

KONTROVERSI TERAPI DSA PADA GANGGUAN VASKULER OTAK

Oleh

Arief Kurniawan¹, Nur Pudyastuti Pratiwi²¹Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, Universitas Jenderal Achmad Yani, Bandung²Departemen Administrasi Rumah Sakit, Universitas Jenderal Achmad Yani, BandungEmail: ¹KonsultanKIC@gmail.com, ²drpratiwi87@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Satuan tugas Kementerian Kesehatan melakukan kajian tentang penggunaan *Intraarterial Heparin Flushing* (IAHF) untuk tujuan terapi dari segi ilmiah, etika, dan hukum. Hasil kajian menunjukkan belum ada bukti ilmiah yang sahih tentang keamanan dan kemanfaatan IAHF untuk tujuan terapi. Tujuan penulisan ini adalah melakukan analisa metodologis terhadap penelitian ilmiah kajian IAHF yang dilakukan Satgas. Analisis Kajian: Terdapat kesalahan sistemik (bias) pada kajian IAHF yang memengaruhi keseluruhan aspek penelitian. Rumusan masalah dipersempit dari pengungkapan IAHF secara luas menjadi terbatas pada manfaat IAHF pada stroke iskemik kronik. Akibat terbatasnya rumusan masalah, maka menutupi manfaat lebih luas IAHF yang dapat digunakan untuk malformasi arteri vena, migrain, autisme, kemoterapi, nyeri kepala, tromboprolifaksis, stroke iskemik akut maupun kronik dan sebagainya. Bias pada rumusan masalah berimbas kepada bias metodologi penelitian selanjutnya menyebabkan kelemahan hasil dan saran penelitian. Saran kajian menghentikan pelayanan IAHF sebagai intervensi baru bertentangan dengan poin ke-37 Declaration of Helsinki tentang *ethical principles for medical research involving human subjects* World Medical Association 2013: yang menyatakan intervensi baru tanpa pembandingan tetap boleh dilakukan dokter demi kesehatan pasien. Simpulan: Efek terapi IAHF merupakan efek *multiple*/sinergi dari rekanalisasi (*antegrade flow*), *retrograde* dan *collateral flow* serta antiinflamasi. Sedangkan efek ketiga arah aliran darah (*flow*) merupakan hasil dari gabungan efek trombolitik heparin, tekanan hidrostatik dan dilatasi serta tekanan mekanik semprotan (*flushing*). Penelitian IAHF adalah *randomized clinical trial*, valid dan tingkat *evidence* termasuk Level B. Tindakan IAHF berada pada kelas rekomendasi Sedang berdasar penelitian 1 *randomized clinical trial* dan 2 observasional dengan sampel besar. Saran: Untuk meningkatkan *level evidence* dan kelas rekomendasi tindakan IAHF perlu dilakukan penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) di beberapa rumah sakit dengan pengawasan ketat pada protokol penelitian.

Kata Kunci: *Digital subtraction angiography, evidence, intra arterial heparin flushing, gangguan vaskuler otak, rekomendasi.*

PENDAHULUAN

Digital Subtraction Angiography (DSA) adalah prosedur untuk memvisualisasikan aliran darah di dalam pembuluh otak. DSA penting untuk diagnosis dan evaluasi pengobatan gangguan serebrovaskular karena memberikan informasi hemodinamik terkait struktur anatomi otak.¹ *Intra Arterial Heparin Flushing* (IAHF) adalah modifikasi DSA

yang bekerja untuk prosedur diagnostik dan terapeutik.²

Berdasar Keputusan Menteri Kesehatan No HK.0.1.07/ 272/2018 tertanggal 22 Mei 2018 dibentuk Satuan Tugas (Satgas) kajian tentang penggunaan IAHF untuk tujuan terapi termasuk stroke iskemik kronik dari segi ilmiah, etika, dan hukum. Hasil kajian ilmiah menunjukkan belum ada bukti ilmiah

yang sah tentang keamanan dan kemanfaatan yang dapat menjadi dasar bagi praktik IAHF untuk tujuan terapi.³ Tujuan penulisan ini adalah melakukan analisa metodologis terhadap penelitian ilmiah kajian IAHF yang dilakukan Satgas.

Teknik IAHF - Modifikasi DSA

Setelah persiapan pasien dan instrumen, Heparin 5000 IU diencerkan dalam 500 cc NaCL. *Topical eutectic mixture of local anesthetics* (EMLA) diaplikasikan sekitar arteri femoralis, dilanjutkan dengan povidone iodine 7,5% dan alkohol 70%. Anestesi lokal Lidokain disuntikkan intrakutan dan subkutan. Arteri femoralis ditusuk dengan abocath 18 G, dan kawat pemandu pendek dimasukkan. Fluoroskopi dilakukan untuk melihat pencitraan anatomi. Heparin encer disemprotkan intraarterial di kedua arteri karotis kanan dan kiri serta arteri vertebralis. Setelah menyelesaikan proses pembilasan, perdarahan arteri femoralis dihentikan menggunakan teknik konvensional atau *angioseal*.⁴

IAHF atau modifikasi DSA dan teknik terkait efektif digunakan untuk terapi stroke iskemik akut maupun kronik, thrombosis vena serebral, autisme, kemoterapi, stenosis arteri ginjal, malformasi arteri vena, *brain washing* dan gangguan vaskuler otak lainnya.^{5,6,7,8,9}

Kajian IAHF

Satgas IAHF membuat pertanyaan kajian apakah telah terdapat bukti ilmiah yang sah yang dapat menjadi dasar untuk penggunaan IAHF untuk tujuan terapi termasuk pada pasien dengan stroke iskemik kronik. Untuk menjawab pertanyaan dilakukan pencarian bukti ilmiah berupa artikel asli atau systematic review atau meta-analisis melalui pelbagai database kedokteran. Dengan kata kunci stroke iskemik dan heparin atau heparin flush, dilakukan pencarian di database Pubmed, Medline, ScienceDirect, Cochrane database,

Scopus. Dari 3 pencarian terpisah yang dilakukan tidak ditemukan satu artikel pun yang relevan dengan pertanyaan klinis: *In patient with chronic ischemic stroke, would intraarterial heparin flushing, compared without heparin flushing, result in improved clinical outcome*.³

Tersedia 2 artikel yang dimuat di BMJ (Bali Medical Journal) dan 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 *Evidence Base Medicine* (EBM). Ternyata keduanya tidak memenuhi syarat untuk digunakan dasar pemberian terapi. 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 untuk menghilangkan trombotik pada stroke iskemik kronik tidak mempunyai dasar yang kokoh. Rekomendasi pelayanan kedokteran dengan metode IAHF untuk tujuan terapi dihentikan di seluruh Indonesia karena belum ada bukti ilmiah yang sah tentang keamanan dan manfaat IAHF.³

LANDASAN TEORI

Kajian Satgas IAHF merupakan penelitian *literature review* perlu dianalisa apakah metodologi ilmiah yang diterapkan telah sesuai dengan kaidah dan etika penelitian klinik. Alur penelitian dan kerangka berfikir harus disusun cermat dan tepat untuk menghindari bias penelitian. Namun tampaknya terdapat kesalahan sistemik (bias) pada kajian IAHF yang memengaruhi keseluruhan aspek penelitian seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Bias Kajian IAHF

No	Akar Permasalahan	Bias	Kerangka Berfikir
1	Keterbatasan Masalah	Penelitian masalah dipersempit dari masalah IAHF secara luas menjadi terbatas pada stroke iskemik kronik.	IAHF sebagai DSA, merupakan masalah yang terakumulasi, terakumulasi dan outcome. ^{6,7,9}
2	Tujuan	Menentukan ada atau tidaknya bukti ilmiah yang sahih yang dapat menjadi dasar penelitian IAHF untuk tujuan penerapan klinis.	IAHF merupakan masalah yang berkaitan dengan target AVN, Migrain, Asosiasi, Kardiologi, Nyeri Kepala, Tromboproliferasi, stroke iskemik kronik, dll. ¹⁰
3	Metode	Penelitian artikel ilmiah. To patient with chronic ischemic stroke, small intracranial heparin flushing, compared with aspirin flushing, result in improved clinical outcome. ¹¹	Keputusan artikel ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
4	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
5	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
6	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
7	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
8	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
9	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
10	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
11	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
12	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
13	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
14	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
15	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
16	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
17	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
18	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
19	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.
20	Keputusan	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.	Keputusan ilmiah: 1. Kriteria pengumpulan data: kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian, kriteria yang relevan dengan penelitian.

Pertama bias ditemukan pada cara perumusan masalah Satgas kajian IAHF yang mana masalah dipersempit dari pengungkapan IAHF secara luas menjadi terbatas pada manfaat IAHF pada stroke iskemik kronik. Karena IAHF adalah modifikasi DSA yang merupakan tindakan penemuan baru (*new intervention*), maka pada rumusan masalah perlu mengungkap landasan teori, teknik *intervensi*, efek fisika medis, efek biokimia, patofisiologi, indikasi dan *outcome*.^{2,4} Akibat terbatasnya rumusan masalah atau pertanyaan kajian pada manfaat IAHF pada stroke iskemik kronik maka menutupi manfaat lebih luas IAHF yang dapat digunakan untuk malformasi arteri vena, migrain, autisme, kemoterapi, nyeri kepala, tromboproliferasi, stroke iskemik akut maupun kronik dan sebagainya.⁵⁻⁹

Bias pada rumusan masalah berimbas kepada bias metodologi penelitian. Kajian kepustakaan (*literature review*) dengan penelusuran artikel terbatas satu kasus penyakit menyebabkan kurangnya rujukan sebagai dasar kajian. Apabila mengungkap lebih luas IAHF termasuk mekanisme kerja, efek biofisika medis dan indikasi maka pembahasan akan lebih komprehensif termasuk penelitian observasional yang

mencantumkan *outcome*.^{6,7,9} Bias pada rumusan masalah dan metode tentu menyebabkan kelemahan hasil dan saran penelitian. Satgas kajian IAHF menyimpulkan bahwa belum ada bukti ilmiah yang sahih tentang keamanan dan manfaat yang dapat menjadi dasar bagi praktik IAHF untuk tujuan terapi, padahal laporan penelitian-penelitian menunjukkan manfaat dan keamanan IAHF.^{2,4,5,7,8}

Saran menghentikan pelayanan IAHF sebagai intervensi baru bertentangan dengan poin ke-37 Declaration of Helsinki tentang *Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects* WMA (World Medical Association) tahun 2013: yang menyatakan intervensi baru tanpa pembandingan tetap boleh dilakukan dokter demi kesehatan pasien.¹⁰ Selain itu saran menghentikan tindakan IAHF bertentangan dengan prinsip penghormatan terhadap hak pasien dan sejawat sebagaimana diatur dalam Kode Etik Medik Internasional yang dicanangkan WMA tahun 2006.¹¹

Efek Multiple IAHF

Efek terapi IAHF terhadap stroke melalui gabungan 4 efek yaitu *antegrade flow* (*rekanalisasi*), *retrograde flow*, *kolateral flow* (*general perfusion*) dan antiinflamasi heparin. Sedangkan efek ketiga arah aliran darah (*flow*) merupakan hasil dari gabungan efek trombolitik heparin, tekanan hidrostatik dan tekanan mekanik semprotan (*flushing*).^{2,12,13,14}

Tidak tepat bila dinyatakan IAHF efeknya rendah akibat efek trombolitik dari heparin yang rendah, karena ternyata efek IAHF merupakan *multiple effect*. Kelebihan pemberian heparin intravaskuler yaitu lebih rendah efek samping perdarahannya dibanding atepase. Efektivitas atepase intravena lebih tinggi dibanding heparin intravena untuk terapi stroke, namun belum ada penelitian yang membandingkan atepase (*tissue plasminogen activator*) intraarterial dengan heparin intraarterial plus flushing.¹⁵ Data penelitian RSPAD dg terapi IAHF tahun 2014 (4380 pasien) dan tahun 2018 (1223 pasien)

menunjukkan IAHF efektif dan aman untuk stroke iskemik.^{5,8}

Tabel 2. ASA/AHA Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Agustus 2015)¹²

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE
CLASS I (STRONG) Suggested practice for writing recommendations: • To recommend • To initiate/offer/withhold/treat • Should be performed/avoided/offer • Comparative Effectiveness Research • Treatment strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B • Treatment A should be chosen over treatment B	LEVEL A • High quality evidence from more than 1 RCT • Meta-analysis of high quality RCTs • One or more RCTs conducted at high quality centers
CLASS IIa (MODERATE) Suggested practice for writing recommendations: • To recommend • Can be useful/effective/beneficial • Comparative Effectiveness Research • Treatment strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B • It is reasonable to choose treatment A over treatment B	LEVEL B • Moderate quality evidence from 1 or more RCTs • Meta-analysis of moderate quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Suggested practice for writing recommendations: • May/might be reasonable • May/might be considered • Uncertainty/effectiveness in primary/secondary outcomes is not well established	LEVEL C-LD • Limited data • Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution • Meta-analysis of such studies • Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III (WEAK) (CONTRADICTORY) Suggested practice for writing recommendations: • To not recommend • It is not well established/contraindicated/offer • It is not reasonable to choose treatment A over treatment B	LEVEL C-EO • Expert Opinion • Consensus of expert opinion based on clinical experience
CLASS IV (STRONG) Suggested practice for writing recommendations: • To not recommend • To avoid/offer • Associated with adverse morbidity/mortality • Should not be performed/avoided/offer	

Pada guideline stroke bagian evidence dan rekomendasi American Stroke Association (ASA) dan American Heart Association (AHA) 2015 (Tabel 2) terdapat 5 tingkat kualitas evidence yaitu: Level A (>1 RCT), Level B Randomisasi (1 RCT), Level B Non Randomisasi (well designed), Level C-LD (limited design), Level C-EO (Expert Opinion).¹² Penelitian disertasi IAHF 2015 merupakan penelitian klinik pre dan post test dengan randomisasi (*randomized clinical trial*) dengan hasil signifikan, maka tingkat evidence masuk ke Level B Randomisasi. Data penelitian 75 sampel stroke iskemik sudah dilakukan uji homogenitas, normalitas dan uji perbedaan dengan $p < 0,05$ disebut signifikan, sehingga data penelitian adalah valid.^{2,4}

Bila Tim Kajian IAHF menilai cara randomisasi kurang cermat, maka tingkat evidence setidaknya menjadi Level B Non Randomisasi. Namun penelitian IAHF tidak bisa disebut validitas rendah, tidak ada landasan ilmiah, apalagi disebut hanya berdasar testimoni, karena penelitian diatas telah didukung penelitian observasional tahun

2014 (2146 sampel) dan 2018 (1733 sampel) dengan hasil terapi IAHF adalah efektif. Tindakan IAHF berada pada Kelas rekomendasi Sedang karena didukung penelitian 1 *randomized clinical trial* dan 2 observasional dengan keuntungan IAHF lebih besar dibanding resiko.¹²

PENUTUP

Kesimpulan

Terdapat kesalahan sistemik (bias) pada penelitian Tim Kajian IAHF. Bias menyebabkan kelemahan pada aspek tujuan, metodologi, hasil, kesimpulan dan saran penelitian.

Efek terapi IAHF merupakan efek multiple/sinergi dari rekanalisasi (*antegrade flow*), *retrograde* dan *collateral flow* serta antiinflamasi. Sedangkan efek ketiga arah aliran darah (*flow*) merupakan hasil dari gabungan efek trombolitik heparin, tekanan hidrostatik dan dilatasi serta tekanan mekanik semprotan (*flushing*)

Penelitian IAHF adalah *randomized clinical trial*, valid dan tingkat evidence masuk Level B. Tindakan IAHF berada pada kelas rekomendasi Sedang berdasar penelitian 1 *randomized clinical trial* dan 2 observasional dengan sampel besar.

Saran

Untuk meningkatkan level evidence dan kelas rekomendasi tindakan IAHF perlu dilakukan penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) di beberapa rumah sakit dengan pengawasan ketat pada protokol penelitian. IAHF dapat dikembangkan untuk terapi gangguan vaskuler tidak terbatas pada otak tetapi juga hati, ginjal, tungkai dan organ lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Huang T, Chang C, Liao C, Ho Y. quantification of blood flow in internal cerebral artery by optical flow method on Digital Subtraction Angiography in comparison with time-of-flight Magnetic Resonance Angiography. PLoS One. 2013;8(1):e54678.

-
- [2] Putranto T.A., Yusuf I., Murtala B., Wijaya A. Intra Arterial Heparin Flushing increases Cerebral Blood Flow in chronic ischemic stroke patients. *Indones Biomed J.* 2016;8(2):119.
- [3] <https://www.scribd.com/document/439505088/LAPORAN-SATGAS-IAHF-pdf>.
- [4] Putranto T, Yusuf I, Murtala B, Wijaya A. Intra arterial heparin flushing increases Manual Muscle Test-Medical Research Councils (MMT-MRC) score in chronic ischemic stroke patient. *Bali Med J.* 2016;5(2):216.
- [5] Putranto AT, Ratmono T, Hidayat A, Putera B, Widodo J, Hermiwati L, MULYANA M, CHANDRA G, LAO GS. Intra-arterial heparin flushing improve cerebral blood perfusion in ischemic stroke patients: A report from cerebrovascular center indonesia army central hospital gatot soebroto (rspad). *Korean J Intern Med.* 2014;29.
- [6] Sutedja B, Muthalib A, Rinaldi I, Putranto TA, Setiawan T, Handjari DR, Tambun JE, Adiwidjaja R. Successful treatment of adult pleomorphic rhabdomyosarcoma in the posterior left femur: A Case Report. *International Journal of Clinical Medicine.* 2018;9(4):315-26.
- [7] Setiawan E, Soetikno R, Amalia N, Shelly R, Ratmono T, Putranto TA, et al. Measuring motor evoked-potentials in children with autism spectrum disorders accompanied with cerebral vein thrombosis following intraarterial heparin flushing. *Bali Med J* 2019;8(2): 526-531.
- [8] Putranto TA, Astoro NW, Rachmad B, Setiawan E, Pramono A, Djuwita D, Ikrar T. The safety of modified digital subtraction angiography in RSPAD Gatot Soebroto: a comprehensive outlook. *Bali Med J.* 2020;9(1):1-5.
- [9] Putra BE, Jonny AH. Renal intra-arterial heparin flushing for blood pressure control in refractory hypertension: A new method to salvage the unsalvageable renal artery stenosis. *Indian Journal of Nephrology.* 2019 May;29(3):200.
- [10] de Helsinki D. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects World Medical Association. *Clinical Review & Education.* 2013;310(20):2191-4.
- [11] Kuroyanagi T. Historical Transition in Medical Ethics-Challenges of the World Medical Association. *Japan Medical Association Journal.* 2013;56(4):220-6.
- [12] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC. 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(3):e46-99.
- [13] Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging and disease.* 2014 Oct;5(5):294.
- [14] Sharma VK, Teoh HL, Wong LY, Su J, Ong BK, Chan BP. Recanalization therapies in acute ischemic stroke: pharmacological agents, devices, and combinations. *Stroke research and treatment.* 2010 Jan 1;2010.
- [15] Sastroasmoro S, Ismail S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis.* Edisi ke-4. Sagung Seto, Jakarta. 2011.
- [16] Nguyen T, Babikian V, Romero R, Pikula A, Kase C, Jovin TG, et al. Intra-arterial treatment methods in acute stroke therapy. *Frontiers in neurology.* 2011 Mar 8;2:9.
-