

KAJIAN TERHADAP METODE 'INTRA-ARTERIAL HEPARIN FLUSHING' (IAHF) SEBAGAI TERAPI

Satuan Tugas IAHF Kementerian Kesehatan

- 1) **RINGKASAN EKSEKUTIF**
- 2) **LAPORAN LENGKAP**
 - A. **PENDAHULUAN**
 - A1 : Latar belakang
 - A2 : Pertanyaan kajian
 - A3 : Tujuan
 - B. **METODE**
 - C. **HASIL DAN DISKUSI**
 - D. **SIMPULAN**
 - E. **REKOMENDASI**
 - F. **DAFTAR PUSTAKA**
 - G. **PERNYATAAN BEBAS KONFLIK KEPENTINGAN**
 - H. **LAMPIRAN**

Jakarta, Juli 2018

RINGKASAN EKSEKUTIF

Latar belakang

Kajian ini dilakukan atas dasar Keputusan Menteri Kesehatan No HK.0.1.07/272/2018 tertanggal 22 Mei 2018 tentang Satuan Tugas Penyelesaian Pelayanan Kesehatan dengan Metode Intraarterial Heparin *Flushing* (IAHF) sebagai Terapi - untuk selanjutnya disebut sebagai Satgas. Inti SK Menteri Kesehatan tersebut adalah menugaskan kepada Satgas untuk melakukan kajian tentang penggunaan IAHF untuk tujuan terapi termasuk stroke iskemik kronik dari segi ilmiah, etika, dan hukum. Praktik IAHF untuk tujuan terapi (yang merupakan modifikasi *digital subtraction angiography / DSA*) telah dilakukan terhadap banyak pasien, namun belum jelas apakah prosedur tersebut telah didukung oleh bukti ilmiah yang sah sehingga memicu kontroversi baik di masyarakat maupun di kalangan kedokteran.

Pertanyaan kajian

Tugas ini diawali dengan merumuskan pertanyaan-pertanyaan sebagai berikut:

01. Apakah telah terdapat bukti ilmiah yang sah yang dapat menjadi dasar untuk penggunaan IAHF untuk tujuan terapi termasuk pada pasien dengan stroke iskemik kronik?
02. Dengan mengacu pada hasil kajian butir 01, apakah penggunaan IAHF untuk terapi stroke iskemik kronik selaras dengan dengan etika kedokteran?
03. Dengan mengacu pada hasil kajian butir 01, apakah penggunaan IAHF untuk terapi stroke dapat dibenarkan secara hukum dan praktik profesi kedokteran?
04. Apakah metode IAHF untuk terapi stroke memiliki standar yang disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia sesuai dengan peraturan yang ada?

Metode

Untuk menjawab pertanyaan pertama dilakukan pencarian bukti ilmiah berupa artikel asli atau *systematic review* atau meta-analisis melalui pelbagai *database* kedokteran yang besar. Bila ditemukan artikel yang relevan maka dilakukan penilaian menurut kaidah *evidence based medicine* (EBM): apakah studinya sah, apakah hasilnya secara klinis penting, dan apakah bukti ilmiah tersebut dapat diterapkan

pada pasien. Penilaian juga dilakukan dengan skor Jadad serta CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*), serta beberapa rincian yang dianggap perlu.

Untuk pertanyaan kedua dilakukan kajian yang mengacu pada KODEKI (Kode Etik Kedokteran Indonesia) dan etika kedokteran secara umum. Untuk menjawab pertanyaan ketiga dan keempat dilakukan kajian yang mengacu pada undang-undang, peraturan dan ketetapan menteri, serta sumber-sumber lain yang relevan. Juga dilakukan penelusuran terhadap standar pendidikan dan standar kompetensi dokter spesialis radiologi, neurologi, dan bedah saraf yang telah disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia.

Selain itu diundang sejumlah nara sumber yang terkait dengan pokok bahasan, yakni wakil-wakil dari organisasi profesi radiologi (Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia, PDSRI), neurologi (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, PERDOSSI), dan bedah saraf (Perhimpunan Spesialis Bedah Saraf Indonesia, PERSPEBSI), Ketua Komite Etika Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nasional (KEPPKN), serta Dr. dr. Terawan Agus Putranto, SpRad yang selain dianggap paling mengetahui praktik penggunaan IAHF untuk terapi, juga sebagai penulis disertasi. Diundang pula nara sumber Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD sebagai promotor Dr. dr. Terawan Agus Putranto, SpRad. Akhirnya dilakukan kunjungan Ketua Satgas disertai beberapa anggota ke RS Gatot Subroto untuk memperoleh keterangan tambahan yang diperlukan.

Hasil

Bukti ilmiah

Penelusuran bukti ilmiah secara formal dilakukan dengan terlebih dahulu membuat *answerable clinical question* PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*): “*In patient with chronic ischemic stroke, would intraarterial heparin flushing, compared without heparin flushing, result in improved clinical outcome?*”

Dengan kata kunci utama stroke dan *heparin* atau *heparin flush*, dilakukan pencarian di *database* kedokteran berikut: Pubmed, Medline, ScienceDirect, Cochrane database, Scopus. Tidak dilakukan pembatasan tahun maupun bahasa. Dari 3 pencarian terpisah yang dilakukan tidak ditemukan satu artikel pun yang relevan dengan pertanyaan klinis. Namun tersedia 2 artikel yang masing-masing dimuat di BMJ (*Bali*

Medical Journal) dan di *Indonesian Journal of Biomedical Science*, serta disertasi Dr. dr. Terawan di Universitas Hasanudin. Terhadap kedua artikel yang berdasarkan disertasi tersebut dilakukan telaah sesuai dengan format EBM. Ternyata keduanya tidak memenuhi syarat untuk digunakan dasar pemberian terapi. Peninjauan dengan skor Jadad dan CONSORT juga memberikan hasil yang sama.

Beberapa aspek metodologi, sitasi pustaka, pengukuran, dan penulisan laporan menunjukkan bahwa studi yang dilakukan memiliki validitas yang rendah, dan kedua artikel tersebut tidak ditulis dengan standar penulisan artikel ilmiah yang baik. Lebih dari itu, bangunan teori dan '*biological plausibility*' penggunaan heparin untuk modalitas terapi/kuratif untuk menghilangkan trombosis pada stroke iskemik kronik tidak mempunyai dasar yang kokoh.

Masalah etika kedokteran

KODEKI (Kode Etik Kedokteran Indonesia) tahun 2012 merupakan rujukan etika profesi bagi seluruh dokter di Indonesia. Karena bukti ilmiah yang sah yang dapat dipakai sebagai dasar praktik IAHF untuk tujuan terapi belum ada, maka praktik IAHF tersebut melanggar KODEKI, khususnya Pasal 6.

Selain 4 prinsip bioetika dalam pelayanan kesehatan (prinsip *respect for autonomy*, *beneficence*, *non-maleficence*, dan *justice*), kajian bioetika terus berkembang yang memperluas pemahaman bioetika dalam kaitan dengan moralitas pelayanan kesehatan. Moralitas kedokteran ditandai oleh tiga fenomena: kenyataan adanya penyakit yang diderita oleh pasien (*the fact of illness*), perbuatan profesi kedokteran dalam hubungan dokter-pasien (*the act of the profession*), dan apa yang disumbangkan oleh ilmu kedokteran (*the act of medicine*).

Fenomena pertama menempatkan seorang pasien dalam posisi rentan (*vulnerable*) dan tergantung pada bantuan (*dependent*). Fenomena kedua menggambarkan sikap dan sifat seorang dokter yang selalu ingin menolong pasiennya (*a promise to help*). Fenomena ketiga menggambarkan adanya pilihan terbaik yang dapat dilakukan oleh dokter dari apa yang sudah terbukti dalam ilmu kedokteran yang paling berguna bagi pasien. Tindakan melakukan IAHF untuk terapi pada pasien stroke, dikatakan sebagai bertentangan dengan prinsip moralitas kedokteran.

Masalah hukum dalam praktik kedokteran

Karena dasar ilmiah untuk melakukan IAHF sebagai upaya terapi belum ada, maka praktik IAHF berpotensi melanggar Undang-undang No. 36 tahun 2009 Tentang Kesehatan dan Undang-undang No. 44 tahun 2009 Tentang Rumah Sakit. Terkait proses pelayanan kepada pasien, dalam pelbagai pasal kedua undang-undang tersebut antara lain dinyatakan bahwa: (a) setiap pasien berhak untuk memperoleh layanan kesehatan yang aman, bermutu, dan terjangkau; (b) dalam pelayanan terhadap pasien, tenaga kesehatan harus memenuhi ketentuan kode etik, standar profesi, dan menggunakan standar pelayanan dan standar prosedur operasional; (c) setiap tenaga kesehatan harus bekerja sesuai dengan etika profesi dan mengutamakan keselamatan pasien; (d) pasien harus memperoleh informasi tentang tata cara tindakan medis dan manfaat serta risikonya; (e) apabila rumah sakit belum dapat membuktikan bahwa suatu pelayanan adalah aman, maka rumah sakit bertanggung jawab secara hukum bila seseorang terbukti dirugikan akibat layanan kesehatan tersebut; (f) Pemerintah sebagai regulator berkewajiban mengawasi dan membina rumah sakit agar mutu dan keselamatan pasien tetap terjaga, dan dapat dimintai pertanggungjawaban atas terselenggaranya pelayanan kesehatan di rumah sakit.

Kajian komprehensif terhadap teknologi kesehatan dapat dilakukan dengan prosedur penilaian teknologi kesehatan (*health technology assessment*, HTA) yang biasanya diawali dengan kajian aspek klinis (keamanan, efikasi, efektivitas), disusul dengan analisis ekonomi. Dalam keadaan tertentu dapat dilakukan kajian dalam aspek sosial, budaya, etika, hukum, bahkan agama. Dengan demikian setiap pelayanan kesehatan harus ditapis dari segala segi, terutama keamanan dan efektivitasnya. Penilaian teknologi kesehatan telah dilakukan pada kasus ini, namun pada penelusuran tidak ditemukan bukti ilmiah tentang penggunaan IAHF pada pasien stroke.

Standar kompetensi tindakan IAHF

Di dalam standar kompetensi dokter spesialis radiologi yang telah disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia tidak memuat IAHF/modifikasi DSA (*digital subtraction angiography*) sebagai tindakan terapi. Yang masuk dalam standar kompetensi adalah tindakan DSA sebagai metode diagnostik tanpa penambahan heparin dengan *flushing*. Hingga saat ini belum ada PNPk (Pedoman Nasional Pelayanan Kesehatan) dan PPK (Panduan Praktik Klinis) tentang tindakan IAHF untuk terapi tersebut.

Simpulan

Berdasarkan hasil kajian di atas, serta dengan memperhatikan masukan dari para nara sumber dan hasil kunjungan ke RS Gatot Subroto, disimpulkan bahwa:

1. Belum ada bukti ilmiah yang sahih tentang keamanan dan kemanfaatan yang dapat menjadi dasar bagi praktik IAHF untuk tujuan terapi.
2. Praktik IAHF untuk tujuan terapi tidak selaras dengan etika kedokteran.
3. Praktik IAHF untuk tujuan terapi berpotensi melanggar berbagai undang-undang dan peraturan yang berlaku di Indonesia.
4. Standar kompetensi untuk melakukan IAHF untuk tujuan terapi belum ada / belum disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia.

Rekomendasi

1. Pelayanan kedokteran dengan metode IAHF untuk tujuan terapi dihentikan di seluruh Indonesia karena belum ada bukti ilmiah yang sahih tentang keamanan dan manfaat IAHF.
2. Diperlukan penelitian tentang IAHF untuk tujuan terapi dengan metodologi penelitian yang baik dan benar serta dengan dasar-dasar ilmiah untuk mendapatkan bukti efektivitas dan keamanan IAHF yang dapat diterima secara universal oleh dunia kedokteran.

A. PENDAHULUAN

LATAR BELAKANG MASALAH

Karena adanya keresahan di masyarakat dan kontroversi di kalangan profesi kedokteran terhadap praktik kedokteran dengan menggunakan metode DSA (*digital subtraction angiography*) untuk tujuan terapi pada beberapa penyakit termasuk stroke iskemia kronik, maka Komisi IX Dewan Perwakilan Rakyat (DPR) mengadakan rapat dengan Kementerian Kesehatan, bersama dengan Konsil Kedokteran Indonesia dan Ikatan Dokter Indonesia pada tanggal 11 April 2018. Rapat tersebut memutuskan agar Kementerian Kesehatan membentuk satuan tugas yang melakukan kajian tentang praktik kedokteran tersebut dan memberikan rekomendasi kepada Menteri Kesehatan.

Stroke merupakan salah satu penyebab yang penting dalam laju kematian dan laju kecacatan di seluruh dunia.^{1,2} Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 juga menunjukkan bahwa stroke menduduki peringkat pertama laju kematian di Indonesia.³ Stroke iskemik disebabkan oleh menurunnya aliran darah ke jaringan otak. Berdasarkan konsensus *American Heart Association* tahun 2013, stroke iskemik merupakan episode disfungsi neurologis (tidak berfungsinya status neurologis) yang disebabkan oleh infark serebri.⁴ Penyakit ini berhubungan dengan 87% terjadinya stroke berulang dan menjadi masalah kesehatan masyarakat, sehingga banyak penelitian berupaya mengungkap pelbagai aspek penyakit ini termasuk patofisiologi, diagnosis, dan terapi stroke iskemik.⁵

Salah satu studi yang meneliti efektivitas heparin telah dilakukan oleh Terawan Agus Putranto dkk., yang dipublikasi di majalah *Bali Medical Journal* 2016;⁶ dan *Indonesia Biomedical Journal* 2016; 8 (2).⁷ Bahkan metode yang diteliti dalam penelitian tersebut sudah dipraktikkan dalam pelayanan kesehatan berupa '*metode cuci otak*' yang menimbulkan polemik berkepanjangan di masyarakat dan di kalangan profesi kedokteran. Polemik ini berkisar pada apakah "*metode IAHF*" ini sudah valid secara ilmiah atau belum, dan apakah metode ini sudah memenuhi standar profesi serta standar pelayanan yang diakui oleh Kementerian Kesehatan. Masalah ini menjadi amat penting untuk diklarifikasi.

Bukti-bukti ilmiah menunjukkan bahwa kualitas pelaporan uji klinis pada jurnal ilmiah banyak yang tidak optimal. Tanpa kualitas pelaporan yang baik, para ilmuwan dan pemangku kepentingan tidak dapat mempertimbangkan kesahihan (*validity*) dan keterandalan (*reliability*) hasil suatu uji klinis. Hasil analisis metodologis akhir-akhir ini membuktikan bahwa rancangan studi yang tidak valid serta pelaporan uji klinis dalam jurnal yang tidak adekuat akan memengaruhi efektivitas dari suatu terapi dan bahkan memengaruhi keputusan klinis.⁸

Metode IAHF dikembangkan oleh Dr. Terawan Agus Putranto dan diteliti secara akademis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta dipublikasi pada 2 jurnal ilmiah yang telah disebut di atas. *Indonesian Biomedical Journal* terindeks pada Scopus dengan penerbit: *Prodia Education and Research Institute* sejak tahun 2017, tetapi tidak terindeks di Pubmed. Sedangkan *Bali Medical Journal* tidak terindeks baik Scopus maupun Pubmed.

European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice yang terdiri atas 10 multi-profesi di Eropa, yaitu: *European Atherosclerosis Society (EAS)*, *European Society of Hypertension (ESH)*, *European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, *International Diabetes Federation European Region (IDF Europe)*, *European Society of Cardiology (ESC)*, *European Heart Network (EHN)*, *European Stroke Organisation (ESO)*, *International Federation of Sport Medicine (FIMS)*, *International Society of Behavioral Medicine (ISBM)*, *WONCA Europe* pada tahun 2016 merekomendasikan panduan praktik klinis untuk penyakit kardiovaskular (PKV). Panduan tata laksana klinis tersebut di atas sama sekali tidak mencantumkan metode IAHF pada pasien PKV (termasuk stroke iskemik).⁹

Tampak ada kesenjangan antara praktik metode IAHF dengan panduan praktik klinis yang terstandar tersebut; oleh karenanya diperlukan upaya untuk penyelesaian masalah tersebut. Dalam kaitan inilah diterbitkan Keputusan Menteri Kesehatan No HK.0.1.07/ 272/2018 tertanggal 22 Mei 2018 tentang Satuan Tugas Penyelesaian Pelayanan Kesehatan dengan Metode Intraarterial Heparin *Flushing* (IAHF) Sebagai Terapi – untuk selanjutnya disebut sebagai Satgas. Inti SK Menteri Kesehatan tersebut adalah menugaskan kepada Satgas untuk melakukan kajian tentang penggunaan IAHF untuk tujuan terapi termasuk pada pasien stroke iskemik kronik dari segi ilmiah, etika, dan hukum.

PERTANYAAN KAJIAN

Tugas untuk melakukan pengkajian ini diawali dengan merumuskan pertanyaan-pertanyaan sebagai berikut:

01. Apakah telah terdapat bukti ilmiah yang sahih yang dapat menjadi dasar untuk penggunaan IAHF untuk tujuan terapi termasuk pada pasien dengan stroke iskemik kronik?
02. Dengan mengacu pada hasil kajian butir 01, apakah penggunaan IAHF untuk terapi stroke iskemik kronik selaras dengan dengan etika kedokteran?
03. Dengan mengacu pada hasil kajian butir 01, apakah penggunaan IAHF untuk terapi stroke dapat dibenarkan secara hukum dan praktik profesi kedokteran?
04. Apakah metode IAHF untuk terapi stroke memiliki standar yang disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia sesuai dengan peraturan yang ada?

TUJUAN

Tujuan umum kajian ini adalah untuk memberikan penilaian yang komprehensif terhadap IAHF sebagai tindakan terapi, termasuk untuk stroke iskemik kronik.

Sedangkan tujuan khususnya adalah:

1. Memastikan ada atau tidaknya bukti ilmiah yang sahih yang dapat menjadi dasar pemberian IAHF untuk terapi pasien stroke iskemik kronik;
2. Memperlihatkan apakah praktik IAHF pada pasien stroke iskemik kronik selaras dengan etika profesi kedokteran;
3. Memperlihatkan apakah praktik IAHF pada pasien stroke iskemik kronik sesuai dengan hukum yang berlaku di Indonesia;
4. Apakah tindakan IAHF untuk tujuan terapi dilakukan sesuai dengan kompetensi dokter yang telah disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia.

B. METODE PENGKAJIAN

Untuk menjawab pertanyaan pertama dilakukan pencarian bukti ilmiah berupa artikel asli atau *systematic review* atau meta-analisis melalui pelbagai *database* kedokteran yang besar. Bila ditemukan artikel yang relevan maka dilakukan penilaian

menurut kaidah *evidence based medicine* (EBM):¹⁰ apakah studinya sah, apakah hasilnya secara klinis penting, dan apakah bukti ilmiah tersebut dapat diterapkan pada pasien kita. Penilaian juga dilakukan dengan skor Jadad¹¹ serta CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*).⁸ Telaah kritis terhadap beberapa aspek laporan dalam kedua jurnal tersebut juga dilakukan.

Untuk pertanyaan kedua dilakukan kajian yang mengacu pada KODEKI (Kode Etik Kedokteran Indonesia) dan etika praktik kedokteran secara universal. Untuk menjawab pertanyaan ketiga dilakukan kajian pada undang-undang, peraturan dan ketetapan menteri, serta sumber lain yang relevan. Juga dilakukan penelusuran terhadap standar pendidikan dan standar kompetensi dokter spesialis radiologi, spesialis saraf, dan spesialis bedah saraf yang telah disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia.

Selain itu diundang sejumlah nara sumber yang terkait dengan pokok bahasan, yakni wakil-wakil dari organisasi profesi radiologi (Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia, PDSRI), neurologi (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, PERDOSSI), dan bedah saraf (Perhimpunan Spesialis Bedah Saraf Indonesia, PERSPEBSI), Ketua Komite Etika Penelitian Nasional (PPENK), serta Dr. dr. Terawan Agus Putranto, SpRad yang dianggap paling mengetahui praktik penggunaan IAHF pada pasien stroke. Diundang pula nara sumber Prof. Irawan Yusuf, PhD sebagai promotor Dr. dr. Terawan Agus Putranto, SpRad. Akhirnya dilakukan kunjungan singkat Ketua Satgas disertai beberapa anggota ke RS Gatot Subroto untuk memperoleh keterangan tambahan yang diperlukan.

Dengan demikian pengkajian meliputi landasan ilmiah, etika profesi, dan aspek hukum. Pengkajian masalah ini dari beberapa aspek tersebut amat penting karena akan mengantarkan kita pada simpulan yang komprehensif, transparan, dan mengutamakan kepentingan dan keselamatan pasien dan masyarakat.

C. HASIL DAN DISKUSI

BUKTI ILMIAH

Penelusuran bukti ilmiah secara formal dilakukan dengan terlebih dahulu membuat *answerable clinical question* PICO,¹⁰ yakni:

P : *Patient with chronic ischemic stroke*

I : *intraarterial heparin flushing*

C : *without heparin flushing*

O : *clinical improvement*

Sehingga pertanyaannya menjadi: *“In patient with chronic ischemic stroke, would intraarterial heparin flushing, compared without heparin flushing, result in improved clinical outcome?”*

Dengan menggunakan kata kunci utama *stroke, heparin* atau *heparin flush* dilakukan pencarian di database kedokteran berikut: Pubmed, Medline, ScienceDirect, Cochrane database, Scopus. Tidak dilakukan pembatasan tahun maupun bahasa. Pencarian dilakukan dengan 3 cara oleh 3 orang staf peneliti yang berbeda yang bekerja independen. Lihat Lampiran. Seperti tampak dalam lampiran, tidak ada satu pun artikel / dokumen yang ditemukan yang relevan dengan pertanyaan penelitian, yakni apakah heparin atau heparin *flush* dapat digunakan untuk terapi pasien dengan stroke iskemik kronik.

Namun tersedia 2 artikel yang masing-masing dimuat di **BMJ (Bali Medical Journal)** dan di **Indonesian Journal of Biomedical Science**, serta disertasi Dr. Terawan di Universitas Hasanudin. Terhadap kedua artikel yang berdasarkan disertasi tersebut dilakukan penelaahan dengan cara sebagai berikut:

1. Dengan menggunakan *worksheet evidence-based medicine* untuk terapi.¹⁰ Sesuai *worksheet* CEBM Oxford, untuk terapi ditanyakan 3 aspek yakni VIA (*validity, importance, applicability*): apakah studi tersebut valid, apakah hasilnya penting secara klinis, dan apakah hasilnya dapat diterapkan pada pasien kita. Oleh karena pertanyaan pertama untuk Validitas, yang merupakan kunci untuk pertanyaan-pertanyaan selanjutnya: *Were the patients randomized ?* – jawabnya adalah “tidak”, maka pertanyaan-pertanyaan berikutnya tidak relevan untuk dijawab. Artinya studi tersebut untuk terapi tidak memiliki validitas baik.
2. Penilaian dilakukan dengan *Jadad score*,¹¹ yang terdiri atas 3 pertanyaan dengan nilai sebagai berikut:
 - a. Bila dalam makalah disebutkan dilakukan randomisasi diberi nilai 1. Bila cara randomisasinya dijelaskan dengan baik ditambah nilai 1, namun bila cara randomisasinya tidak dijelaskan dengan baik dikurangi 1.

- b. Bila dinyatakan dilakukan penyamaran (*blinding*) diberi nilai 1. Bila metode *blinding* disebutkan dan benar diberi nilai 1, namun bila tidak disebut caranya atau caranya salah dikurangi 1.
- c. Bila nasib semua subyek disebutkan diberi nilai 1.

Dengan Jadad *score*, kedua aritkel tersebut mempunyai nilai 1, atau validitasnya rendah.

3. Penilaian dengan CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).⁸ Penilaian ini memiliki 25 pertanyaan dengan total 37 butir. Secara arbitrer dinyatakan baik bila nilai di atas 30, antara 20-30 sedang, kurang dari 20 dinilai buruk. Pengelompokan ini sebenarnya kurang tepat karena tidak semua butir memiliki bobot yang sama. Bobot terbesar adalah untuk randomisasi, karena syarat studi untuk disebut *true experimental* adalah randomisasi. Kedua studi tidak dilakukan randomisasi, dan penilaian menghasilkan skor <20.

Di samping penilaian secara umum tersebut, ditemukan beberapa kekurangan dalam kedua artikel, di antaranya:

Latar belakang dan rasional

- a. Rasional dan latar belakang yang tertulis dalam makalah *Intraarterial heparin flushing increases Manual Muscle Test – Medical Research Councils (MMT – MRC) score in chronic ischemic stroke patient*⁶ tidak cukup sebagai justifikasi untuk melakukan penelitian. Pencegahan sekunder (*secondary prevention*) pada stroke iskemik kronik sudah termaktub dan terstandar dalam *clinical practice guidelines* dengan rekomendasi antara I-B sampai dengan I-A.⁹ Begitu juga efek farmakologis heparin tidak dipakai untuk pengobatan stroke iskemik kronik.
- b. Dalam latar belakang disebutkan '*Thus, new therapeutic strategies with a wider window time will be very useful to reduce ischemic morbidity in chronic phase*'. Statement ini merujuk pada jurnal *Current Cardiology Reviews* 2010; 6: 238 – 24.¹² yang merupakan suatu *review article* tentang angiogenesis, neurogenesis dan *neuroplasticity*. Simpulan umum dari artikel tersebut menyatakan: "Penumbra merupakan target penting tata laksana stroke akut. Biomaterial untuk mendukung proteksi dan regenerasi jaringan otak adalah '*the new therapeutic strategies*', berupa rehabilitasi medis (olahraga), levodopa, donor NO, sildenafil, analog

cyclic-GMP, anti-Nogo-A, statin, *citicholine*, dan sel punca”, jadi bukan heparin, oleh karena kata heparin tidak disebutkan sama sekali dalam artikel tersebut.

- c. Peneliti juga menukil tulisan Hurtado dkk.¹³ yang juga berupa *review article* dan simpulan umumnya menyatakan: ‘Pemulihan pada hari-hari pertama pasca-stroke akut disebabkan karena berkurangnya sembab jaringan otak dan reperfusi dari penumbra yang iskemik, sedangkan dalam fase-fase kronik selanjutnya karena *brain plasticity*. Neurogenesis dan angiogenesis adalah mekanisme lain yang mungkin terjadi dalam fase pemulihan stroke’. Jadi untuk kepentingan dasar akademis dan kerangka teori yang kuat, peneliti harus membuktikan hubungan atau pengaruh heparin terhadap angiogenesis, neurogenesis dan *neuroplasticity* pada stroke iskemik kronik. Sekali lagi tidak ada bukti bahwa heparin berhubungan dengan hal-hal tersebut pada penelitian kultur jaringan atau hewan coba. Dengan demikian maka justifikasi untuk menggunakan heparin pada uji klinis dengan pasien stroke iskemik kronik tidak mempunyai dasar ilmiah yang kuat, termasuk tidak mempunyai dasar deduksi yang kuat untuk menyusun hipotesis penelitian. Peneliti langsung melakukan ‘lompatan’ dan melakukan analogi yang bias.

2. Metodologi Penelitian

- a. Dalam studi IAHF untuk stroke iskemik kronik yang dipublikasi di *Bali Med J* 2016; 5 (2): 216 – 20, termaktub secara eksplisit: “*This is an experimental study using pretest-posttest group design, with randomized controlled clinical trial that was approved by Hasanuddin University Ethical Committee*”, padahal tidak ada proses randomisasi. Randomisasi merupakan syarat *true experimental study* yang sangat penting dalam meniadakan atau mengurangi faktor perancu, salah satu syarat penting untuk menjamin validitas interna uji klinis.¹⁴ Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa validitas studi ini rendah dan tidak dapat membuktikan ‘*true association*’ antara heparin dengan luaran klinis yang dimaksud.
- b. *Eligibility criteria* penelitian ini tidak jelas, tidak disebut secara rinci banyak hal termasuk ko-morbiditas, faktor-faktor risiko PKV yang menyertai, dan tingkat keparahannya. Hanya disebut “stroke iskemik” padahal karakteristik klinis stroke iskemik itu amat beragam dan semuanya berpotensi menjadi variabel perancu terhadap luaran klinis. Tidak adanya *eligibility criteria* yang rinci dan

jelas mengakibatkan bahwa hasil penelitian ini tidak mempunyai validitas eksterna yang kuat untuk diterapkan dalam populasi yang lebih luas.

- c. Tidak ada informasi mengenai '*baseline data* atau *demographic data*' dari penelitian ini, sehingga keterbukaan penelitian ini tidak dapat dipertanggung-jawabkan.
- d. Pengukuran luaran klinis penelitian ini menggunakan '*Manual Muscle Test Measurement scale method*', dan tidak disebutkan tentang keakuratan dan keterandalan hasil pengukuran, yaitu berupa: '*inter-observer* dan *intra-observer variability*' sehingga tidak dapat dijamin adanya ketepatan dan kemungkinan '*measurement bias*' hasil penelitian ini. Padahal pengukuran ini amat subyektif tergantung interpretasi pengukur, dan tidak ada penyamaran (*blinding*).
- e. Pengukuran *cerebral blood flow* memakai MRI-ASL tidak disebut rujukannya sehingga '*measurement bias*' tidak dapat dihindari. Pada hasil pengukuran tampak peningkatan luasnya lesi dan ukuran infark pasca-pemberian IAHF tidak konsisten dengan perbaikan luaran klinis. Obat yang digunakan adalah heparin dan telah digunakan sejak 50 tahun yang lalu. Heparin merupakan obat anti-koagulan berperan dalam menghambat trombin sekaligus menghambat faktor Xa, XII menghambat terbentuknya trombus. Heparin juga terlibat pada beberapa jalur koagulasi dengan antikoagulan, antitrombotik, profibrinolitik dan aktivitas anti-inflamasi.¹⁵ Tetapi aktivitas antiproliferasi, anti-iskemik dan profibrinolitik tidak dapat dibuktikan kebenarannya. Selain itu, obat ini digunakan dalam prosedur diagnosis intervensi kateterisasi jantung atau pembuluh darah otak untuk menghambat trombosis pada kateter dengan dosis 5000 IU. Selama ini indikasi pemakaian heparin intravaskular adalah mencegah *trombosis* dan *mempertahankan patency* kateter intravaskular, seperti dilaporkan oleh suatu metaanalisis, yaitu: efek menambahkan heparin (1 - 2IU/ml) pada cairan rumatan 0.9% NaCl mempertahankan *patency* dan fungsi kateter intravaskular.¹⁶ Bahkan suatu metaanalisis lainnya menyatakan: "beberapa studi observasional membuktikan terjadi sedikit peningkatan risiko perdarahan intraserebral, walaupun juga terdapat keuntungan patensi kateter.¹⁷ Faktor-faktor ini berfungsi dalam proses pembekuan darah atau menghambat terbentuknya trombus. Jadi, heparin adalah agen yang hanya bersifat sebagai antikoagulan serta digunakan untuk pencegahan trombosis pada prosedur diagnosis invasif.¹⁸

- f. Pemakaian antikoagulan (termasuk heparin) pada stroke bukan karena emboli (*atrial fibrillation*) amat tidak direkomendasikan (kecuali untuk pemakaian bersama alteplase pada stroke akut).¹⁸

Bangunan teori dan '*biological plausibility*' penggunaan heparin untuk modalitas terapi/kuratif untuk menghilangkan trombosis pada stroke iskemik kronik tidak mempunyai dasar yang kokoh.

MASALAH ETIKA KEDOKTERAN

Kode Etik Kedokteran Indonesia / KODEKI (2012) merupakan rujukan bagi semua dokter di Indonesia. Merujuk pada hasil kajian ilmiah di atas, maka praktik IAHF yang telah dilakukan selama ini jelas melanggar Pasal 6 KODEKI yang menjelaskan dengan lengkap bahwa praktik kedokteran harus dilandasi oleh bukti ilmiah.

Terdapat 4 prinsip bioetika dalam pelayanan kesehatan, yakni prinsip *respect of autonomy, beneficence, non-maleficence*, dan *justice*, seperti yang dikemukakan oleh Beauchamp dan Childress (2008).¹⁹ Kajian bioetika juga mencakup moralitas pelayanan kesehatan yang telah dikemukakan oleh Pellegrino²⁰ pada tahun 1985 namun dimuat ulang pada tahun 2006 karena relevansinya dengan perkembangan etika profesi kedokteran. Pellegrino memperkenalkan arti moralitas kedokteran dalam menggambarkan sifat profesi kedokteran dalam hubungan kerjanya dengan para pasien. Moralitas kedokteran ditandai oleh tiga fenomena: kenyataan adanya penyakit yang diderita oleh pasien (*the fact of illness*), perbuatan profesi kedokteran dalam hubungan dokter-pasien (*the act of the profession*), dan apa yang disumbangkan oleh ilmu kedokteran (*the act of medicine*).

Fenomena pertama menempatkan seorang pasien dalam posisi yang rentan (*vulnerable*) dan tergantung pada bantuan (*dependent*). Fenomena ini membuat hubungan dokter-pasien tidak pernah setara. Fenomena kedua menggambarkan sikap dan sifat seorang dokter yang selalu ingin menolong pasiennya (*a promise to help*). Dan fenomena ketiga menggambarkan adanya pilihan terbaik yang dapat dilakukan oleh dokter dari apa yang sudah terbukti dalam ilmu kedokteran yang paling berguna untuk kasus yang dihadapi (*actions that will lead to a medically competent decision*). Fenomena ketiga ini tidak terpenuhi dalam penerapan tindakan IAHF pada pasien stroke iskemik kronik. Dalam konteks moralitas kedokteran, karena tindakan

IAHF belum terbukti yang paling berguna untuk IAHF, maka tindakan tersebut dapat dinyatakan sebagai cacat secara etika.

Moralitas kedokteran adalah seperangkat pernyataan yang menggambarkan apa yang dicapai oleh profesi kedokteran setelah menjalankan aktivitas mengikuti kaidah etika kedokteran secara benar. Dapat digambarkan analoginya dengan peradaban sebagai produk budaya setelah segolongan masyarakat menelusuri kehidupannya.

Di dalam masyarakat pluralistik yang sekarang ini, kesepakatan moral antara dokter dan pasiennya tidak selalu dapat terjadi secara mudah. Namun demikian, rekonstruksi etika profesi harus tetap diupayakan dalam rangka hubungan seorang dokter sebagai penyembuh dengan pasiennya yang tergantung padanya.

Khusus tentang IAHF yang dilakukan untuk tujuan terapi dapat dilihat sebagai upaya yang baik (*the right to try*) untuk melakukan sebuah teknik atau teknologi untuk menolong pasien dengan keluhan tertentu. Dalam pembahasan pada beberapa pertemuan Satgas ini telah terungkap, dan diusulkan, bahwa teknik atau teknologi ini mutlak harus diuji kesahihannya melalui cara yang baku yang dapat ditempuh dalam upaya untuk mendapatkan pengakuan atau izin untuk melakukannya di Indonesia. Sekarang, langkah-langkah ini belum dilakukan. Dengan demikian, maka tindakan melakukan teknik atau teknologi yang belum mendapatkan izin dari Pemerintah untuk pelayanan pasien di Indonesia, merupakan pelanggaran moralitas (dan etika) profesi, disiplin keilmuan (tidak berdasarkan bukti dalam ilmu kedokteran), dan berpotensi melanggar peraturan (hukum).

MASALAH HUKUM DALAM PRAKTIK KEDOKTERAN

Undang-undang No. 36 tahun 2009 Tentang Kesehatan Pasal 5 ayat (2) mengatur bahwa setiap pasien mempunyai hak untuk memperoleh pelayanan kesehatan yang aman, bermutu, dan terjangkau. Selanjutnya dalam pasal 54 Pemerintah pun berkewajiban atas penyelenggaraan kesehatan yang aman, bermutu, merata dan non-diskriminatif. Selain itu pasal 63 ayat (3) dan ayat (5) Pemerintah wajib melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap cara pengobatan dan atau perawatan yang dapat dipertanggungjawabkan kemanfaatan dan keamanannya. Semua ketentuan ini mengisyaratkan bahwa Pemerintah mempunyai kewajiban bahwa setiap pelayanan kesehatan harus aman, dan upaya ini dilakukan antara lain dengan menapisnya dalam segi keamanannya.

Undang-undang No. 44 tahun 2009 Tentang Rumah Sakit Pasal 13 ayat (3) mengatur bahwa setiap tenaga kesehatan dirumah sakit harus bekerja sesuai dengan etika profesi dan mengutamakan keselamatan pasien. Selanjutnya Pasal 29 butir b mengatur bahwa setiap rumah sakit memiliki kewajiban untuk memberikan pelayanan kesehatan yang aman, di samping pasal 32 mengatur 2 bahwa pasien rumah sakit berhak memperoleh layanan kesehatan yang aman, efektif, dan efisien sehingga terhindar dari kerugian fisik serta memperoleh informasi tentang tatacara tindakan medis mengenai risiko serta manfaatnya. Pasal 52 ayat (1) dan ayat (2) mengatur agar Pemerintah berkewajiban untuk mengawasi dan membina rumah sakit agar mutu dan keselamatan pasien tetap terjaga.

Semua ketentuan tersebut mengisyaratkan bahwa Pemerintah dan rumah sakit harus mensupervisi bahwa pelayanan kesehatan di rumah sakit harus aman, efektif, dan efisien. Tentunya hal ini berarti bahwa pelayanan kesehatan di rumah sakit harus dapat dipertanggungjawabkan teknologinya demi keamanan dan keselamatan pasien agar tidak dirugikan secara fisik. Selain itu, hak pasien untuk memperoleh informasi tentang risiko dan manfaat tentunya didasarkan pada pelayanan kesehatan dirumah sakit yang sudah dapat dipertanggungjawabkan teknologinya.

Telaah potensi pelanggaran hukum pelayanan IAHF di sarana pelayanan kesehatan (SARYANKES) Pemerintah dan rumah sakit harus meyakini bahwa pelayanan IAHF di SARYANKES telah aman dan dapat dipertanggungjawabkan sesuai dengan kaidah ilmiah agar pasien tidak dirugikan secara fisik. Apabila sarana pelayanan kesehatan belum dapat membuktikan bahwa pelayanan IAHF adalah aman, maka rumah sakit bertanggung jawab secara hukum bila seseorang terbukti dirugikan akibat pelayanan kesehatan tersebut. Sedangkan pihak Pemerintah sebagai regulator juga dapat dimintai pertanggungjawaban atas terselenggaranya pelayanan kesehatan (termasuk IAHF) di rumah sakit.

STANDAR KOMPETENSI TINDAKAN IAHF

Kajian komprehensif terhadap teknologi kesehatan baik yang belum maupun yang sudah digunakan dapat dilakukan dengan prosedur penilaian teknologi kesehatan (*health technology assessment*, HTA) yang biasanya diawali dengan kajian aspek klinis (keamanan, efikasi, efektivitas), disusul dengan analisis ekonomi. Dalam keadaan

tertentu dapat dilakukan kajian dalam aspek sosial, budaya, etika, hukum, bahkan agama. Dengan demikian setiap pelayanan kesehatan harus ditapis dari segala segi, terutama keamanan dan efektivitasnya. Penilaian teknologi kesehatan telah dilakukan pada kasus ini, namun pada penelusuran tidak ditemukan bukti ilmiah tentang penggunaan IAHF pada pasien stroke.

Walaupun peraturan perundang-undangan tidak secara tegas mengatur hal-hal terkait HTA namun bila dikaitkan dengan keselamatan pasien dan efektivitas pengobatan maka penyelenggaraan IAHF harus tetap dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah, dan hal ini dicapai antara lain dengan dilakukannya HTA terhadap IAHF. Penyelenggaraan IAHF tanpa dilakukan HTA di sarana pelayanan kesehatan memiliki potensi besar untuk melanggar peraturan perundang-undangan di bidang kesehatan dan perumahasakitan.

Di dalam standar kompetensi dokter spesialis radiologi yang telah disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia tidak memuat IAHF/modifikasi DSA (*digital subtraction angiography*) sebagai tindakan terapi. Yang masuk dalam standar kompetensi adalah tindakan DSA sebagai metode diagnostik tanpa penambahan heparin dengan *flushing*. Hingga saat ini belum ada PNPK (Pedoman Nasional Pelayanan Kesehatan) dan PPK (Panduan Praktik Klinis) tentang tindakan IAHF untuk terapi tersebut.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian di atas, serta dengan memperhatikan masukan dari para nara sumber dan hasil kunjungan ke RS Gatot Subroto, disimpulkan bahwa:

1. Belum ada bukti ilmiah yang sahih tentang keamanan dan kemanfaatan yang dapat menjadi dasar bagi praktik IAHF untuk tujuan terapi.
2. Praktik IAHF untuk tujuan terapi tidak selaras dengan etika kedokteran.
3. Praktik IAHF untuk tujuan terapi berpotensi melanggar berbagai undang-undang dan peraturan yang berlaku di Indonesia.
4. Standar kompetensi untuk melakukan IAHF untuk tujuan terapi belum ada / belum disahkan oleh Konsil Kedokteran Indonesia.

REKOMENDASI

1. Pelayanan kedokteran dengan metode IAHF untuk tujuan terapi dihentikan di seluruh Indonesia karena belum ada bukti ilmiah yang sahih tentang keamanan dan manfaat IAHF.
2. Diperlukan penelitian tentang IAHF untuk tujuan terapi dengan metodologi penelitian yang baik dan benar serta dengan dasar-dasar ilmiah untuk mendapatkan bukti efektivitas dan keamanan IAHF yang dapat diterima secara universal oleh dunia kedokteran.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Mathers CD, Loncar D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Med* 2006;3:2011–30.
2. **Machfoed MH, Sani AF, Aliah A, dkk.** Is the cerebral intra-arterial heparin flushing (IAHF) beneficial for the treatment of ischemic stroke? *BAOJ Neurology* 2016;2:014.
3. **Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar).** Basic Health Research. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013.
4. **Saccor RL, Kasner SE, Broderick JP, dkk.** An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
5. **Coull BM, William LS, Golden LB.** Anticoagulant and antiplatelet agent in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guidelines Development of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association. *Stroke* 2002;33:1934-42.
6. **Putranto TA, Yusuf I, Murtala B, dkk.** Intra arterial heparin flushing increases Manual Muscle Test – Medical Research Councils (MMT – MRC) score in chronic ischemic stroke patient. *Bali Medical Journal* 2016;5:216-20.
7. **Putranto TA, Yusuf I, Murtala B, dkk.** Intra-arterial heparin flushing increases cerebral blood flow in chronic ischemic stroke patients. *Indones Biomed J* 2016;8:119-26.
8. **Schulz KF, Altman DG, Moher D, dkk.** CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332 doi: 10.1136/bmj.c332
9. **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, dkk.** 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
10. **Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, dkk.** Evidence-based medicine: How to practice and teach it. Edisi ke-4. Churchill Livingstone, 2014.

11. **Jadad AL, Moore A, Carroll D, dkk.** Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12.
12. **Font MA, Arboix A, Krupinski J.** Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:238-44.
13. **Hurtado O, Pradillo JM, Escolano DA, dkk.** Neurorepair versus neuroprotection in stroke. *Cerebrovascular Dis* 2006;21(suppl 2):54-63.
14. **Grobbee DE, Hoes AW.** *Clinical Epidemiology. Principles, Methods, and Applications for Clinical Research.* 2nd Edition (2015). Jones & Bartlett Learning, 5 Wall Street. Burlington, MA 01803; p. 254.
15. **Penka M, Bulikova A.** Antithrombotic therapy in the classic sense. KF – educational annex *Cardiology Revue (in Czech)* 2006;4:28-34.
16. **Robertson MS, Malt GN, Farquhar V, dkk.** Heparin versus normal saline of arterial line (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 5. Art. No. CD007364. DOI: 10.1002/14651858.CD007364.pub2.
17. **van de Graaf R, Chalos V, del Zoppo GJ, dkk.** Periprocedural antithrombotic treatment during acute mechanical thrombectomy for ischemic stroke: a systematic review. *Front Neurol* 2018; 9: 238. DOI: 10.3389/fneur2018.00238.
18. **Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, dkk.** 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46 – e99. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
19. **Ebbesen M, Andersen S, Pedersen BD.** Further development of Beauchamp and Childrees' theory based on empirical ethics. *J Clin Res Bioeth.* 2012, S:6. DOI: 10.4172/2155-9627.s6-e001.
20. **Pellegrino ED.** Toward a reconstruction of medical morality. *Am J Bioeth.* 2006;6:65-71.

DOKUMEN RUJUKAN LAIN

- Keputusan Menteri Kesehatan No HK.0.1.07/ 272/2018 tanggal 22 Mei 2018
- KODEKI (Kode Etik Kedokteran Indonesia) tahun 2012
- Undang-undang No. 36 tahun 2009 Tentang Kesehatan
- Undang-undang No. 44 tahun 2009 Tentang Rumah Sakit
- Keputusan Menteri Kesehatan no. HK.02.02/MENKES/ 422/2016 tentang Komite Penilaian Teknologi Kesehatan (KPTK)
- Buku Panduan Penilaian Teknologi Kesehatan. Komite Penilaian Teknologi Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI.

LAMPIRAN 1: SEARCH STRATEGY

PENCARIAN AWAL: PUBMED

- Dengan kata kunci **stroke OR heparin**: didapatkan 384.487 artikel
- Dengan kata kunci **stroke AND heparin** didapatkan 2.946 artikel
- Dengan kata kunci **stroke AND heparin AND trial** didapatkan 848 artikel.
- Dengan kata kunci **stroke AND heparin AND trial AND randomization** didapatkan 67 artikel.

Skrining dilakukan dengan membaca judul artikel serta abstrak. Tidak ditemukan artikel yang relevan dengan pertanyaan klinis.

Search strategy

P	I	C	O
Patient/Problem /Population	Intervention/ Index/Indicators	Comparative intervention	Outcome
Patient with stroke	Heparin flush AND digital subtraction angiography	Any usual treatment	Any outcomes

Search result: Date: May 20th 2018; Source: PubMed

		n
#1	stroke OR chronic stroke OR acute stroke OR cerebrovascular disorder OR cerebrovascular disease	488,708
#2	Heparin OR heparin flush	94,839
#3	DSA OR digital subtraction angiography OR angiography	289,311
#4	#2 AND #3	3,817
#5	#1 AND #4	815
#6	Limit to clinical trial, controlled clinical trial, randomized clinical trial	94
#7	Screening title and abstract	0

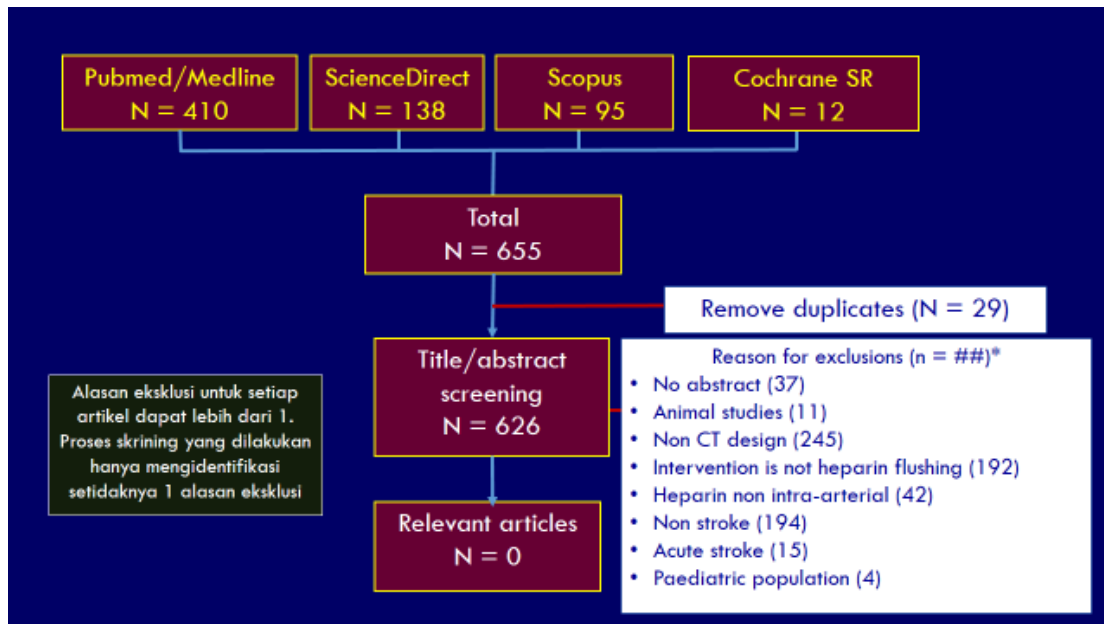
Date: May 20th 2018, Source: PubMed

		n
#1	Acute stroke [MeSH terms] OR cerebral stroke [MeSH terms] OR cerebrovascular stroke [MeSH terms]	113,444
#2	heparin[MeSH Terms]	61,826
#3	((angiography[MeSH Terms]) OR angiography, digital subtraction[MeSH Terms]) OR angiography, cerebral[MeSH Terms]	227,191
#4	#2 AND #3	1,923
#5	#1 AND #4	81
#6	Limit to clinical trial, controlled clinical trial, randomized clinical trial	2
#7	Screening title and abstract	0

Date: May 20th 2018, Source: Cochrane

		n
#1	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	7,458
#2	MeSH descriptor: [angiography] explode all trees	7,392
#3	MeSH descriptor: [heparin] explode all trees	4,529
#4	#1 AND #2 AND #3	2
#5	Limit to trials	2
#6	Screening title and abstract	0

Query	Items found	Database
Search ((((((stroke[MeSH Terms] OR stroke[Title/Abstract]) OR stroke) AND (((heparin[Title/Abstract] OR heparin[MeSH Terms]) OR heparin) AND (((((((digital subtraction angiography[MeSH Terms] OR digital subtraction angiography[Title/Abstract]) OR DSA[Title/Abstract]) OR angiography[MeSH Terms] OR angiography[Title/Abstract]) OR digital subtraction angiography) OR DSA) OR angiography)	410	PubMed-MEDLINE
(TITLE-ABS-KEY (stroke) AND TITLE-ABS-KEY (heparin) AND TITLE-ABS-KEY (angiography) AND TITLE-ABS-KEY (chronic))	138	ScienceDirect
stroke AND heparin AND trial	95	Scopus
#1 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	7458	
#2 "stroke":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39020	
#3 #1 or #2	39410	
#4 MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees	4529	12 Cochrane Database of SR
#5 "heparin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9771	
#6 #4 or #5	10140	
#7 #3 and #6	797	
Cochrane database of systematic review	12	



LAMPIRAN 2 : JADAD SCORE

Jadad scale for reporting RCT (0-5)

- **Randomization (R)**
 - 1 point if **R** is mentioned
 - 1 additional point if the method of **R** is appropriate
 - Deduct 1 point if the method of **R** is inappropriate
- **Blinding (B)**
 - 1 point if **B** is mentioned
 - 1 additional point if the **B** method is appropriate
 - Deduct 1 point if the **B** method is not appropriate
- **The fate of all patients**
 - The fate of all patients should be known

LAMPIRAN 3 : CONSORT

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item
Title and abstract		
	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts ^{23, 31})
Introduction		
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
Methods		
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomisation:		
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses

Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms ²⁸)
Discussion		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
Other information		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration¹³ for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials,¹⁴ non-inferiority and equivalence trials,¹⁵ non-pharmacological treatments,¹⁶ herbal interventions,¹⁷ and pragmatic trials.¹⁸ Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

CONSORT 2010: Consolidated Standard of Reporting Trials

Title & abstract

- 1a. Design in title ★
- 1b. Structured abstract ★

Introduction

- 2a. Scientific background ★
- 2b. Objective/hypothesis ★

Methods

- 3a. Description of trial design
- 3b. Change of criteria

Participants

- 4a. Eligibility criteria ★
- 4b. Timing & location ★

Intervention

- 5. Details of Intervention

Outcomes

- 6a. Primary & secondary ★
- 6b. Changes in outcomes

Sample size

- 7a. How ss was estimated
- 7b. Interim analysis

Randomization

- 8a. Method of R
- 8b. Type of R in details

Concealment

- 9. Details of concealment

Implementation

- 10. Who generated R

Blinding

- 11a. Who were blinded
- 11b. Description of similarity of intervention

Statistics

- 12a. Methods of primary/secondary stat ★
- 12b. Addition: subgroup analysis ★

Results

- 13a. No of pts randomized, treated, analyzed
- 13b. Exclusion after randomization with reasons

Recruitment

- 14a. Dates of recruitment & follow up ★
- 14b. Why the trial stopped?

Baseline characteristics

- 15. Baseline characteristics

Number of subjects analyzed

- 16. Number of subjects analyzed in both groups ★

Outcome with estimates

- 17a. For all outcomes, number and estimates ★
- 17b. For binary outcomes, absolute and relative estimates

Other analyses

- 18. Additional analyses (subgroup, etc)

Harms

- 19. Important harms or unintended effects

Discussion

Limitations

- 20. Trial limitations, sources of potential biases ★

Generalizability

- 21. Internal and external validities

Interpretation

- 22. Interpretation based on Results

Others

- 23. Registration
- 24. Availability of protocol
- 25. Funding sources

Scoring results (no standard):

>30 : good
 20-30 : moderate
 <20 : poor

LAMPIRAN-4 : WORKSHEET PENILAIAN MAKALAH TERAPI

THERAPY WORKSHEET (page 1 of 2)

Title of the article :
First authors :
Journal :

A. VALIDITY: Are the results of this single preventive or therapeutic trial valid?	
Was the assignment of patients to treatments randomised? • and was the randomisation list concealed?	
Were all patients who entered the trial accounted for at its conclusion? • and were they analysed in the groups to which they were randomised?	
Were patients and clinicians kept "blind" to which treatment was being received?	
Aside from the experimental treatment, were the groups treated equally?	
Were the groups similar at the start of the trial?	

B. IMPORTANCE

Sample calculations:

95% Confidence Interval (CI) on an NNT = 1 / (limits on the CI of its ARR) =

Occurrence of diabetic neuropathy		Relative Risk Reduction RRR	Absolute Risk Reduction ARR	Number Needed to Treat NNT
Usual Insulin Control Event Rate, CER	Intensive Insulin Experimental Event Rate, EER	$\frac{CER - EER}{CER}$	CER - EER	1/ARR
9.6%	2.8%	$\frac{9.6\% - 2.8\%}{9.6\%} = 71\%$	9.6% - 2.8% = 6.8% (4.3% to 9.3%)	1/6.8% = 15 pts, (11 to 23)

$$\pm 1.96 \sqrt{\frac{CER \times (1-CER)}{\# \text{ of control pts.}} + \frac{EER \times (1-EER)}{\# \text{ of exper. pts.}}} = \pm 1.96 \sqrt{\frac{0.096 \times 0.904}{730} + \frac{0.028 \times 0.972}{711}} = \pm 2.4\%$$

Your calculations:

		Relative Risk Reduction (RRR)	Absolute Risk Reduction (ARR)	Number Needed to Treat (NNT)
CER	EER	$\frac{CER - EER}{CER}$	CER - EER	1/ARR

THERAPY WORKSHEET (page 2 of 2)

C. APPLICABILITY: Can you apply this valid, important evidence about a treatment in caring for your patient?	
1. Do these results apply to your patient?	
Is your patient so different from those in the trial that its results can't help you?	
How great would the potential benefit of therapy actually be for your individual patient?	
Method I: f	f = Risk of the outcome in your patient, relative to patients in the trial. expressed as a decimal = NNT for patients like yours = $NNT/f = \dots\dots/ \dots = \dots\dots$
Method II: 1 / (PEER x RRR)	PEER = Your patient's expected event rate if they received the control treatment = (NNT for patients like yours) = $1 / (PEER \times RRR) = 1 / \dots\dots\dots = \dots\dots$
2. Are your patient's values and preferences satisfied by the regimen and its consequences?	
Do your patient and you have a clear assessment of their values and preferences?	
Are they met by this regimen and its consequences?	

Additional Notes: