

BAB III

METODE

A. Deskripsi Metode Pendekatan Meta Analisis

Meta-analisis 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, dalam artian peneliti membuat rekapitulasi data tanpa melakukan manipulasi eksperimental.

Proses dalam melakukan meta analisis adalah sebagai berikut :

- a. Mencari artikel penelitian yang terkait dengan penelitian yang dilaksanakan.
Pencarian jurnal ilmiah nasional atau internasional secara elektronik dengan kata kunci “ Efektivitas Penggunaan Obat Dapagliflozin” melalui situs PubMed dan situs jurnal ilmiah yang terdapat di internet. Jurnal-jurnal yang didapat kemudian *discreening* sesuai kriteria inklusi yaitu jurnal yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir (2010-2020), jurnal internasional terdaftar dalam *scimago Jurnal Rank* dan jurnal internasional bebas dari daftar predator *Beall's List*.
- 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 penelitian.

- c. Menyimpulkan hasil perbandingan artikel disesuaikan dengan tujuan penelitian.

B. Informasi Jumlah dan Jenis Artikel

Artikel yang digunakan dalam studi *literature review* ini berjumlah 5 artikel yang telah terdaftar dalam *Scimago Jurnal Rank* jurnal internasional bebas dari daftar predator *Beall's List*, Jenis dari 5 artikel merupakan artikel penelitian dan dijabarkan dalam Tabel 3.1, sebagai berikut :

Tabel 3.1. H-Index dan *Impact Factor* Jurnal Internasional terdaftar dalam *Scimago Jurnal Rank*

Artikel	Topik Artikel	Tingkat Quartile	H-Index	<i>Impact Factor</i>
1	<i>Retrospective Analysis of the Efficacy of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes in a Primary Clinic in Korea</i>	Q2	25	3.257
2	<i>Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic</i>	Q1	250	8.395
3	<i>A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes</i>	Q2	57	2.651
4	<i>Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin</i>	Q1	328	5.455
5	<i>Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes</i>	Q1	49	2.468

C. Isi Artikel

Memaparkan isi dari artikel yang ditelaah dengan isi sebagai berikut :

1. Artikel Pertama

Judul Artikel : *Retrospective Analysis of the Efficacy of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes in a Primary Clinic in Korea*

Nama Jurnal : *Endocrinology and Metabolism*

Penerbit : *Korean Endocrine Society*

Volume & Halaman : 34 & 70-79

Tahun Terbit : 2019

Penulis Artikel : Sang Hyun Park, Young Ju Choi, Eun-Jung Rhee,
Kab Bum Huh

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk menganalisis efikasi obat dapagliflozin (SGLT2) 10 mg pada pasien DM tipe 2 yang mengunjungi klinik DM secara retrospektif.

Metode Penelitian :

- Desain : RCT (*Randomized Controlled Clinical Trials*)
- Populasi & Sampel : 197 pasien yang menerima obat dapagliflozin untuk pertama kalinya, sampel yang digunakan sebanyak 148 pasien yang termasuk dalam kriteria inklusi. 65 pasien tidak melanjutkan terapi dapagliflozin karena

kehilangan data dan 83 pasien menyelesaikan terapi dapagliflozin.

- Instrumen : Rekam Medik
- Metode Analisis : Semua perhitungan nilai dalam karakteristik (GDP, HbA1c, BP, BB dll) dilakukan dengan \pm standar deviasi (SD). Uji t tes dilakukan untuk membandingkan perubahan karakteristik (GDP, HbA1c, BP, BB dll) dengan follow-up selama 6 bulan. Analisis Kovarian dilakukan untuk membandingkan perubahan GDP dan HbA1c selama penelitian berlangsung. Uji Normalitas digunakan untuk pendekatan grafis. Hasil signifikan secara statistik jika $P < 0,05$.

Tabel 3.2. Hasil Artikel Pertama

Karakteristik	Baseline	Final
BB (Kg)	76.5	73.3
HbA1c (%)	8.4	7.2
GDP (mg/dL)	180.5	142.8
SBP (mmHg)	133.4	120.9
DBP (mmHg)	77.0	74.0
HDL (mg/dL)	47.4	49.6
LDL (mg/dL)	94.3	90.6
TC (mg/dL)	176.5	172.7
TG (mg/dL)	170.8	160.6
eGFR(ml/min/1.73m ²)	92.3	87.3

Hasil Penelitian : Pengobatan dengan Dapagliflozin 10 mg mengurangi tingkat HbA1c sebesar $-1,2 \pm 0,8\%$. Dan penurunan berat badan secara signifikan sebesar $-3,1 \pm 2,6\text{kg}$. Untuk hasil efeknya tidak jauh berbeda dari penelitian RCT sebelumnya yaitu kadar HbA1c adalah -0.50% - (-0.80%) dari nilai awal 7.90% - 9.20% dan untuk berat badan sebesar $-1,5\text{ kg}$ - 3kg dari nilai awal 80 kg sampai 95 kg , Sehingga menunjukkan bahwa dapagliflozin mungkin lebih efektif pada pasien Korea dengan diabetes mellitus tipe 2.

Kesimpulan dan Saran : Dari hasil penelitian pengobatan dengan dapagliflozin baik ditambahkan atau terapi pengganti obat antidiabetik lainnya dapat menurunkan HbA1c secara signifikan ($1.2\% \pm 0.8\%$) pada pasien DM tipe 2 di Korea yang mengunjungi klinik DM. Dapagliflozin sebagai pengobatan lini kedua yang optimal untuk pasien DM tipe 2.

2. Artikel Kedua

Judul Artikel : *Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glyceimic*

Nama Jurnal : *Kidney International*

Penerbit : Elsevier Inc

Volume & Halaman : 85 & 962-971

Tahun Terbit :2014

Penulis Artikel : Kohan Donald E, Paola Fioretto, Weihua tang dan James F.List

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk mengetahui efek dari obat dapagliflozin pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan gangguan gagal ginjal sedang.

- Metode Penelitian :
- Desain : RCT (*Randomized Controlled Clinical Trials*) , Uji Klinis Double blind
 - Populasi & Sampel : Pengobatan setiap hari dengan dapagliflozin pada 252 pasien dengan diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol secara memadai dan gangguan ginjal sedang selama 104 minggu, untuk sampel sebanyak 139 pasien yang menyelesaikan uji klinis (dengan dapagliflozin 5 mg 45 pasien, dapagliflozin 10 mg 51 pasien dan 43 pasien dengan terkontrol placebo).
 - Instrumen : Rekam Medik
 - Metode Analisis : Metode yang digunakan dengan analisis kovarian (ANCOVA) dengan kelompok pengobatan dan pra pendaftaran stratum terapi antihiperlipemik sebagai efek tetap dan nilai awal karakteristik (HbA1c, GDP dll) sebagai covariate. Analisis ANCOVA juga digunakan pada pasien ginjal kronis (CKD) tahap 3A dan tahap 3B untuk melihat perubahan HbA1c dan GDP selama pengobatan dengan dapagliflozin Vs placebo.

Tabel 3.3. Hasil Artikel Ke 2

Karakteristik	Placebo	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg
HbA1c (%)			
Baseline	8.53	8.30	8.23
Final (104 week)	8.463	7.10	7.48
GDP (mg/dL)			
Baseline	150	161	165
Final (104 week)	131.75	130	142.9
BB (Kg)			
Baseline	89.6	95.2	93.3
Final (104 week)	86.97	94.86	92.2
eGRF (ml/min per 1.73m ²)			
Baseline	45.6	44.2	43.9
Final (104 week)	43.22	42.49	40.4

Hasil Penelitian : Secara statistik setelah diberikan terapi dapagliflozin 5mg atau 10 mg pada HbA1c dan GDP tidak memberikan efek yang signifikan karena gangguan fungsi ginjal sedang. Namun, dapat memberikan perubahan yang signifikan pada penurunan berat badan. Penurunan berat badan dapat diakibatkan karena ekskresi glukosa di urin (glukosuria) yang diinduksi oleh dapagliflozin sehingga dapat menurunkan berat badan. Pada artikel ini terdapat 13 pasien menerima dapagliflozin yang mengalami patah tulang. Pasien patah tulang tersebut terjadi setelah trauma dan sebagian

besar berdampak rendah dan tetap melanjutkan pengobatan dengan dapagliflozin 5mg atau 10 mg.

Kesimpulan dan Saran : Dapat disimpulkan pada pasien diabetes mellitus dengan gangguan ginjal sedang, dapagliflozin tidak meningkatkan kontrol glikemik, tetapi berkurang berat badan dan tekanan darah. Secara statistik pada artikel ke 2 tidak menurunkan kadar gula darah secara signifikan karena terdapat gangguan ginjal sedang. Saat eGFR mencapai 45 ml/min/1.73 m², dapagliflozin menjadi tidak efektif dan dapat menyebabkan lebih banyak efek samping (Kohan *et al.*, 2013).

1. Artikel Ketiga

Judul Artikel : *A comparison of effects of DPP-4 inhibitor (linagliptin dan gemiglipti) and SGLT2 inhibitor (dapagliflozin 10mg) on lipid profile in patients with type 2 diabetes*

Nama Jurnal : *Lipid in Health and Disease*

Penerbit : *Biomed Central*

Volume & Halaman : 16 & 1-8

Tahun Terbit : 2017

Penulis Artikel : Seon Ah Cha, Yong-Moon Park, Jae-Seung Yun, Tae-Sok Lim, Ki-Ho Song, Ki-Dong Yoo, Yu-Bae Ahn, dan Seung-Hyun Ko

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk membandingkan efek DPP4i dengan SGLT2 *inhibitor* pada profil lipid pasien diabetes mellitus tipe 2

Metode Penelitian :

- Desain : RCT (*Randomized Controlled Clinical Trials*), Uji Klinis Double blind
- Populasi & Sampel : Total 228 pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 yang menerima *inhibitor* DPP-4 (linagliptin dan gemigliptin) atau *inhibitor* SGLT2 (dapagliflozin) sebagai terapi tambahan untuk metformin dan / atau sulfonilurea terdaftar secara berturut-turut, umur 25-65 tahun, sampel sebanyak 184 pasien menyelesaikan uji klinis selama 24 minggu. 55 pasien menerima pengobatan dengan linagliptin, 69 pasien menerima pengobatan gemigliptin dan 60 pasien menerima dapagliflozin 10 mg.

- Instrumen : Rekam medik
- Metode Analisis : Variabel kategori diuji menggunakan tes Chi-Square dan *independent Student's t test* digunakan untuk mengevaluasi perbedaan antara dua variable yang bermakna. Tes The Man-Whitney U digunakan untuk variabel yang tidak terdistribusi normal. Perubahan nilai awal dari BB, tekanan darah, GDP, HbA1c dan profil lipid sampai 24 minggu dengan pengobatan DPP-4 dan SGLT2-*i* dianalisis dengan uji T-test. Untuk perubahan nilai TG dan HDL dianalisis dengan uji Wilcoxon. Untuk menentukan efek dari DPP4 dan SGLT2-*i* dengan nilai awal profil lipid selama 24 minggu digunakan analisis kovarian (ANCOVA) dengan pengobatan sebagai faktor dan usia, jenis kelamin, durasi diabetes, BMI, dan HbA1c sebagai covariate.

Tabel 3.4. Hasil Artikel ke 3

Karakteristik	DPP4-I (Linagliptin dan gemigliptin)	SGLT2-I (Dapagliflozin 10 mg)
TC (mg/dL)		
Baseline	174.9	176.6
Final (24 week)	165.9	169.2
TG (mg/dL)		
Baseline	172.9	150.3
Final (24 week)	159.9	130.6
LDL (mg/dL)		
Baseline	99.0	96.7
Final (24 week)	90.6	97.9
HDL (mg/dL)		
Baseline	42.7	45.3
Final (24 week)	42.2	50.3
GDP (mg/dL)		
Baseline	171.8	174.8
Final (24 week)	150.8	150.1
HbA1c (%)		
Baseline	8.6	8.3
Final (24 week)	7.9	7.7
SBP (mmHg)		
Baseline	123.3	128.8
Final (24 week)	124.4	124.6
DBP (mmHg)		
Baseline	75.3	77.7
Final (24 week)	74.7	74.3
BB (Kg)		
Baseline	68.8	71.1
Final (24 week)	68.3	69.5

Hasil Penelitian : Pada artikel ini menunjukkan penurunan yang signifikan pada kadar HbA1c baik dengan obat DPP4-*i* (linagliptin dan gemigliptin) ataupun SGLT2-*i* (dapagliflozin). Namun, terdapat perbedaan pada parameter profil lipid setelah menggunakan obat DPP4-*i* (linagliptin dan gemigliptin) dan SGLT2-*i* (dapagliflozin) dimana perbedaan tersebut terletak pada HDL dan LDL. Pada dapagliflozin memberikan peningkatan pada HDL secara signifikan dibandingkan dengan obat linagliptin dan gemigliptin. Untuk penurunan LDL secara signifikan pada obat linagliptin dan gemigliptin dibandingkan dapagliflozin. Dengan demikian, artikel ini *inhibitor* SGLT2 mungkin lebih disukai pada pasien dengan HDL-C rendah (Cha *et al.*, 2017). Mekanisme SGLT2-*i* dalam mengubah profil lipid belum diketahui secara pasti, tetapi kemungkinan karena kombinasi aktivitas HMG-CoA reduktase dan penurunan LDL di hati (Syndrome *et al.*, 2019).

Kesimpulan dan Saran : DPP4-*i* (linagliptin dan gemigliptin) ataupun SGLT2-*i* (dapagliflozin) memiliki efek menguntungkan dalam kontrol glukosa dan memiliki efek yang berbeda dalam profil lipid pada pasien dengan diabetes tipe 2.

4. Artikel Keempat

- Judul Artikel : *Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin*
- Nama Jurnal : *Journal of Clinical endocrinology Metabolism*
- Penerbit : Oxford University Press
- Volume & Halaman : 97 & 1020-1031
- Tahun Terbit : 2012
- Penulis Artikel : Jan Bolinder, O` sten Ljunggren, Joel Kullberg, Lars Johansson, John Wilding, Anna Maria Langkilde, Jennifer Sugg, dan Shamik Parikh

ISI ARTIKEL

- Tujuan Penelitian : Untuk melihat efek pemberian dapagliflozin 10 mg/hari (kombinasi dengan metformin 1500 mg/hari) terhadap penurunan berat badan, massa lemak total dan distribusi jaringan adiposa regional.
- Metode Penelitian :
- Desain : RCT (*Randomized Controlled Clinical Trials*), Uji Klinis Double blind.
 - Populasi & Sampel : 182 pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 uji klinis dilakukan selama 24 minggu. 91 pasien menerima

pengobatan placebo+metformin, 91 pasien menerima pengobatan dapagliflozin 10 mg+metformin (89 pasien menyelesaikan uji klinis).

- Instrumen : Rekam medik
- Metode Analisis : Titik akhir kontinyu menggunakan analisis kovarian (AnCOVA) dengan pengobatan dan jenis kelamin sebagai efek tetap dan nilai awal karakteristik (HbA1c,GDP dll) sebagai kovariat.

Tabel 3.5. Hasil Artikel ke 4

Karakteristik	Placebo+Metformin	Dapagliflozin 10mg+Metformin
Berat badan (Kg)		
Baseline	90.9	92.1
Final (24 week)	90.02	89.14
HbA1c (%)		
Baseline	7.16	7.19
Final (24 week)	7.06	6.8
GDP		
Baseline	149.6	147.9
Final (24 week)	152	133.2
SBP/DBP		
Baseline	133.3/80.4	135.9/80.6
Final (24 week)	133.4/80.7	133.2/79.9

Hasil Penelitian : Dari penelitian ini menunjukkan kombinasi kedua obat ini terbukti efektif dalam menurunkan berat badan total (perbedaan penurunan berat badan total secara signifikan antara placebo+metformin dengan

dapagliflozin 10 mg+metformin adalah -2.08 kg). Pada pasien yang diberikan obat dapagliflozin menurunkan berat badan sebesar -2.96 kg dan untuk placebo sebesar -0.88 kg. Mekanisme penghambatan SGLT2- *inhibitor* mengakibatkan efek diuresis osmotik sehingga menyebabkan kehilangan volume dan natrium yang akan mengaktifkan sistem renin angiotensin aldosterone dan mengawali *counter-regulatory compensatory mechanism* oleh ginjal untuk mempertahankan homeostatis natrium. Sebagai tambahan, penurunan berat badan akibat glukosuria dan terkait dengan kehilangan kalori bersih dapat menyumbang penurunan tekanan darah (Suastika, 2017).

Kesimpulan dan Saran : Penurunan berat badan dapat ditimbulkan akibat kemampuan kerja dapagliflozin dalam mengurangi kalori melalui ekskresi gula di urin (glukosuria).

5. Artikel Kelima

Judul Artikel : *Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes*

Nama Jurnal : *Diabetes and Vascular Disease Research*

Penerbit : SAGE Publications

Volume & Halaman : - & 1-7

Tahun Terbit :2015

Penulis Artikel : C David Sjostrom, Peter Johansson, Agata Ptaszynska,
James List dan Eva Johnsson

ISI ARTIKEL

Tujuan Penelitian : Untuk mengevaluasi efek dari obat dapagliflozin 10 mg/hari pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan tekanan darah sistolik awal >140 mmHg (hipertensi) atau tekanan darah sistolik awal 140 mmHg (nonhipertensi).

Metode Penelitian :

- Desain : RCT (*Randomized Controlled Clinical Trials*).
- Populasi & Sampel : Pasien yang menerima dapagliflozin 10 mg/hari (2294 pasien) dan plasebo (2222 pasien). Pasien non hipertensi yang menerima dapagliflozin 10 mg 1632 pasien dan plasebo 1591 pasien. Pasien hipertensi yang menerima dapagliflozin 10 mg 662 pasien dan yang menerima plasebo 631 pasien.
- Instrumen : Rekam medik
- Metode Analisis : Pada artikel ini menggunakan analisis kovarian (ANCOVA) dengan pengobatan sebagai efek tetap dan nilai awal karakteristik tekanan darah sistolik dan diastolik sebagai kovariat.

Tabel 3.6. Hasil Artikel ke 5

Karakteristik	Baseline \leq 140 mmHg		Baseline SBP $>$ 140 mmHg	
	Placebo (n=1591)	Dapagliflozin 10mg/day (n=1632)	Placebo (n=631)	Dapagliflozin 10 mg/day (n=662)
BB (SD) kg	88.9 (19.3)	89.3 (20.0)	93.1(19.0)	93.4 (19.0)
SBP (SD) mmHg	124.5 (10.5)	124.3 (10.8)	149.6 (7.4)	149.9 (7.8)
DBP (SD) mmHg	76.3 (8.2)	76.4 (8.3)	84.2 (8.5)	83.5 (9.1)
eGFR (SD), ml/min/1.73m ²	82.6 (20.4)	83.8 (20.3)	80.3 (18.8)	80.1 (20.0)
HbA1c (SD) %	8.1 (0.9)	8.2 (1.0)	8.3 (0.9)	8.2 (0.9)

Lanjutan Tabel 3.6. Hasil Artikel ke 5

	Baseline SBP \leq 140 mmHg				Baseline SBP $>$ 140 mmHg			
	Placebo (n=1591)		Dapagliflozin 10mg/day (n=1632)		Placebo (n=631)		Dapagliflozin 10 mg/day (n=662)	
	Awal	24 week	Awal	24 week	Awal	24 week	Awal	24 week
Obat Antihipertensi, n (%)	1155 (72.6)	1167 (73.4)	1113 (68.2)	1123 (68.8)	575 (91.1)	581 (92.1)	606 (91.5)	612 (92.4)
Diuretik	484 (30.4)	496 (31.2)	504 (30.9)	502 (30.8)	311 (49.3)	324 (51.3)	303 (45.8)	317 (47.9)
Loop Diuretik	139 (8.7)	146 (9.2)	132 (8.1)	133 (8.1)	69 (10.9)	79 (12.5)	71 (10.7)	73 (11.0)
Thiazid	246 (15.5)	251 (15.8)	276 (16.9)	276 (16.9)	172 (27.3)	183 (29.0)	159 (24.0)	165 (24.9)
Beta Bloker	597 (37.5)	600 (37.7)	584 (35.8)	587 (36.0)	313 (49.6)	323 (51.2)	356 (53.8)	366 (55.3)
CCB	312 (19.6)	327 (20.6)	329 (20.2)	325 (19.9)	230 (36.5)	244 (38.7)	235 (35.5)	242 (36.6)
ACEi/ARB	970 (61.0)	983 (61.8)	945 (57.9)	957 (58.6)	504 (79.9)	512 (81.1)	523 (79.0)	536 (81.0)

Hasil Penelitian : Menunjukkan pada pasien hipertensi maupun non hipertensi pemberian dapagliflozin 10 mg/ hari diberikan bersamaan dengan obat antihipertensi lebih besar dibandingkan placebo bersama dengan obat antihipertensi. Dan pemberian dapagliflozin 10 mg/ hari dapat menurunkan tekanan darah pada pasien DMT2

dengan hipertensi maupun non hipertensi. Efek penurunan tekanan darah (sistolik/diastolik) pada kedua kelompok yang diberikan dapagliflozin masing-masing sebesar 3.6/1.2 mmHg vs. 2.6/1.2 mmHg. Adanya mekanisme penghambatan SGLT2-*i* dapat memberikan manfaat terhadap sistem reno-kardiovaskuler melalui penurunan glukosa darah, berat badan dan tekanan darah. Sebagai tambahan, penurunan tekanan darah akibat glukosuria dan natriuresis terkait dengan kehilangan kalori bersih dapat menyumbang penurunan tekanan darah (David Christianto, 2020).

Kesimpulan dan Saran : Dapagliflozin 10 mg memberikan penurunan tekanan darah baik pada pasien hipertensi maupun pasien non hipertensi.