikan menunjukkan peningkatan kejadian perdarahan.

Kesimpulan dan Saran:

- a. Kesimpulan: P2Y₁₂ *inhibitor* generasi ketiga Prasugrel dan ticagrelor menunjukkan tingkat *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) 1 tahun yang sama dengan

clopidogrel, tetapi menunjukkan tingkat kejadian perdarahan yang lebih tinggi, dibandingkan dengan clopidogrel.

- b. Saran: Perlu dilakukan studi lebih lanjut mengenai tingkat kejadian perdarahan penggunaan P2Y₁₂ *inhibitor* generasi ketiga pada pasien infark miokard akut.

c. Artikel ketiga

Judul Artikel : Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the Prospective Japan Acute Myocardial Infarction Registry (JAMIR).

Nama Jurnal : Cardiovascular Drugs and Therapy

Penerbit : Springer Nature

Volume & Halaman : Vol. 33 Hal. 97-103

Tahun Terbit : 2019

Penulis Artikel : Satoshi Honda; Kensaku Nishihira; Sunao Kojima; Misa Takegami; Yasuhide Asami; Makoto Suzuki; Masami Kosuge; Jun Takahashi; Yasuhiko Sakata; Morimasa Takayama; Tetsuya Sumiyoshi; Hisao Ogawa; Kazuo Kimura; Satoshi Yasuda on behalf of the JAMIR investigators.

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk mengetahui hubungan kejadian iskemik dan perdarahan dengan terapi antiplatelet pada pasien infark miokard akut.

Metode Penelitian :

Desain : Studi kohort prospektif multicenter observasional

Populasi dan sampel :

a. Populasi: Semua pasien yang terdaftar di *Japan AMI Registry* (JAMIR) yang berjumlah 3411 pasien.

b. Sampel: Pasien berjumlah 3371 yang memenuhi kriteria MONICA. Sebanyak 97,2% diterapi dengan aspirin. 80,6% pasien diterapi dengan prasugrel dan 17,2% pasien diterapi dengan clopidogrel.

Instrumen : Data dalam penelitian ini berasal dari data rekam medis pasien. Informasi dikumpulkan pada demografi pasien, riwayat medis, penggunaan ambulans, rincian tentang angiografi koroner dan terapi invasif, penggunaan obat jantung, dan hasil terapi.

Metode analisis : Analisis univariat dan multivariat menggunakan SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Hasil Penelitian : Penelitian ini mengambil data dari *Japan AMI registry* (JAMIR) dengan jumlah pasien 3411 orang.

Sebanyak 97,2% diterapi dengan aspirin. 80,6% pasien diterapi dengan prasugrel dan 17,2% pasien diterapi dengan clopidogrel. Hampir semua pasien diterapi dengan aspirin menggunakan dosis pemeliharaan 100 mg yang di *follow-up* selama 1 tahun. Hasil akhir dari penelitian ini meliputi kematian kardiovaskular, infark miokard non-fatal, dan stroke non-fatal. Hasil akhir keamanan meliputi perdarahan besar berdasarkan kriteria *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) dan *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) tipe 3 atau 5. *P2Y₁₂ inhibitor* prasugrel memiliki profil keamanan dan tolerabilitas yang cukup besar dengan mortalitas yang lebih rendah pada pasien yang menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) dibandingkan dengan clopidogrel.

Kesimpulan dan Saran:

- a. Kesimpulan: *P2Y₁₂ inhibitor* prasugrel memiliki profil keamanan dan tolerabilitas yang cukup besar dengan mortalitas yang lebih rendah pada pasien yang menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) dengan clopidogrel.

b. Saran: Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai risiko perdarahan berdasarkan kriteria lainnya selain *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) dan *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) pada penggunaan P2Y₁₂ inhibitor.

d. Artikel keempat

Judul Artikel : Clinical efficacy of ticagrelor in patients undergoing emergency intervention for acute myocardial infarction and its impact on platelet aggregation rate.

Nama Jurnal : American Journal of Translational Research

Penerbit : e-Century Publishing Corporation

Volume & Halaman : Vol. 10 Hal. 2175-2183

Tahun Terbit : 2018

Penulis Artikel : Hai-Bo Wu; Huan-Ping Tian; Xue-Chao Wang; Shi-Ru Bai; Xin-Ning Li, Li-Na Zhang; Rong-Pin Du.

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk mengetahui efikasi klinis ticagrelor pada pasien infark miokard akut yang menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) darurat dan dampaknya pada tingkat agregasi platelet.

- Metode Penelitian :
- Desain : Studi kohort observasional
- Populasi dan sampel :
- a. Populasi: Populasi dalam penelitian ini sebanyak 257 pasien. Pasien-pasien ini secara acak dibagi menjadi dua kelompok: kelompok ticagrelor 129 pasien dan kelompok clopidogrel sebanyak 128 pasien.
 - b. Sampel: Sampel dalam penelitian ini sebanyak 244 pasien. Kelompok ticagrelor sebanyak 124 pasien dan kelompok clopidogrel sebanyak 120 pasien.
- Instrumen : Data diperoleh dari Departemen Gawat Darurat Rumah Sakit Umum Hebei dari September 2015 hingga Januari 2017.
- Metode analisis : Data dianalisis menggunakan SPSS 21.0 dengan uji T-test dengan tingkat kepercayaan 95%.
- Hasil Penelitian : Dalam penelitian ini pasien secara acak dibagi menjadi dua kelompok: kelompok ticagrelor berjumlah 129 pasien yang diberikan dosis awal 180 mg (qd) sebelum intervensi, dan kemudian diberikan 90 mg ticagrelor (bid) untuk dosis pemeliharaan. Kelompok clopidogrel berjumlah 128 pasien yang diberikan dosis awal 300 mg (qd) sebelum

Percutaneous Coronary Intervention (PCI), dan kemudian diberikan 75 mg clopidogrel (qd) untuk dosis pemeliharaan. Kedua kelompok mengkonsumsi 100 mg aspirin. Dalam satu tahun setelah intervensi, pada kelompok ticagrelor, total kejadian *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) meliputi angina pectoris berulang, infark miokard berulang, stroke, gagal jantung, peristiwa thrombus lainnya dan kematian kardiovaskular lebih rendah ($P < 0,05$) dibanding clopidogrel. Pada satu tahun setelah intervensi, tingkat *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) lebih tinggi pada kelompok ticagrelor daripada pada kelompok clopidogrel. Pada kedua kelompok, tingkat *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) lebih tinggi pada satu tahun setelah intervensi, dibandingkan dengan tingkat sebelum intervensi, dan perbedaan sebelum dan setelah intervensi signifikan secara statistik ($P < 0,05$). Perbedaan tingkat *Left Ventricular End-Diastolic Dimension* (LVEDD) sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok ticagrelor signifikan secara statistik ($P < 0,05$). Namun, perbedaan tingkat

Left Ventricular End-Diastolic Dimension (LVEDD) sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok clopidogrel tidak signifikan secara statistik. Tingkat agregasi platelet pada satu minggu dan 30 hari setelah intervensi pada kelompok ticagrelor dan clopidogrel lebih rendah pada sebelum intervensi, penurunan lebih jelas pada kelompok ticagrelor daripada pada kelompok klopidogrel, dan efek penghambatan tetap kuat pada kelompok ticagrelor setelah 30 hari ($P < 0,05$). Pada kedua kelompok ini, tidak ada kejadian perdarahan masif yang terjadi, dan kejadian perdarahan yang tampak nyata. Kejadian perdarahan minor lebih tinggi pada kelompok ticagrelor daripada kelompok clopidogrel. Peristiwa pendarahan kecil ini bisa dihentikan ketika obat tidak diberikan. Akan tetapi tidak ada penghentian pemberian obat yang disebabkan oleh perdarahan kecil tersebut.

Kesimpulan dan Saran:

- a. Kesimpulan: Ticagrelor menunjukkan kejadian *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) pada pasien infark miokard akut yang menjalani *Percutaneous Coronary*

Intervention (PCI) darurat lebih rendah dibandingkan dengan clopidogrel. Ticagrelor lebih baik dalam meningkatkan tingkat fluktuasi *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) dan *Left Ventricular End-Diastolic Dimension* (LVEDD), dan sangat menghambat agregasi platelet. Perdarahan minor lebih tinggi pada kelompok ticagrelor dibanding clopidogrel.

- b. Saran: Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek agregasi platelet yang dihasilkan obat golongan P2Y₁₂ *inhibitor* generasi ketiga bukan hanya mengamati efek dari ticagrelor saja.

e. Artikel kelima

Judul Artikel : Initiation and Persistence with Dual Antiplatelet Therapy After Acute Myocardial Infarction: a Danish Nationwide Population-Based Cohort Study.

Nama Jurnal : BMJ Open

Penerbit : BMJ Publishing Group

Volume & Halaman : Vol. 6 Hal. 1-10

Tahun Terbit : 2016

Penulis Artikel : Anders Green; Anton Pottegard; Anne Broe; Thomas Goldin Diness; Martha Emneus; Pal Hasvold; Gunnar H Gislason.

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk mengetahui pola terapi antiplatelet ganda *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) dalam jangka waktu satu tahun dan untuk mengetahui karakteristik serta terapi perawatan pasien infark miokard akut.

Metode Penelitian :

Desain : Studi kohort observasional

Populasi dan sampel :

a. Populasi: Data diperoleh dari registrasi wajib nasional Denmark. Semua pasien berjumlah 28.449.

b. Sampel: Pada tahun 2009 pasien dengan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) berjumlah 3.576 pasien dan pasien tanpa *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) berjumlah 3.528 pasien. Pada tahun 2012 pasien dengan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) berjumlah 3.852 dan pasien tanpa *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) berjumlah 3.164 pasien.

Instrumen : Data diperoleh dari registrasi wajib nasional Denmark pada penerimaan dirumah sakit dan obat yang diresepkan.

- Metode analisis : Menggunakan STATA Release V.13.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA).
- Hasil Penelitian : Proporsi keseluruhan pasien yang diresepkan *Dual Therapy Antiplatelet* (DAPT) meningkat dari 2009 (68%) hingga 2012 (73%). Pasien dengan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) yaitu 87% dan pasien tanpa intervensi koroner perkutan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) yaitu 91%. Pasien tanpa *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) memiliki risiko kardiovaskular yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI). Pasien yang menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) memiliki durasi *Dual Antiplatelet Therapy* yang lebih lama secara keseluruhan dibandingkan dengan pasien yang tidak menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI). Pada akhir tahun 2012, ticagrelor adalah yang paling umum digunakan pada pasien dengan dan tanpa *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI). Pasien dalam kelompok ticagrelor lebih banyak menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) (71%) dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan clopidogrel

(52%). Pasien yang diobati dengan *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) lebih banyak memiliki diagnosis gagal jantung, kanker dan / atau riwayat perdarahan utama atau gangguan koagulasi sebelumnya. Pada pasien dengan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI), pengobatan dengan prasugrel atau ticagrelor dibandingkan dengan clopidogrel dikaitkan dengan peningkatan risiko istirahat pengobatan 30 hari dalam 365 hari setelah infark miokard. Risiko ini tidak ada ketika memperpanjang masa tenggang hingga 60 hari. Sedangkan pada pasien tanpa *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI), pengobatan ticagrelor dikaitkan dengan peningkatan risiko istirahat selama 12 bulan pertama dibandingkan dengan pengobatan clopidogrel.

Kesimpulan dan Saran:

- a. Kesimpulan: Dari 2009 hingga 2012, ada peningkatan proporsi pasien dengan infark miokard akut yang menerima *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) yaitu ticagrelor dibandingkan dengan clopidogrel. Pasien yang menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) memiliki durasi *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) yang lebih lama

secara keseluruhan dibandingkan dengan pasien yang tidak menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI). Pada pasien dengan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI), pengobatan dengan prasugrel atau ticagrelor dibandingkan dengan clopidogrel dikaitkan dengan peningkatan risiko istirahat lebih singkat. Sedangkan pada pasien tanpa *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI), pengobatan ticagrelor dikaitkan dengan peningkatan risiko istirahat lebih lama.

- b. Saran: Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang lebih cermat terhadap *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) untuk pasien dengan infark miokard akut yang tidak menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI).