



KEMENTERIAN KESEHATAN RI

BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon : (021) 4261088 Faksimile : (021) 4243933

Surat Elektronik : sesban@litbang.depkes.go.id Laman (*Website*) : <http://www.litbang.depkes.go.id>

Nomor : LB.02.01/1.A/333/2016 19 Januari 2016
Lampiran : satu berkas
Perihal : Laporan Hasil Review Edwar Technology

Yang terhormat

1. Ketua Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia
2. Dirjen Sumber Daya Ilmu Pengetahuan, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi
3. Dirjen Penguatan Riset dan Pengembangan
4. Dirjen Penguatan Inovasi
5. Dirjen Kefarmasian dan Alat Kesehatan
6. Direktur RS Kanker Dharmais
7. Kepala Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan
8. Kepala Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan
9. Sekretaris Badan Litbang Kesehatan

Seperti diketahui, temuan Edwar Technology dalam diagnosis dan pengobatan kanker telah menjadi isu kontroversi dalam dunia kedokteran, yakni *Electro Capacitance Volume Tomography* (ECVT) untuk diagnosis kanker, dan *Electro Capacitive Cancer Treatment* (ECCT) untuk terapi kanker. Kedua jenis alat ini pada dasarnya adalah penggunaan medan listrik statis yang diselipkan pada jaringan atau organ.

Persoalan muncul ketika Klinik Riset Kanker Edwar Technology melakukan penelitian berbasis pelayanan yang tidak dikawal oleh profesi medis. Penelitian alat kesehatan untuk pengobatan kanker yang dilakukan secara simultan dan tanpa melibatkan profesi medis tentunya menyalahi kaidah pengembangan alat kesehatan yang benar. Untuk itu, Kementerian Kesehatan cq Badan Litbangkes telah meminta agar Edwar Technology kembali pada jalur penelitian yang benar.

Sesuai kesepakatan antara Edwar Technology dan Kementerian Kesehatan, bahwa hasil-hasil penelitian Edwar Technology direview oleh Tim Review yang melibatkan Kemenkes, Kemenristekdikti, dan LIPI.



KEMENTERIAN KESEHATAN RI BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon : (021) 4261088 Faksimile : (021) 4243933

Surat Elektronik : sesban@litbang.depkes.go.id Laman (*Website*) : <http://www.litbang.depkes.go.id>

Untuk itu, bersama ini kami kirimkan Buku Laporan Hasil Review Edwar Technology yang dilaksanakan oleh Tim Review dimaksud. Kami berharap Buku Laporan Review ini dapat digunakan sebagai tonggak untuk menata kembali penelitian ECVT dan ECCT oleh Edwar Technology.

Demikian disampaikan. Atas perhatiannya diucapkan terima kasih.



Plt. Kepala Badan Litbangkes

Drg. Tritarayati, SH, MH.Kes
NIP. 195610091983012001

Tembusan:

1. Menteri Kesehatan
2. Sekretaris Jenderal Kemenkes
3. Staf Khusus Menteri Kesehatan Bidang Peningkatan Pelayanan





REVIEW KLINIK RISET EDWAR TECHNOLOGY

**OLEH
TIM REVIEW EDWAR TECHNOLOGY**

**Tim Bersama
Kemenkes dan Kemenristekdikti
Jakarta
Januari 2016**

Kata Pengantar

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kepada Allah SWT kami panjatkan, karena hanya dengan rahmat dan karunia Nya, kita dapat menyelesaikan laporan Review Riset Edwar Technology. Temuan Edwar Technology dalam diagnosis dan pengobatan kanker telah menjadi isu kontroversi dalam dunia kedokteran. Terdapat dua alat yang dikembangkan oleh Edwar Technology, yakni Electro Capacitance Volume Tomograpghy (ECVT) dan Electro Capacitive Cancer Treatment (ECCT). Kedua jenis alat ini pada dasarnya adalah penggunaan medan listrik statis yang diselipkan pada jaringan atau organ.

Pada ECVT organ tubuh yang akan didiagnosis dipasang beberapa elektroda yang dikemas sesuai dengan bentuk organ sebagai sensor, lalu ditangkap oleh *Data Acquisition System* (DAS) yang berfungsi untuk merubah analog menjadi digital, dan selanjutnya dibaca di layar komputer.

Hampir sama dengan ECVT, alat ECCT, dengan menggunakan voltage dan frekuensi tertentu, diklaim dapat mengobati kanker. Medan listrik elektrostatik diklaim mampu mengobati kanker karena mampu menghambat mitosis dari sel-sel ganas kanker, namun tidak merusak sel-sel normal (sehat).

Inovasi Edwar Technology dalam mengembangkan ECVT untuk diagnosis kanker dan ECCT untuk terapi kanker, tentunya harus diapresiasi dan terus difasilitasi sebagai temuan anak bangsa. Namun demikian, pengembangan alat kesehatan untuk diagnosis kanker dan alat kesehatan untuk terapi kanker, tentunya harus mengikuti kaidah-kaidah pengembangan alat diagnosis dan alat terapi sesuai dengan tahapan-tahapan yang telah disepakati dalam dunia kedokteran.

Review ini dimaksudkan untuk melihat penelitian dan pengembangan (R&D) yang telah dikerjakan oleh Edwar Technology secara obyektif baik dari sisi proses pengelolaan riset, substansi riset, dan etika penelitian kesehatan. Dari review ini diharapkan semua pemangku kepentingan akan mampu melihat dengan jernih dan obyektif terhadap alat ECVT dan ECCT. Diharapkan juga review ini mampu menilai sampai tahap mana pengembangan kedua alat tersebut dalam konteks pentahapan pengembangan alat sesuai dengan standar dunia kedokteran, sehingga akan memudahkan kanalisasi penelitian berikutnya, khususnya untuk digunakan padan manusia (*from bench to bedside*).

Perkenankanlah kami menyampaikan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada Dr. Warsito P Taruno, Kemenristekdikti, LIPI, RS Kanker Darmas, Perhimpunan Bedah Onkologi, dan semua anggota Tim Review yang telah berhasil menyusun Laporan Review Edwar Technology.

Jakarta, Januari 2016
Tim Review Edwar Technology

Kata Pengantar	ii
DAFTAR ISI	iii
Bab I PENDAHULUAN	1
1. Latar Belakang.....	1
2. Kegiatan Klinik Riset Kanker Edwar	2
3. Tujuan.....	4
4. Metoda	4
Bab II PENGEMBANGAN ALAT KESEHATAN SESUAI STANDAR.....	5
1. Alat kesehatan dan Pembagiannya	5
2. Pengembangan Modalitas Terapi Secara Umum	6
3. Pengembangan Alat Diagnostik.....	8
4. Pengembangan Alat Terapi Kanker.....	10
Bab III KERJASAMA EDWAR TECHNOLOGY DENGAN BALITBANGKES...	13
1. MOU Badan Litbangkes dengan PT Edwar	13
2. Protokol Penelitian Yang Telah Dikembangkan	13
3. Kendala Pelaksanaan Penelitian Secara Kronologis.....	14
Bab IV TELAHAH HASIL PENELITIAN EDWAR TECHNOLOGY	16
1. Penelitian ECVT.....	16
1.1. Peneltian ECVT Pra-Klinik (Modeling, Phantom).....	16
1.2. Penelitian ECVT In-vivo (Manusia).....	19
2. Penelitian ECCT.....	23
1.1. Penelitian ECCT Pra-klinik (in-vitro dan uji hewan).....	23
1.2. Penelitian ECCT In-Vivo (Manusia).....	27
3. Penelitian Terapi Listrik di Luar Negeri	29
Bab V ANALISIS PENELITIAN EDWAR TECHNOLOGY DIBANDINGKAN DENGAN STANDAR PENGEMBANGAN ALAT KESEHATAN NORMATIF ..	33
1. Aspek Substansi Penelitian	33
2. Aspek Etika Penelitian Kesehatan.....	34
Bab VI PENATAAN ULANG PENELITIAN TEMUAN EDWAR TECHNOLOGY..	36
1. Penelitian ECVT Sebagai Alat Diganosis Kanker.....	36
2. Penelitian ECCT Sebagai Alat Terapi Kanker.....	36
Bab VII KESIMPULAN DAN REKOMENDASI	39
A. Kesimpulan	39
B. Rekomendasi	39
DAFTAR PUSTAKA	40

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Bahwa peran Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (IPTEK) mempunyai peranan penting dalam kemajuan dan kemandirian suatu bangsa. Sesuai dengan prioritas pembangunan kesehatan, Dewan Riset Nasional telah menyusun agenda prioritas riset di bidang obat dan teknologi kesehatan yang meliputi enam sub-bidang. Enam sub-bidang tersebut adalah:

- 1) Peningkatan status gizi masyarakat menuju pencapaian gizi seimbang serta tumbuh kembang anak dalam rangka menjaga kualitas manusia Indonesia,
- 2) Pengembangan bahan baku obat untuk memperkuat struktur industri bahan baku farmasi nasional agar secara bertahap dan berkesinambungan dapat mengurangi kebutuhan impor,
- 3) Pengembangan obat tradisional melalui penelitian jamu berbasis pelayanan (saintifikasi jamu) dan pengembangannya menjadi produk obat herbal (obat herbal terstandar & fitofarmaka) yang mempunyai nilai tambah, berkualitas dan berdaya saing tinggi di tingkat lokal, regional maupun global.
- 4) Penerapan bioteknologi kesehatan untuk pengembangan vaksin, obat dan diagnostik
- 5) Pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan melalui deteksi dini, peningkatan dan pemeliharaan kesehatan, pencegahan dan penyembuhan penyakit, serta pemulihan kesehatan.
- 6) Penguasaan teknologi alat kesehatan dan instrumen kedokteran untuk mengurangi ketergantungan impor serta kemandirian operasional dan perawatan.

Sesuai dengan prioritas riset di bidang obat dan teknologi kesehatan apa yang dikembangkan oleh Edwar Technology sudah tepat karena sesuai dengan arah prioritas riset di bidang obat dan teknologi kesehatan, yakni Penguasaan teknologi alat kesehatan dan instrumen kedokteran untuk mengurangi ketergantungan impor serta kemandirian operasional dan perawatan.

Dalam dunia kedokteran kaidah-kaidah pengembangan alat kesehatan, baik alat diagnostik dan alat terapi, dari laboratorium untuk dapat dipakai pada manusia (*from bench to bedside*), haruslah mengikuti kaidah-kaidah ilmiah dan kaidah-kaidah etik penelitian sesuai dengan standar ilmu kedokteran dan standar internasional yang sudah disepakati. Misalnya saja untuk pengembangan obat dikenal dengan istilah **Cara Uji Klinik yang Baik** (*Good Clinical Practice*). Demikian pula untuk pengembangan alat kesehatan, juga dikenal **Cara Uji Klinik yang Baik untuk Alat Kesehatan** (*Good Clinical Practice for Medical Device*). Praktik yang baik (*Best Practice*) tentang pengembangan alat kesehatan ini tentunya semata-mata adalah untuk menjaga kualitas penelitian terhadap modalitas yang akan diterapkan pada manusia agar secara ilmiah dan etik dapat diterima dan untuk menjaga keselamatan pasien (*do no harm*).

Inovasi *Edwar Technology* dalam mengembangkan temuannya terkait penggunaan medan elektrostatik untuk diagnosis kanker dengan alat ECVT (*Electro*

Capacitance Volume Tomography) dan pengobatan kanker dengan ECCT (*Electro Capacitive Cancer Therapy*) tentunya harus diapresiasi dan difasilitasi dengan benar sesuai dengan kaidah ilmu kedokteran sebagaimana telah disebutkan. Tahapan yang benar ini penting dalam rangka mendapatkan bukti ilmiah yang kokoh di satu pihak, dan juga untuk menjaga keselamatan subyek penelitian (pasien) pada sisi lain. Temuan Dr. Warsito P Taruno tentang penggunaan ECVT untuk diagnosis kanker dan ECCT untuk pengobatan kanker, di mana alat ini bukanlah modalitas tradisional (seperti Jamu misalnya), maka **pembuktian** ECVT dan ECCT sudah tentu harus melalui pentahapan yang benar sesuai kaidah pengembangan alat kesehatan.

1.2. Kegiatan Klinik Riset Kanker Edwar

Sesuai dengan dengan Profile Perusahaan PT Edwar, brosur, dan juga bahan-bahan yang bisa diunduh di *Google*, perjuangan penggunaan ECVT dan ECCT untuk diagnosis dan terapi kanker sudah dimulai sejak tahun 2005. Klinik Riset Kanker Edwar mengklaim telah mengobati lebih dari 10.000 pasien dan melakukan skrining (dengan pemindaian ECVT) lebih dari 40.000 wanita. PT Edwar memperkerjakan staf 20 orang terdiri dari 5 orang *full time* staff, 3 staf medis, dan sisanya adalah mahasiswa internship (S1, S2, dan S3). (Lihat ECVT and ECCT by numbers oleh PT Edwar).

Sesuai dengan leaflet dan brosur, kegiatan bisnis PT Edwar yang dilayani adalah (1) *research* (penelitian), (2) *manufacturing* (*tomography system, cancer therapy equipment*), (3) *services* (*breast cancer screening, cancer therapy, brain functioning scanning, dan doctor's and medical phyiscists' training*). (Lihat ECVT and ECCT by numbers oleh PT Edwar).

Klinik Riset Kanker Edwar *Technology* menempat Ruko di Jl. Jalur Sutera, Kavling Spectra Blok 23C No.10-12, Alam Sutera, Tangerang. Telp. 021-29315015. (lihat Gambar 1)



Gambar-1
Klinik Riset Kanker Edwar Technology

Dalam Klinik Riset Kanker Edwar pada prinsipnya dikerjakan penelitian pra-klinik dan penelitian klinik secara bersamaan. Penelitian pre-klinik dikerjakan dengan mengembangkan kolaborasi dengan perguruan tinggi di tanah air untuk penelitian skripsi, tesis, dan disertasi, di mana Dr. Warsito P Taruno menjadi salah satu pembimbing dalam penyelesaian skripsi, tesis, dan disertasi tersebut. PT Edwar mengklaim telah menghasilkan 9 doktor, 15 master, dan 30 sarjana S1. (Lihat ECVT and ECCT by numbers oleh PT Edwar). Kalau dilihat dari asal mahasiswa maka kebanyakan mahasiswa yang melakukan studi di PT Edwar adalah berasal dari **Fakultas MIPA** (jurusan fisika). Satu disertasi berasal dari FK, pada uji in-vitro, yakni Mekanisme kematian sel kanker dengan ECCT (**FK Unair**) (lihat Tabel 1, Rangkuman Hasil Penelitian Edwar).

Sementara itu, penelitian klinik dikerjakan dengan menggunakan model “*penelitian berbasis pelayanan*”, artinya pasien Klinik Riset Kanker Edwar dijadikan subyek penelitian. Dengan demikian, di Klinik Riset Kanker Edwar penelitian dasar, penelitian uji hewan, penelitian klinis, dikerjakan secara *simultan* (bersamaan). Pasien-pasien yang dilayani di Klinik Riset Kanker Edwar menandatangani semacam Surat Pernyataan Suka Rela (semacam *informed consent*), bahwa penggunaan ECCT tersebut adalah masih dalam kerangka riset, dan pasien statusnya dipinjam alat, kemudian ada pernyataan suka rela, atas kemauan sendiri dan menanggung segala risikonya, serta bersedia membayar biaya pengganti pembuatan alat. Namun demikian, *informed consent* yang dimintakan persetujuan pada pasien tidak merujuk kepada protokol penelitian tertentu, melainkan bersifat generik. Dengan kata lain,

informed consent yang dimintakan kepada pasien tidak sesuai dengan kaidah penelitian kesehatan yang benar (lihat Lampiran).

Pasien-pasien inilah yang dijadikan subyek penelitian, yang sesungguhnya secara medis kedokteran adalah **termasuk penelitian klinis** (meskipun memang bukan uji klinis). Dari 29 penelitian di Edwar Technology, setidaknya terdapat 8 penelitian klinis yang menggunakan subyek manusia, namun tidak masuk dalam uji klinik (*clinical trial*) guna membuktikan validitas ECVT atau efikasi dan keamanan ECCT sesuai dengan kaidah penelitian ilmu kedokteran yang kokoh (prinsip cara uji klinik yang baik).

Review ini ini mencoba melakukan kajian menyeluruh terhadap Klinik Riset Kanker *Edwar Technology* dari sisi proses penelitian dan hasil-hasil penelitian, dibandingkan dengan pengembangan alat kesehatan normatif sesuai dengan kaidah ilmu kedokteran dan juga pengembangan teknologi serupa di luar negeri.

1.3. Tujuan

Tujuan Umum Review ini adalah melakukan kajian terhadap Klinik Riset Kanker Edwar sebagai inovator alat kesehatan.

Tujuan Khusus:

- 1) Mendeskripsikan pengembangan alat kesehatan sesuai standar.
- 2) Mengkaji kendala pelaksanaan kerjasama Edwar Technology dengan Badan Litbangkes nomor; HK.06.01/2/1732/2012 dalam penelitian ECVT dan ECCT
- 3) Melakukan telaah hasil-hasil penelitian Edwar Technology dibandingkan dengan kaidah pengembangan alat kesehatan yang benar
- 4) Memberikan solusi penataan ulang tahapan inovasi Edwar *Technology*

1.4. Metoda

Review terhadap Klinik Riset Kanker Edwar *Technology* ini adalah menggunakan kajian referensi dan melakukan telaah hasil-hasil penelitian Edwar dari aspek proses penelitian, tahapan penelitian, dan kualitas hasil-hasil penelitian yang telah dihasilkan dibandingkan dengan pengembangan alat secara normatif dan juga pengembangan teknologi serupa yang dikembangkan di dunia.

BAB II PENGEMBANGAN ALAT KESEHATAN SESUAI STANDAR

2.1. Alat Kesehatan dan Pembagiannya

Definisi alat kesehatan adalah setiap instrumen, apparatus, mesin, *appliance*, implan, reagen untuk penggunaan *in vitro*, sesuai dengan maksud penggunaan sebagaimana yang dimaksud oleh produsen, dapat digunakan sendiri maupun kombinasi untuk manusia dengan satu atau beberapa tujuan sebagai berikut:

- diagnosis, pencegahan, pemantauan, perlakuan atau pengurangan penyakit;
- diagnosis, pemantauan, perlakuan, pengurangan atau penyembuhan kondisi sakit;
- penyelidikan, penggantian, pemodifikasian, mendukung anatomi atau proses fisiologis;
- mendukung atau mempertahankan hidup;
- menghalangi pembuahan;
- desinfeksi alat kesehatan;

dan tidak mencapai kerja utama pada atau dalam tubuh manusia melalui proses farmakologi, imunologi atau metabolisme tetapi dapat membantu fungsi yang diinginkan dari alat kesehatan dengan cara tersebut (Lihat ISO 14155: 2011 (E)).

Sementara itu menurut PerMenkes No. 1190 Tahun 2010 tentang Izin Edar Alat Kesehatan dan Perbekalan Kesehatan Rumah Tangga yang dimaksud Alat kesehatan adalah instrumen, apparatus, mesin dan/atau implan yang tidak mengandung obat yang digunakan untuk mencegah, mendiagnosis, menyembuhkan dan meringankan penyakit, merawat orang sakit, memulihkan kesehatan pada manusia, dan/atau membentuk struktur dan memperbaiki fungsi tubuh.

Dalam konteks alat kesehatan yang dikembangkan Edwar Technology terdapat dua alat yakni ECVT sebagai alat diagnosis kanker dan ECCT sebagai alat terapi kanker (penyembuhan penyakit kanker).

Dalam dunia kesehatan alat kesehatan dibagi dalam kelas-kelas sesuai dengan tingkat risikonya terhadap manusia. Pembagian kelas alat kesehatan di Indonesia hampir sama dengan di USA. Sesuai dengan PerMenkes 1190 Tahun 2010, alat kesehatan dibagi dalam empat kelas, yakni:

- 1) Alat kesehatan Kelas I: alat kesehatan yang kegagalan atau salah penggunaannya tidak menyebabkan akibat yang berarti. Penilaian untuk alat kesehatan ini dititikberatkan hanya pada mutu dan produk. Contohnya: misalnya sarung tangan (*examination gloves*), perban elastis (*elastic bandage*), dsb.
- 2) Alat kesehatan Kelas IIa: Alat kesehatan yang keagalannya atau salah penggunaannya dapat memberikan akibat yang berarti kepada pasien tetapi tidak menyebabkan kecelakaan yang serius. Alat kesehatan ini sebelum beredar perlu mengisi dan memenuhi persyaratan yang cukup lengkap untuk dinilai tetapi tidak memerlukan uji klinis. Contoh: kursi roda.

- 3) Alat kesehatan Kelas IIb: Alat kesehatan yang keagalannya atau salah penggunaannya dapat memberikan akibat yang sangat berarti kepada pasien tetapi tidak menyebabkan kecelakaan yang serius. Alat kesehatan ini sebelum beredar perlu mengisi dan memenuhi persyaratan yang lengkap termasuk analisa resiko dan bukti keamanannya untuk dinilai tetapi tidak memerlukan uji klinis. Contoh: pompa infus, ECG, termometer air raksa, dan sebagainya.
- 4) Alat kesehatan Kelas III: Alat kesehatan yang kegagalan atau salah penggunaannya dapat memberikan akibat yang serius kepada pasien atau perawat/operator. Alat kesehatan ini sebelum beredar perlu mengisi formulir dan memenuhi persyaratan yang lengkap termasuk analisa resiko dan bukti keamanannya untuk dinilai serta memerlukan uji klinis. Contoh: alat pacu jantung, stend (ring), alat implant, dan sebagainya.

Dalam menentukan Kelas alat kesehatan apakah risiko rendah atau risiko tinggi terdapat 18 item pertanyaan yang menyangkut tingkat invasivitas, lama pemakaian, dan dampak negatif terhadap tubuh manusia. Sebagai contoh sepatu yang didesain untuk kaki pengkor (*Congenital Talipes Equinovarus*) adalah masuk dalam Kelas I, karena tidak invasif. *Stend* (ring) yang dipasang di pembuluh darah jantung, karena invasif, adalah kategori Kelas III. Tentunya harus dipertimbangkan juga lama pemakaian dan dampak buruknya terhadap pasien (manusia).

Dalam konteks alat Edwar Technology, untuk ECVT karena sifatnya non-invasif dan digunakan hanya sebentar, namun ketidaktepatan alat dapat menimbulkan risiko kepada pasien, maka alat ECVT masuk dalam kategori Kelas IIb (analog dengan USG). Selanjutnya untuk ECCT, karena penggunaannya adalah lama (dipakai terus menerus), ditujukan untuk terapi kanker, dan juga berdampak pada kematian sel (menimbulkan sisa-sisa sel mati), ECCT masuk dalam kategori Alat kesehatan Kelas III. Tentunya alat kesehatan yang masuk dalam kelas III memerlukan uji klinik yang kokoh sesuai kaidah pengembangan alat terapi yang benar.

Kelas alat kesehatan, yang menggambarkan tingkat risiko oleh subyek manusia, akan menentukan seberapa besar perhatian kita pada aspek keselamatan (*safety*), pada saat uji klinis. Semakin berisiko, aspek keamanan harus diuji dengan benar melalui uji klinis yang benar juga. Aspek manfaat (efikasi dan efektivitas) harus dibuktikan melalui uji klinis (uji pada manusia) terkait dengan klaim dan indikasi yang diinginkan terlepas risiko rendah atau risiko tinggi. Alat kesehatan yang baik tentunya yang berisiko rendah tetapi mempunyai manfaat (efikasi dan efektivitas) yang tinggi.

Kelas alat kesehatan juga menentukan apakah memerlukan uji klinis *post-marketing* atau tidak. Semakin tinggi tingkat risiko suatu alat kesehatan, maka memerlukan investigasi (penelitian klinis) setelah alat kesehatan dipasarkan dan digunakan oleh subyek manusia secara luas.

2.2. Pengembangan Modalitas Terapi Secara Umum

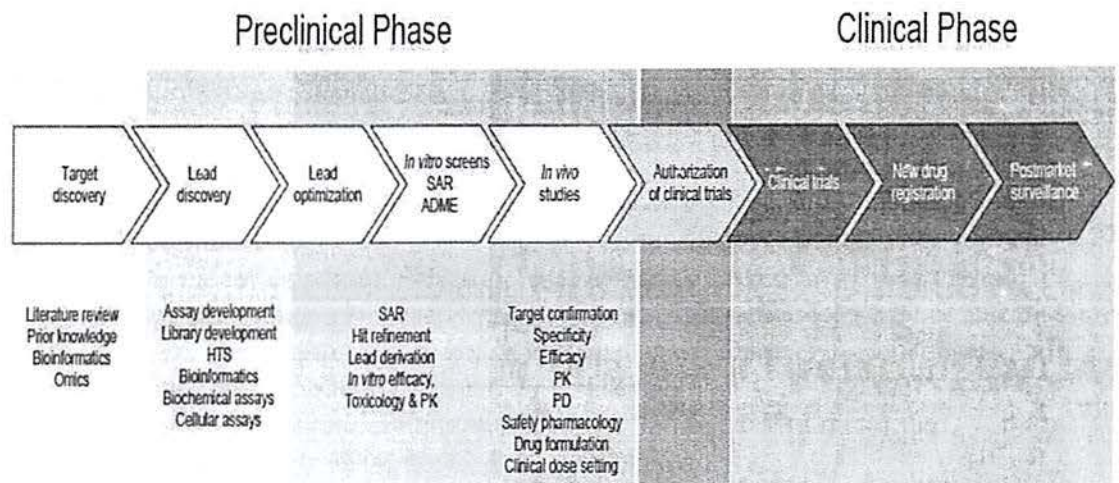
Pengembangan alat kesehatan untuk manusia pada prinsipnya analog dengan pengembangan obat modern. Dalam pengembangan obat modern dikenal tahapan

Pra-klinik (*bench*) dan tahapan Klinik (*bedside*). Tahapan Pra-klinik meliputi tahapan in-vitro dan uji hewan coba. Tahapan in-vitro adalah dalam rangka menemukan senyawa kimia yang tepat sesuai dengan target yang tepat, sesuai dengan patofisiologi penyakit. Setelah menemukan senyawa kimia yang tepat yang mempunyai potensi terhadap indikasi tertentu, barulah dilakukan uji hewan coba, untuk menentukan profil farmakokinetik, profil farmakodinamik, serta keamanannya (toksisitas akut, toksisitas sub-kronik, dan bila perlu keamanan terhadap janin/*teratogenesis*). Uji hewan coba juga untuk menilai efikasi (manfaat) dan keamanan dari kandidat obat terhadap hewan coba model. Setelah uji in-vitro dan uji hewan coba menunjukkan bukti (*evidence*) tentang efikasi, keamanan, dan mekanisme kerja dari kandidat obat, maka baru dilakukan uji pada manusia (uji klinik).

Uji klinik mencakup tiga (3) tahapan yakni, yakni

- 1) **Uji klinik fase 1** (biasanya dilakukan pada orang sehat, untuk melihat profile farmakokinetik, farmakodinamik, dan keamanan),
- 2) **Uji klinik fase 2** (untuk melihat dosis yang tepat, efikasi awal, dan juga keamanan), dan
- 3) **Uji klinik fase 3** (untuk melihat efikasi dan keamanan obat pada konteks penanganan pasien yang sebenarnya).

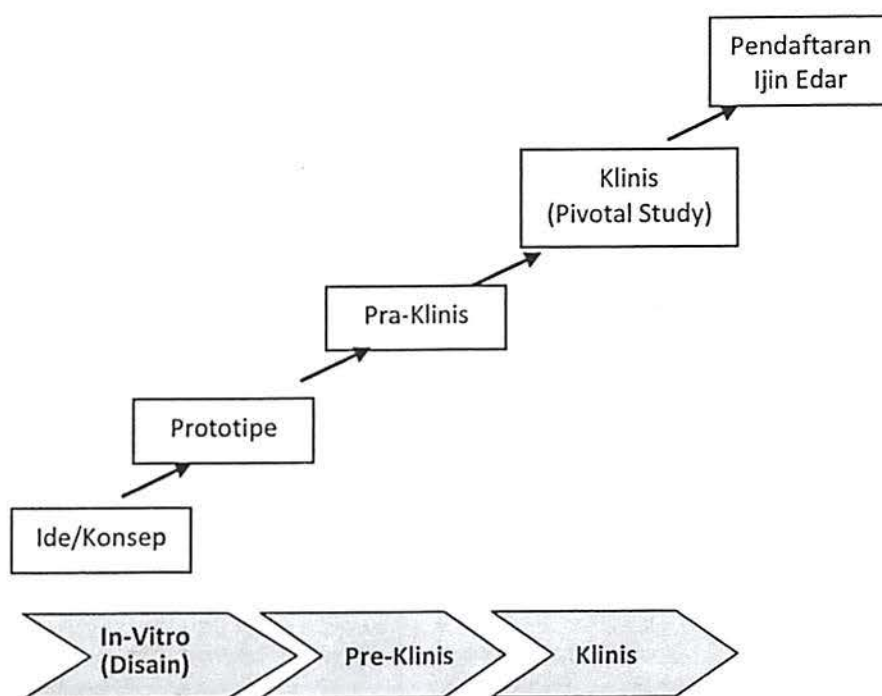
Untuk mendapatkan bukti yang kokoh (*power yang kuat*), uji klinik fase 3 memerlukan jumlah subyek yang lebih banyak dibanding uji klinik fase 2. Secara metodologi dan disain penelitian, uji klinik fase 2 dan fase 3 adalah menggunakan disain **Randomized Controlled Trials** (uji klinik acak terkendali), di mana harus menggunakan pembandingan (kontrol). Pembandingan bisa menggunakan plasebo atau terapi standar yang sudah ada. Setelah uji klinis fase 3 menunjukkan bukti yang kokoh, bahwa kandidat obat setara atau lebih baik dari obat standar yang ada, maka suatu obat baru dimintakan pendaftaran ke FDA (Badan POM) untuk mendapatkan ijin edar. Melalui ijin edar inilah suatu obat bisa dipasarkan dan dipergunakan oleh masyarakat (lihat Gambar 2). (Lihat Gad, 2008)



Gambar 2
Tahapan Pengembangan Obat Modern, Pra-Klinik dan Klinik

Oleh karena tahapan pengembangan obat modern bersifat rasional logik (harus diketahui mekanisme kerjanya), dan secara empiris harus dibuktikan efikasi dan keamanannya, maka biasanya memerlukan waktu yang panjang. Pengembangan obat modern rata-rata memerlukan waktu 15-20 tahun sampai bisa mendapatkan ijin edar untuk digunakan pada pasien. Sudah tentu tahapan sebagaimana pada Gambar 2 bersifat runut (*sekuens*), dan **tidak diperkenankan dibolak-balik atau dijalankan secara simultan**. Tahapan harus bersifat urut dari kiri ke kanan, karena bukti di sebelah kiri akan digunakan sebagai bukti (*evidence*) untuk tahapan berikutnya. Oleh karena itu, uji klinik fase 1, fase 2, dan fase 3, harus dilengkapi dengan brosur peneliti (*investigator brochur*) yang menggambarkan bukti-bukti pada penelitian tahapan sebelumnya. Sebagai contoh, uji pada manusia yang pertama (*first in-human*), yakni uji klinik fase 1, maka protokol penelitian harus dilengkapi dengan brosur peneliti yang menunjukkan bukti-bukti mulai uji in-vitro sampai dengan uji hewan coba, khususnya terkait keamanan (*safety*). Uji fase 2, juga harus disertai bukti-bukti mulai uji in-vitro, uji hewan coba, dan uji fase 1, yang dituangkan dalam brosur peneliti, untuk digunakan sebagai landasan pada uji fase 2 tersebut. Demikian juga dengan uji klinik fase 3. Jadi prinsipnya bukti-bukti ilmiah disusun **secara kumulatif** dan runut (*sekuens*), dari kiri ke kanan (lihat Gad, 2008).

Bagaimana dengan pengembangan alat kesehatan? Pengembangan alat kesehatan mempunyai tahapan yang hampir sama dengan pengembangan obat modern. Kalau pada pengembangan obat modern dikenal tahapan uji in-vitro, uji hewan coba, dan uji klinik pada manusia, maka pada pengembangan alat kesehatan (khususnya untuk diagnosis dan terapi), juga melalui **3 tahapan**, yakni pengembangan disain, uji hewan coba, dan uji klinik pada manusia (lihat Gambar 3).



Gambar 3
Pengembangan Alat Kesehatan (dimodifikasi dari FDA)

Dalam pengembangan alat kesehatan, yang membedakan dengan pengembangan obat modern adalah bahwa pada pengembangan obat uji in-vitro lebih difokuskan pada *penemuan kandidat* senyawa kimia yang sesuai dengan target penyakit (berdasarkan patofisiologi), namun pada pengembangan alat kesehatan uji in-vitro lebih difokuskan pada *pengembangan disain* sesuai dengan *outcome* yang ingin dicapai. Sebagai contoh, apabila alat ECVT yang dikembangkan Edwar Technology memang ditujukan untuk mendeteksi adanya masa abnormal dalam tubuh (tumor) dan juga mampu mendeteksi ganas atau jinaknya tumor, maka alat tersebut harus didisain sedemikian rupa (jumlah elektroda, jarak antar elektroda, besarnya voltage, frekuensi, hasil pencitraan, dsb), sehingga benar-benar mampu mendeteksi adanya masa tumor dalam tubuh. Kalau diklaim mampu membedakan tumor ganas dan tumor jinak, maka disain juga harus mampu menghasilkan *outcome* yang diinginkan. Setelah desain dianggap paling optimal, maka perlu dilakukan uji pada hewan atau langsung uji klinik pada manusia (test diagnostik). Ini tentunya sangat tergantung pada jenis alat kesehatan dan indikasi yang diinginkan. Pada jenis indikasi (penggunaan) tertentu, langsung bisa diujicobakan pada manusia. Misalnya, alat kesehatan kursi roda, tentunya tidak perlu diujicobakan pada hewan, dan langsung bisa diujicobakan pada manusia.

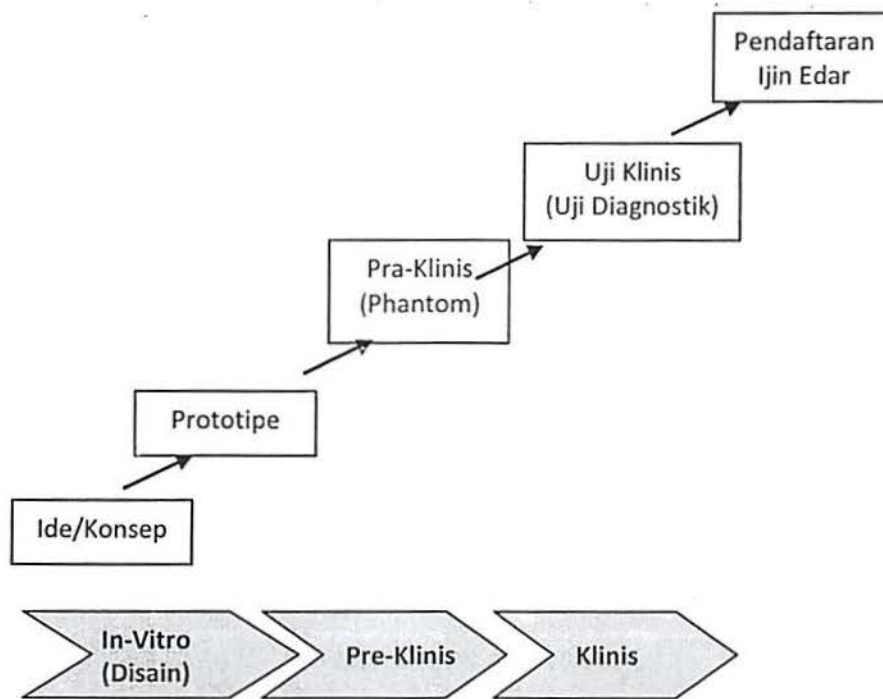
2.3. Pengembangan Alat Diagnostik

Sebagaimana telah diuraikan pada poin 2.2. bahwa pada dasarnya pengembangan alat kesehatan adalah melalui 3 tahapan, yakni:

- 1) pengembangan disain dan prototipe,
- 2) uji pada hewan coba (kalau diperlukan), dan
- 3) uji klinik pada manusia (*pivotal study*).

Alat diagnostik tentunya mempunyai tujuan yang berbeda dengan alat untuk terapi. Alat diagnostik bertujuan menentukan "*diagnosa penyakit*" dengan setepat-tepatnya (*valid*). Artinya alat diagnosis harus mampu menghindari "*false positive*" (positif palsu) dan "*false negative*" (negatif palsu). Konkritnya, alat diagnosis harus sensitif, spesifik, mempunyai nilai prediktif positif maupun negatif yang tinggi (bermakna). Kesemua parameter ini menunjukkan bahwa kemampuan dalam menetapkan diagnosa penyakit dari suatu alat mempunyai validitas dan presisi yang tinggi.

Dalam konteks ECVT, yang mempunyai tujuan untuk menetapkan adanya masa dalam tubuh atau tidak, kemudian menetapkan apakah masa tersebut tumor ganas atau bukan, dan sensor yang digunakan adalah medan listrik, maka tahapan yang bisa ditawarkan adalah sebagaimana Gambar 4.



Gambar 4
Pengembangan Alat Diagnostik untuk Deteksi Tumor

Sesuai dengan Gambar 3, maka secara normatif pengembangan alat ECVT harus melalui tahapan Ide/Konsep, pengembangan prototipe alat dengan disain terbaik untuk mampu mendeteksi tumor dan membedakan ganas/tidak ganas, kemudian uji coba secara pra-klinis (bisa dengan phantom, atau hewan coba), lalu setelah mendapatkan prototipe terbaik, barulah diujicobakan pada subyek manusia melalui *uji diagnostik* yang benar. Uji diagnostik yang benar adalah sesuai dengan kaidah ilmiah ilmu kedokteran untuk uji diagnostik, yakni melalui desain uji diagnostik dengan *alat pembanding standar* (misalnya USG, CT Scan, MRI, Pet Scan, mamografi). Untuk mendiagnosa ganas atau jinak, memang harus dibandingkan dengan diagnosis pasti, yakni pemeriksaan patologi anatomi (PA). Dalam uji diagnostik sesuai dengan Cara Uji Alat Diagnostik yang Baik (sesuai kaidah ilmu kedokteran), maka yang harus dicari (lihat Abdel Aleem, 2009) adalah:

- 1) *sensitivitas*,
- 2) *spesifisitas*,
- 3) *nilai prediktif positif*, dan
- 4) *nilai prediktif negatif*.

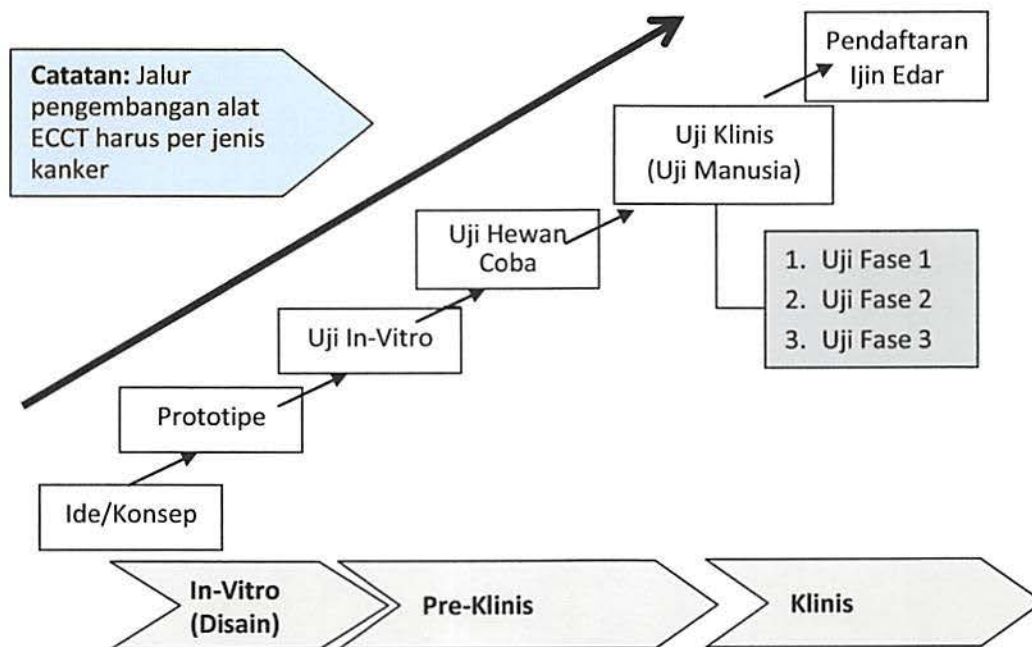
2.4. Pengembangan Alat Terapi Kanker

Dalam pengembangan alat terapi, tahapan penelitiannya tentunya sangat tergantung dari *outcome* yang diinginkan dan juga tingkat bahaya dari alat. Pada alat ECCT yang dikembangkan oleh Edwar Technology misalnya, karena tujuannya adalah untuk terapi kanker, maka alat tersebut harus diuji dengan tahapan yang benar untuk membuktikan efikasi dan keamanannya. Klaim sebagai alat yang

mampu mengobati kanker, tentunya alat ini **harus diuji kelebihannya atau setidaknya kesetaraannya dengan terapi kanker standar yang sudah ada**, yakni bedah, kemoterapi, dan radiasi, di mana ketiganya bisa berdiri sendiri atau kombinasi.

Juga perlu diperhatikan bahwa pengembangan modalitas terapi untuk kanker, kemoterapi misalnya, dikembangkan perjenis penyakit kanker. Implikasinya, pengembangan **modalitas** terapi, dikembangkan satu-satu per jenis kanker, mulai dari hulu sampai ke hilir. Konkritnya, **tidak ada pengembangan modalitas terapi yang serentak (simultan)**, untuk semua jenis kanker dalam sekali jalur pengembangan.

Untuk itu dalam konteks pengembangan ECCT sebagai modalitas terapi kanker, tahapan yang dianjurkan **adalah** sebagaimana Gambar 5.



Gambar 5
Pengembangan Alat untuk Terapi Kanker

Sesuai Gambar 5, tahapan yang kita rekomendasikan untuk pengembangan ECCT sebagai modalitas terapi kanker yang harus dilalui adalah:

- 1) Pembuatan **protoipe alat** (mulai dari konsep sampai dengan prototipe),
- 2) **Uji In-Vitro** untuk melihat kemampuannya menghambat pertumbuhan sel kanker,
- 3) **Uji hewan coba** untuk melihat efikasi dan keamanannya,
- 4) **Uji klinik fase 1** untuk melihat efek terhadap manusia dan tingkat keamanannya,
- 5) **Uji klinik fase 2**, untuk melihat efikasi awal dan tingkat keamanan, dan
- 6) **Uji klinik fase 3**, untuk melihat efektivitas pada subyek pasien secara nyata dan juga keamanannya.

Catatan:

*) Tahapan 1 sd 3 disebut Tahapan Pra-Klinik, selanjutnya tahapan 4 sd 6 disebut Tahapan Klinik

***) Antara tahapan Pra-Klinik dan tahapan Klinik, ada perbedaan yang nyata, bahwa tahapan Pra-Klinik bisa dikerjakan oleh profesi non-medis, sementara tahapan Klinik harus dikerjakan oleh profesi medis

Peru dicatat bahwa urutan tersebut harus bersifat *linear, runut, dari kiri ke kanan*. Secara konsep (ideal), peneliti harus mengembangkannya satu per satu menurut jenis kanker yang akan disasar. Artinya, pengembangan ECCT untuk kanker otak, misalnya, harus dikembangkan rencana pengembangannya tersendiri, mulai dari prototipe alat sampai dengan tuntas uji klinik fase 3. Bahkan, harus lebih spesifik, misalnya, kanker otak jenis yang mana. Demikian pula, pengembangan ECCT untuk kanker payudara, juga harus dituangkan dalam rencana pengembangan tersendiri untuk kanker payudara, mulai dari prototipe alat sampai dengan uji klinik fase 3. Dan seterusnya, untuk tiap jenis kanker lainnya.

Uji pada manusia (Uji fase 1, 2 dan 3), hanya bisa dilakukan apabila terbukti efikasi dan keamanannya pada uji hewan coba.

- 1) Uji fase 1, dengan jumlah subyek kecil, digunakan untuk melihat dampak ECCT dan keamanannya pada subyek manusia dengan *follow up* yang ketat, untuk mengetahui efek ECCT terhadap tubuh pasien dan juga tingkat keamanannya (dengan parameter tertentu, misalnya tanda-tanda vital, fungsi ginjal, fungsi jantung, fungsi hepar, dll).
- 2) Uji fase 2, karena untuk melihat efikasi awal, maka disainnya harus *Randomized Controlled Trials* dibandingkan dengan terapi standar. Karena ECCT adalah alat terapi baru, maka sebaiknya menggunakan pendekatan bertahap (*incremental*). Misalnya, sebagai terapi tambahan (*adjuvan*) pada terapi paliatif (kanker non-operable, atau kanker yang kambuh).
- 3) Uji fase 3, karena untuk melihat efektivitas pada pasien sebagaimana kondisi yang sebenarnya, maka desainnya juga harus *Randomized Controlled Trials* dibandingkan dengan terapi standar, dengan jumlah subyek yang lebih besar. Disain penelitian tergantung klaim. Apabila klaimnya adalah sebagai terapi alternatif kanker, maka harus dibuktikan bahwa efikasi ECCT sepadan atau lebih baik dari terapi standar. Namun, apabila klaimnya bahwa ECCT digunakan sebagai terapi tambahan (*adjuvans*) terhadap terapi standar, maka lengan yang satu adalah terapi standar, dan lengan yang kedua adalah terapi standar plus ECCT.

Ringkasnya, pembuktian tentang efikasi dan keamanan pada modalitas terapi, apalagi untuk kanker, harus dibuktikan dengan riset yang kokoh baik secara ilmiah maupun secara etika penelitian kesehatan. *Outcome* klinis yang diukur haruslah standar sesuai dengan kaidah-kaidah ilmu kedokteran. Misalnya, kesembuhan pasien tentunya tidak bisa hanya berdasarnya pemindaian ECVT, lalu dianggap sembuh. Kesembuhan harus dibuktikan secara holistik, mencakup gejala klinis, hilangnya masa dengan *scanning* (USG, CT Scan, MRI, Pet Scan), evaluasi dengan pemeriksaan patologi anatomi, dan ukuran-ukuran kimia klinik lainnya, serta yang paling utama adalah survival.

BAB III

KERJASAMA EDWAR *TECHNOLOGY* DENGAN BALITBANGKES

3.1. MOU Badan Litbangkes dengan PT Edwar

Pada bulan Maret tahun 2012 Badan Litbangkes melakukan kerjasama penelitian dalam rangka mengawal dan memfasilitasi temuan Edwar Technology sesuai kaidah-kaidah penelitian ilmu kesehatan (ilmu kedokteran). MOU ditandatangani oleh Dr. Trihono, M.Sc selaku Kepala Badan Litbangkes dan Ir. Warsito P Taruno, M.Eng selaku Direktur Utama PT Edwar Technology. Ruang lingkup kerjasama meliputi penelitian pemanfaatan ECVT untuk pencitraan medis dan pemanfaatan ECCT untuk terapi kanker. Dalam kesepakatan tersebut disebutkan bahwa pembiayaan penelitian ditanggung oleh pihak PT Edwar Technology. Kesepakatan bersama tersebut berlaku lima tahun sejak ditetapkan. Jadi MOU tersebut masih berlaku hingga Maret 2017. (lihat Lampiran MOU Balitbangkes dengan PT Edwar Technology).

3.2. Protokol Penelitian yang Telah Dikembangkan oleh Badan Litbangkes

Dari MOU ini akhirnya disepakati membuat 3 proposal penelitian, yakni:

- 1) Uji hewan coba tentang efek ECCT pada hewan model yang dibuat menjadi kanker (menyangkut manfaat dan keamanan)
- 2) Uji diagnostik alat ECVT dalam rangka deteksi kanker payudara dibandingkan dengan alat kedokteran standar (Mammografi, USG, CTScan), yang kemudian dikonfirmasi dengan baku emas (pemeriksaan Patologi Anatomi).
- 3) Studi Kasus (Retrospektif dan prospektif) terhadap kasus-kasus yang ditangani Klinik Edwar.

Ide proposal penelitian nomor 3) muncul karena pada saat PT Edwar melapor ke Badan Litbangkes untuk menjajagi kerjasama, PT Edwar sebenarnya sudah banyak menerima pasien kanker untuk dilakukan terapi ECCT. Persetujuan etik penelitian nomor 3) dengan judul: Studi Kasus (retrospektif dan prospektif) terhadap kasus-kasus yang ditangani Klinik Edwar sudah dikeluarkan oleh Komite Etik Badan Litbangkes yang ditandatangani oleh Ketua Komite Etik Balitbangkes.

Sementara itu, proposal nomor 2) dengan judul: Uji diagnostik alat ECVT dalam rangka deteksi kanker payudara dibandingkan dengan alat kedokteran standar (Mammografi, USG, CT-Scan), yang kemudian dikonfirmasi dengan baku emas (pemeriksaan PA), proposal awal sudah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Badan Litbangkes yang ditandatangani oleh Ketua Komite Etik Balitbangkes juga. Namun, dari Tim Peneliti menginginkan ada perubahan terhadap protokol tersebut yakni (1) penggunaan alat deteksi kanker ECVT dilakukan di lapangan (di puskesmas), (2) untuk menilai validitas alat baik ECVT maupun alat standar (mammografi, USG, CT Scan) divalidasi dengan diagnosis baku emas, yakni pemeriksaan Patologi Anatomi (PA). Pengajuan *ethical clearance* terhadap amandemen protokol penelitian yang baru belum pernah diajukan karena terdapat ketidaksepahaman mengenai metode penelitian. Pihak

RS Darmais menginginkan ada validasi dengan diagnosis baku emas pemeriksaan PA, sementara pihak PT Edwar tidak setuju divalidasi dengan baku emas PA.

Untuk penelitian No) 1 dengan judul: Uji hewan coba tentang efek ECCT pada hewan model yang dibuat menjadi kanker (menyangkut manfaat dan keamanan), proposal telah selesai dibuat oleh Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan. Namun *ethical clearance* belum pernah diajukan, karena sumber pembiayaan yang belum jelas.

3.3. Kendala Pelaksanaan Penelitian secara Kronologis

MOU antara PT Edwar Technology dengan Badan Litbangkes ditandatangani bulan Maret 2012. Lama berlakunya MOU adalah lima tahun, sehingga MOU akan berakhir bulan Maret 2017. Tindak lanjut dari MOU tersebut, disusunlah tiga proposal penelitian (sebagaimana telah dijelaskan), yakni:

- 1) Uji manfaat dan keamanan ECCT pada hewan coba (Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan). Studi ini adalah untuk melihat manfaat dan keamanan alat pada hewan coba (hewan model).
- 2) Studi kasus: Terapi Pasien Kanker dengan ECCT (Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik). Studi ini merupakan studi kasus retrospektif-prospektif untuk melihat keberhasilan terapi ECCT. Disain studi ini tanpa menggunakan kontrol (perbandingan).
- 3) Alat ECVT sebagai alat diagnosis: Uji validitas pada kanker payudara. Studi ini merupakan uji diagnostik alat ECCT dibandingkan dengan alat diagnosis kanker standar (USG, mamografi) yang divalidasi dengan diagnosis baku emas (pemeriksaan PA) (Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik bersama dengan RS Darmais)

Sebagaimana telah diuraikan di depan bahwa ketiga penelitian ini belum bisa dijalankan karena beberapa sebab, yakni:

- 1) Sesuai dengan MOU antara Badan Litbangkes dengan PT Edwar maka pembiayaan penelitian adalah oleh PT Edwar. Namun, karena protokol Nomor 3 terdapat amandemen yang prinsip, yakni penggunaan alat ECVT harus di Puskesmas dan harus divalidasi dengan diagnosis baku emas (pemeriksaan PA), pihak Edwar Technology keberatan dengan perubahan tersebut.
- 2) Karena tidak ada kesepakatan maka Perjanjian Kerja Sama (PKS) yang harus ditandatangani kedua belah pihak sebagai syarat untuk transfer pembiayaan menjadi terhambat.
- 3) Pihak Edwar, yang bersedia membuat brosur peneliti (*investigator brochure*) sebagai kelengkapan uji klinik juga tidak segera melengkapi.
- 4) Timbul suasana kurang saling percaya antara pihak Edwar Technology dengan pihak RS Darmais terkait kelanjutan penelitian.
- 5) Untuk Studi kasus: Terapi Pasien Kanker dengan ECCT, pada awalnya sudah mulai didata oleh Ketua Pelaksana (Dr. Eva Sulistiowati), namun karena adanya keraguan tentang kegunaan riset ini dalam konteks menilai efikasi dan keamanan, maka studi ini dihentikan di tengah jalan.

- 6) Secara umum, akhirnya ketiga penelitian yang merupakan tindak lanjut antara Badan Litbangkes dan PT Edwar Technology tidak berlanjut dan berhenti di tengah jalan.
- 7) Di sisi lain Pihak Edwar dengan jejaring kolaborasi dengan pihak Universitas, khususnya Fakultas MIPA, melakukan penelitian sendiri baik tahapan in-vitro, uji hewan coba, maupun penelitian klinis terhadap pasien di Klinik Riset Kanker Edwar Technology, *yang terpisah dan tidak ada hubungannya* dengan proposal penelitian kerja sama dengan Badan Litbangkes.

BAB IV TELAAH HASIL PENELITIAN EDWAR TECHNOLOGY

4.1. Penelitian ECVT

Total penelitian ECVT baik untuk skripsi, tesis untuk master dan publikasi di jurnal ilmiah terdapat 16 penelitian, yang terbagi ke dalam 9 penelitian pra-klinik (*technology engineering* atau disain alat), dan sisanya 7 penelitian adalah in-vivo (pada manusia). Tujuh (7) penelitian uji in-vivo pada manusia lima penelitian terkait dengan pencitraan organ tubuh, satu penelitian terkait dengan epilepsi, dan satu penelitian terkait fungsi otak secara fisiologis. Namun tidak semua penelitian bisa direview, karena beberapa dokumen (skripsi, tesis) masih berupa draft.

a. Penelitian ECVT Pra-klinik (Technology Engineering)

Rangkuman penelitian ECVT Pra-Klinik yang telah dikerjakan adalah sebagaimana Tabel-1:

Tabel-1

Rangkuman Penelitian Pra-Klinik ECVT

No.	Judul	Lembaga Riset	Tujuan	Jenis	Metoda	Kesimpulan	Komentar
1	Pengembangan desain sensor tiga dimensi pada electrical Capacitance Volume tomography (ECVT), Percobaan dengan bagian tubuh manusia (Skripsi)	MIPA, UI	Mengembangkan sistem ECVT untuk pemindai tubuh manusia.	In vitro pada objek phantom	Simulasi dengan software COSMOL Multiphysics yang berdasarkan metode element terbatas dan dihitung dalam MATLAB2007b serta diujicobakan melalui alat.	Distribusi sensitivitas sangat mempengaruhi citra yang dihasilkan.	Perlu review ahli fisika tomografi dan fisika medik
2	Pengembangan multi modal Electrical Capacitance Volume tomography (ECVT) sebagai basis untuk pencitraan tubuh manusia (Skripsi)	MIPA, UI	Melakukan studi tentang algoritma teknik rekonstruksi citra metode Iteration Linear Back Projection (ILBP)	Uji In-Vitro (Pada bola karet)	Simulasi dilakukan dengan membuat sensitivitas matriks (MATLAB R2008a),	Daya yang dikonsumsi oleh jaringan meningkat secara logaritmik seiring dengan peningkatan nilai permitivitas dan konduktivitas serta volume objek.	Perlu review ahli fisika tomografi dan fisika medik
3	Pengembangan desain sensor tiga dimensi pada electrical Capacitance Volume tomography (ECVT), sebagai basis pencitraan janin di dalam kandungan (Skripsi)	MIPA, UI	Mengembangkan algoritma untuk merekonstruksi citra dan mendapatkan hasil citra sebaik mungkin dari simulasi objek janin sebagai basis dalam mendiagnosis janin dalam kandungan	Uji In-Vitro (Pada bola karet)	Menggunakan phantom	Simulasi dan eksperimen mampu mendeteksi dengan hasil citra yang terlihat jelas sehingga untuk perkembangan kedepannya memiliki peluang besar dalam mendeteksi janin dalam rahim	Perlu review ahli fisika tomografi dan fisika medik
4	Pengembangan desain sensor electrical Capacitance Volume tomography (ECVT) untuk diagnosis kanker payudara	MIPA, UI	Untuk mengetahui desain yang optimal untuk menangkap citra kanker payudara	Uji In-Vitro dengan Phantom	Laboratorium	Citra yang dihasilkan oleh desain ECVT sudah mendapatkan bentuk yang paling optimal yang menyerupai obyek asli, tergantung dengan konsentrasi dan kedalaman dari bola kanker	Perlu review ahli fisika tomografi dan fisika medik
5	Sensitivitas Electrical	MIPA,	Untuk mengetahui	Uji In-Vitro	Simulasi dengan Phantom	Hasil pencitraan belum	Perlu review ahli fisika

	Capacitance Volume Tomography (ECVT) untuk phantom payudara (tesis)	UI	sensitivitas alat ECVT thd bentuk, volume dan posisi phantom dalam mendesain biomedical imaging			mampu menggambarkan bentuk asli dari Phantom, karena medan listrik yg dihasilkan tidak homogen	tomografi dan fisika medik
6	Simulasi element hingga 2D untuk penentuan kapasitansi otak berdasarkan pengukuran ECVT (Tesis)	Magister Fisika ITB Bandung	Melakukan simulasi nilai kapasitansi otak dua dimensi menggunakan metode elemen hingga berbasis pada pengukuran ECVT dua elektroda	Uji in-vitro	Menggunakan otak model	Dihasilkan dua model sebaran potensial yaitu sebaran potensial tanpa potensial pengganggu dan sebaran potensi dengan potensi pengganggu	Perlu review ahli fisika tomografi dan fisika medik
7	Algoritma Rekonstruksi Citra pada ECVT untuk sistem pencitraan tubuh manusia (Skripsi)	MIPA, UI	Mengembangkan sistem ECVT untuk pemindai tubuh manusia, dengan batasan membandingkan hasil algoritma rekonstruksi pada ECVT yang digunakan untuk pencitraan tubuh manusia.	Uji In Vitro	Menggunakan phantom	Metode NN-MOIRT menghasilkan hasil pencitraan yang lebih baik dibandingkan metode LBP dan ILBP.	Perlu review ahli fisika tomografi dan fisika medik

Dari Penelitian Pra-Klinik (In-Vitro) ECVT sebagaimana Tabel 1, telah banyak dilakukan uji in-vitro melalui baik penggunaan phantom maupun metode pencitraannya, yakni metode LPB dan ILBP. Hasil-hasil penelitian ini relevan untuk mendapatkan desain alat yang efektif sesuai dengan tujuan yakni mendeteksi masa tumor dalam tubuh. *Tim Review belum dapat mengambil kesimpulan terkait desain alat yang mana yang terbaik untuk bisa digunakan sebagai alat diagnosis kanker dalam konteks deteksi tumor dan deteksi tingkat keganasan. Juga, Tim Review belum melihat bagaimana mentranslasi temuan-temuan ini sehingga desain alat ECVT mampu mendeteksi tumor ganas versus tumor jinak.* Harus diingat bahwa tujuan penelitian Pra-Klinik pada alat diagnosis adalah menemukan desain terbaik untuk outcome diagnosis yang dikehendaki, yakni (1) penetapan masa tumor secara anatomis, (2) penetapan ganas tidaknya tumor.

b. Penelitian ECVT In-vivo (Manusia)

PT Edwar dengan kolaboratornya, yakni para mahasiswa yang internship di PT Edwar juga telah melakukan banyak penelitian in-vivo (pada manusia) dengan menggunakan pasien di Klinik Riset Kanker sebagai subyek penelitian (sebagaimana Tabel 2)

Tabel-2

Rangkuman penelitian In-Vivo ECVT

No.	Judul	Lembaga Riset	Tujuan	Jenis	Metoda	Kesimpulan	Komentar
1	Analisis perbandingan citra Electrical Capacitance Volume Tomography (ECVT) brain scanner dengan metode rekonstruksi citra iterative linear back projection (ILBP) dan neural network multi criteria optimization image reconstruction technique (NN-Moirt)	MIPA, UIN Sunan Kalijaga	Membandingkan citra hasil rekonstruksi ECVT dengan pencitraan otak dengan 32 ektroda sensor menggunakan ILBP dan NN Moirt	Uji in-vivo (manusia), non-uji klinik	Penelitian deskriptif	Hasil rekonstruksi NN Moirt lebih mampu menggambarkan citra obyek yang mendekati sebenarnya	Seharusnya belum bisa diteliti pada manusia, sebelum alat terbukti keamanannya pada manusia. Penelitian pada subyek manusia harus menggunakan persetujuan etik dan harus bersama klinisi
2	Pengembangan Electrical Capacitance Volume tomography (ECVT) untuk rekonstruksi citra dan diagnosis kanker payudara	MIPA, UI	Mengembangkan ECVT untuk diagnosis kanker payudara melalui rekonstruksi citra	Uji-Invivo pada manusia (Non Uji Klinik)	Menggunakan 5 subyek manusia	Dapat dikembangkan model sensor untuk kepala manusia yang berbentuk helm dengan sensitifitas matrik yang baik dan dapat mendeteksi sinyal lemah manusia berdasarkan kapasitansinya	Seharusnya belum bisa diteliti pada manusia, sebelum alat terbukti keamanannya pada manusia. Penelitian pada subyek manusia harus menggunakan persetujuan etik dan harus bersama klinisi
3	Analisis pengukuran kapasitansi aktivitas otak manusia untuk optimalisasi sistem electrical Capacitance Volume tomography (ECVT) sebagai modalitas pencitraan otak		Melakukan simulasi sinyal otak pada sistem ECVT, dan mendapatkan nilai frekuensi dan beda potensial sinyal <i>carrier</i> yang optimal sebagai parameter pengukuran sinyal	Uji In Vivo (pada manusia)	Pencitraan	Menunjukkan bahwa sinyal otak dapat diperoleh dengan pengukuran kapasitansi aktif dan pasif ECVT, parameter beda potensial dan frekuensi pada sinyal <i>carrier</i> menunjukkan hasil yang optimal pada beda pontensial dan frekuensi dengan nilai lebih kecil dari sinyal otak	Seharusnya belum bisa diteliti pada manusia, sebelum alat terbukti keamanannya pada manusia. Penelitian pada subyek manusia harus menggunakan persetujuan etik dan harus bersama klinisi
4	Analisis selektivitas Electrical Capacitance Volume tomography (ECVT) sebagai pemindai	Fak MIPA, UI	Menganalisis kemampuan ECVT sebagai pemindai payudara dalam membedakan kanker	Uji in-vivo (manusia), non-uji klinik	Uji ECVT dibandingkan dengan USG	ECVT akan menghasilllkan citra yang berbeda pada kanker ganas, tumor jinak dan kista. Nilai Rsquare = 0,7289	Seharusnya belum bisa diteliti pada manusia, sebelum alat terbukti keamanannya pada manusia. Penelitian pada

	payudara (tesis)		ganas, kanker jinak dan kista				subyek manusia harus menggunakan persetujuan etik dan harus bersama klinisi. Secara metodologi belum bisa dikatakan "uji diagnosis"
5	Studi distribusi permitivitas pada citra ECVT otak pasien epilepsi	MIPA, UI	Menguji kelayakan penggunaan metode ECVT untuk pencitraan aktifitas listrik citra ECVT otak melalui perbandingan dengan teknik konvensional menggunakan EEG pada orang normal dan epilepsi.	Uji in-vivo (manusia), non-uji klinik	Algoritma LBP pada software Matlab digunakan untuk rekonstruksi citra dan merekam sinyal listrik pada otak. Hasil distribusi ini akan direkonstruksi menjadi distribusi permitivitas citra ECVT otak normal dan otak dengan epilepsi. Jumlah subyek 3 pasien sehat dan 3 pasien epilepsi.	Daerah abnormalitas hasil EEG sesuai dengan hasil abnormalitas ECVT.	Seharusnya belum bisa diteliti pada manusia, sebelum alat terbukti keamanannya pada manusia. Penelitian pada subyek manusia harus menggunakan persetujuan etik dan harus bersama klinisi
6	Citra fungsional otak berbasis metode tomografi electrical capacitance volume tomography		Memperoleh citra fungsional metode tomografi electrical capacitance volume tomography	Uji in-vivo (manusia), non-uji klinik	Pencitraan	ECVT mempunyai hasil yang mirip dengan MRI, tetapi hasil yang diperoleh belum cukup meyakinkan karena banyaknya fragment citra	Seharusnya belum bisa diteliti pada manusia, sebelum alat terbukti keamanannya pada manusia. Penelitian pada subyek manusia harus menggunakan persetujuan etik dan harus bersama klinisi. Secara metodologi belum bisa dikatakan uji diagnosis
7	Pengembangan Metoda Rekonstruksi Average Substraction Berbasis Elecetrical Capacitance Volume Tomography untuk	MIPA, UIN, Syarif Hidayatullah	Membandingkan hasil citra ECVT dengan metode konvensional	Uji In Vivo (Non Uji Klinik) (Retrospektif)	ECVT Vs CT Scan	Ada potensi digunakan untuk deteksi Tumor Intrakranial	Seharusnya belum bisa diteliti pada manusia, sebelum alat terbukti keamanannya pada manusia. Penelitian pada subyek manusia harus

	deteksi tumor intrakranial						menggunakan persetujuan etik dan harus bersama klinisi. Secara metodologi belum bisa dikatakan uji diagnosis

Dari Tabel 2, tentang Uji In-Vivo pada manusia, *dari ke tujuh penelitian sesungguhnya belum ada satu pun yang menggunakan metoda dan disain uji diagnostik yang benar*, yakni membandingkan dengan alat standar (misal USG, CT Scan, Pet Scan) kemudian divalidasi dengan baku emas (pemeriksaan PA). Kesemua penelitian baru pada pencitraan dan uji validitas dibandingkan dengan hasil bacaan pada rekam medis yang dibawa oleh pasien. Penelitian nomor 4, misalnya, yang diukur adalah korelasi antara penggunaan alat diagnosis USG dengan ECVT. Metoda dan desain seperti ini *belum bisa dikatakan uji diagnostik yang benar untuk alat baru*. Secara umum, hasil-hasil penelitian diatas perlu dicermati secara metodologi.

Dari sisi etik penelitian kesehatan, tim review tidak mengetahui apakah penelitian-penelitian yang dikerjakan oleh mahasiswa MIPA ini ada *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan atau tidak. Sekiranya *tidak ada ethical clearance*, sesungguhnya penelitian uji in-vivo penggunaan ECVT pada manusia ini juga tidak memenuhi kaidah etik penelitian kesehatan yang benar (melanggar etik penelitian kesehatan). Juga, penelitian klinik seperti ini harus dikerjakan oleh klinisi pada setting di fasilitas pelayanan kesehatan (rumah sakit atau klinik).

Dengan demikian dari uji In-vivo alat ECVT dapat disimpulkan (1) lemah dalam metodologi, (2) tidak ada persetujuan etik, (3) tidak menggandeng klinisi di bidangnya, (4) kalau ada publikasi bukan pada majalah ilmiah kedokteran.

4.2. Penelitian ECCT

Untuk alat ECCT, terdapat 14 hasil penelitian baik untuk skripsi, tesis, disertasi, serta publikasi di jurnal ilmiah. Dari 14 hasil penelitian tersebut ada yang bersifat Pra-Klinik dan sisanya adalah Penelitian Klinik.

a. Penelitian ECCT Pra-klinik (In-vitro dan Uji hewan)

Dari 14 hasil penelitian ECCT tersebut, yang merupakan penelitian Pra-Klinik adalah sebanyak 11 penelitian, dan sisanya (2 penelitian) adalah penelitian Klinik (non uji klinik).

Ringkasan hasil penelitian Pre-Klinik ECCT adalah sebagaimana Tabel 3.

Tabel-3

Rangkuman penelitian Pra-Klinik ECCT

No.	Judul	Lembaga Riset	Tujuan	Jenis	Metoda	Kesimpulan	Komentar
1	Optimalisasi desain elektroda alat Electrical Capacitive Cancer Treatment (ECCT) pada terapi kanker payudara	MIPA, ITB	Menganalisis model elektroda secara analisis dan numerik pada kasus sederhana, dan mencari desain elektroda yang optimal untuk terapi kanker payudara	in-vitro	Uji lab (simulasi komputer)	Disain dan jarak elektroda sangat mempengaruhi efektivitas terapi	Perlu review ahli fisika tomografi dan fisika medik
2	Optimalisasi alat Electrical Capacitive Cancer Treatment pada karsinoma nasofaring	MIPA, UI Depok	Melakukan optimalisasi desain alat ECCT pada karsinoma nasofaring	Uji In-Vitro	Simulasi software	Frekuensi 100 kHz dan tegangan 14 Volt memiliki daya tembus yang optimal pada karsinoma nasofaring berdasarkan simulasi software	Perlu review ahli fisika tomografi, fisika medik dan kedokteran. Secara anatomis lokus nasopharynx yang ditunjuk tidak tepat
3	Evaluasi desain elektroda kapasitif untuk meningkatkan efektivitas electro cpacitive cancer treatment (ECCT) pada terapi kanker payudara	MIPA, UI	Mempelajari prinsip kerja ECCT pada kanker payudara	Uji in-Vitro	Simulasi dengan menggunakan Phantom (Comsol Methaphysics)	Desain eletroda yang dikembangkan efektif untuk terapi kanker payudara, pada semua posisi kanker	Perlu review ahli fisika tomografi dan fisika medik serta medis
4	Pengaruh medan listrik terhadap pertumbuhan sel kanker (Skripsi)	MIPA, UI	Mempelajari pengaruh medan listrik terhadap pertumbuhan sel kanker payudara MCF-7 dan sel normal fibroblast vero, mensimulasikan distribusi medan listrik pada sel yang sedang membelah	in-vitro	Uji In-Vitro dengan cell line	Medan listrik dengan frekuensi 100 kHz selama 72 jam memiliki pengaruh terhadap kemampuan pertumbuhan selan kanker payudara MCF-7 yaitu menghambat proliferasi sel	Perlu review ahli biologi dan biomol

						kanker sebesar 30%, tidak berpengaruh signifikan terhadap pertumbuhan sel normal fibroblast vero	
5	Uji efek antiproliferasi dan sitotoksik medan listrik 100 khz terhadap sel kanker MCF-7 secara in-vitro (Skripsi)	Departemen Biologi MIPA Unair	Mengetahui apakah medan listrik 100 kHz memiliki efek antiproliferatif dan sitotoksitas terhadap kultur sel kanker payudara (MCF-7), mengetahui pengaruh faktor lama waktu pemaparan medan listrik 100 kHz terhadap efek antiproliferatif dan sitotoksitas terhadap kultur sel kanker payudara (MCF-7)	Uji in-vitro	Uji Komparatif	1) pemberian medan listrik 100 kHz selama 24, 48 dan 72 jam dapat menurunkan pertumbuhan sel kanker payudara MCF-7. penurunan tertinggi pada pemberian medan listrik selama 24 jam. 2)pemberian medan listrik 100 kHz selama 24, 48 dan 72 jam dapat meningkatkan presentase kematian sel kanker payudara MCF-7. peningkatan sitotoksitas tertinggi pada pemberian medan listrik selama 24 jam (39,45%)	Perlu review ahli biologi dan biomol
6	Pengaruh perlakuan variasi medan listrik terhadap tingkat letal cel line MCF-7 (human breast cancer) in vitro dan pengukuran nilai kapasitas sel	MIPA, UI	Menganalisa kematian sel akibat pengaruh meda listrik yang dihasilkan dari variasi tegangan dan frekuensi	In-vitro	Uji sel In-Vitro thd Sel Raji dan Sel Limfosit	Medan listrik 18 volt, 31,2 volt dengan frekuensi 105 yang diberikan selama 0-72 jam dapt mempengaruhi pertumbuhan sel (menginduksi), namun juga mampu memberi efek letal	Hasil disajikan secara deskriptif tanpa analisis statistik, sehingga tidak dapat dipastikan hasil nyata <i>atau by chance</i> . Kesimpulan yang diambil bisa meragukan
7	Pengaruh medan listrik terhadap kanker darah ; Uji sel in vitro sel raji dan sel limfosit		Menganalisa kematian sel akibat pengaruh medan listrik yang dihasilkan dari variasi tegangan dan frekuensi limfosit	In vitro	Uji lab	kelompok ECCT dan kontrol sama-sama menurunkan proliferasi sel limfosit dan raji pada jam ke-96. dengan kata lain, sel memasuki fase kematian di waktu yang sama.	Hasil disajikan secara deskriptif tanpa analisis statistik, sehingga tidak dapat dipastikan hasil nyata <i>atau by chance</i> . Kesimpulan yang diambil bisa meragukan

8	Mekanisme kematian sel kanker dengan Electro Capacitive Cancer Therapy (ECCT) (Disertasi)	FK Unair	Membuktikan kejadian peningkatan persentase kematian sel pada kultur sel kanker rongga mulut, sel hela, sel mesenkim sumsum tulang yang diberi pajanan alat ECCT	Uji In-Vitro	Uji In-Vitro dengan cell line	<p>Terjadi peningkatan presentase kematian sel pada kultur sel kanker rongga mulut, sel hela, sel mesenkim sumsul tulang, sel normal yang diberi pajanan medan listrik energi lemah dengan frekuensi 100 kHz dari alat ECCT</p> <p>Gangguan dinamika micro tubulus pada kultur sel hela, sel karsinoma rongga mulut, dan sel mesenkim sumsum tulang ditandai dengan peningkatan ekspresi tubulin A</p> <p>Terjadi peningkatan ekspresi siklin B pada kultur sel hela, sel kanker rongga mulut, dan sel mesekim sumsum tulang yang diberi pajanan ECCT</p> <p>terjadi peningkatan ekspresi sel P 53 pada kultur sel hela, sel kanker rongga mulut, dan sel mesekim sumsum tulang yang diberi pajanan ECCT</p> <p>Terjadi peningkatan ekspresi sel KI 67 pada kultur sel hela, sel kanker rongga mulut, dan sel mesekim sumsum tulang yang diberi pajanan ECCT</p>	<p>Ki67 yang meningkat pasca terapi tidak sesuai. P53 meningkat pada sel mesenkim (normal) itu tidak wajar karena p53nya seharusnya normal. (kurang tajam, katanya a tapi buktinya b)</p> <p>Teknik pemeriksaan yg digunakan tidak memadai untuk mengukur kematian sel Hasil laboratorik tidak sesuai kesimpulan yang diberikan.</p>
9	Anti proliferative effect of electrical fields on breasts cancer cells in vitro and in vivo.	Edwar Tech dan IPB	Mengetahui efek anti proliferaive ECCT pada kultur sel kanker dan hewan model	in-vivo (Uji Hewan)	Menggunakan hewan coba tikus	<p>Tumor mengecil sebesar 67% dari ukuran sebelumnya. Histologi meningkatkan reaksi inflamasi, infiltrasi makrofag di area tumor</p> <p>Tidak ada perubahan irama jantung dan nafas.</p>	Jumlah sampel mencit yang digunakan belum sesuai standar uji hewan coba

Dari Tabel 3, yang merupakan kumpulan penelitian Pra-Klinik ECCT , tampak bahwa penelitian “terserak” (*fragmented*) tidak mengarah kepada pengembangan alat terapi kanker yang jelas. Tahapan yang benar seharusnya:

- 1) Ditentukan dahulu jenis kanker yang akan disasar
- 2) Dilakukan uji in-vitro dengan *cell line* jenis kanker yang akan disasar, sambil menentukan dosimetri yang efektif
- 3) Dilakukan uji hewan coba model untuk menetapkan efikasi, keamanan, dan dosimetri
- 4) Dihitung konversi dosimetri pada manusia
- 5) Disain alat yang sesuai dosimetri yang tepat
- 6) Uji klinik fase 1
- 7) Uji klinik fase 2
- 8) Uji klinik fase 3

Di samping penelitian itu bersifat “*fragmented*” (tidak mengalir pada jenis kanker tertentu), tentu secara metodologis harus direview oleh para ahli dibidangnya. Uji pada hewan, juga menunjukkan penurunan volume tumor; namun jumlah sampel mencit yang digunakan belum memenuhi standar uji hewan coba. Dari hasil penelitian in-vitro dan uji hewan, tim review berpandangan masih perlu dilakukan uji hewan dengan parameter *outcome* yang jelas, misalnya: volume tumor, penurunan petanda tumor di darah, dan sebagainya, dan juga jumlah sampel hewan coba sesuai standar. Kemudian dari sisi keamanan harus dilihat secara menyeluruh, misalnya tanda-tanda vital, fungsi hepar, fungsi ginjal, dan sebagainya. Uji hewan harus mampu menjawab apakah ECCT bisa efektif untuk mengobati kanker (dengan *outcome* yang lengkap) dan juga keamanan penggunaan alat ECCT (faal tubuh, fungsi ginjal, fungsi hepar, efek teratogenesis, efek terhadap sumsum tulang, dll).

b. Penelitian ECCT In-vivo (Manusia)

Dari 13 hasil penelitian ECCT, terdapat dua penelitian uji in-vivo pada manusia, namun *belum bisa dikategorikan sebagai uji klinik untuk menilai efikasi dan keamanan alat ECCT*. Ringkasan penelitian adalah sebagaimana pada Tabel 4.

Tabel-4

Rangkuman penelitian In-Vivo ECCT

No.	Judul	Lembaga Riset	Tujuan	Jenis	Metoda	Kesimpulan	Komentar
1	Efektivitas penggunaan electro capacitive cancer treatment (ECCT) dalam terapi kanker payudara	MIPA, UI	Mengetahui efektivitas ECCT dlm proses terapi kanker	Uji In-Vivo pada manusia (non-uji klinik)	Studi kasus (longitudinal) (25 pasien). Masing-masing kelompok 5 pasien (ada 5 kelompok)	Terapi ECCT sangat efektif untuk menghambat pembelahan sel kanker yg terletak lateral superior	Secara metodologi penelitian klinik seperti ini perlu kaidah GCP, persetujuan etik, dan dikerjakan oleh klinisi
2	Efektifitas electro capacitive cancer treatment (ECCT) untuk kanker otak	MIPA, UI	Mempelajari prinsip kerja ECCT pada kanker otak	Uji In-Vivo pada manusia (non-uji klinik)	Studi kasus	Intensitas medan listrik terdistribusi secara normal, studi kasus menunjukkan pengecilan tumor otak (dengan ECVT)	Secara metodologi penelitian klinik seperti ini perlu kaidah GCP, persetujuan etik, dan dikerjakan oleh klinisi

Ringkasan penelitian In-Vivo sebagaimana Tabel 4, menunjukkan bahwa penelitian yang dilakukan adalah penelitian klinik (in-vivo pada manusia), namun **belum bisa dikatakan sebagai uji klinik yang benar sesuai standar cara uji klinik yang baik**. Penelitian no.1) mencoba melihat efektivitas ECCT pada kanker payudara menurut posisi anatomis. Namun, *follow-up* (evaluasi) dilakukan dengan ECVT (bukan dengan alat diagnosis standar ilmu kedokteran). Penelitian no.2) adalah dengan desain *pre-post design* dengan satu kasus, tentunya juga sulit untuk diambil kesimpulan. Tim review juga tidak tahu persis apakah diagnosisnya benar-benar kanker otak atau bukan. Kemudian *follow-up* juga hanya dilakukan dengan ECVT.

Dalam perspektif etika penelitian kesehatan, kedua penelitian tersebut juga tidak jelas apakah telah memperoleh *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan atau tidak. Kalau melihat buku laporannya tampaknya tidak mengajukan persetujuan etik kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan. Kalau ini benar, maka di sini juga telah terjadi pelanggaran etika penelitian kesehatan.

Kesimpulan uji In-vivo alat ECCT pada manusia (1) Uji klinik tidak sesuai dengan kaidah Cara Uji Klinik yang Baik (GCP), (2) tidak sesuai dengan kaidah etika penelitian kesehatan, (3) tidak didampingi klinisi yang ahli dalam bidangnya, (4) kesimpulan yang diambil tidak bisa membuktikan efikasi alat ECCT sebagai terapi kanker dibandingkan dengan terapi standar medis.

4.3. Penelitian Terapi Listrik di Luar Negeri

Modalitas terapi ECCT di dunia ilmiah internasional disebut dengan *Tumor Treating Field (TTF)*. Perusahaan Novocure, yang berbasis di Israel, telah mengembangkan TTF untuk terapi kanker. Bahkan, NOVO-TTF-100 yang diindikasikan untuk terapi Glioblastoma Multiforme (GBM), telah disetujui ijin edarnya oleh FDA, sebagai terapi alternatif untuk *Reccurent Glioblastoma*. Tabel 6 menunjukkan beberapa publikasi terkait TTF yang Tim review unduh dari PubMed Central.

Tabel-5

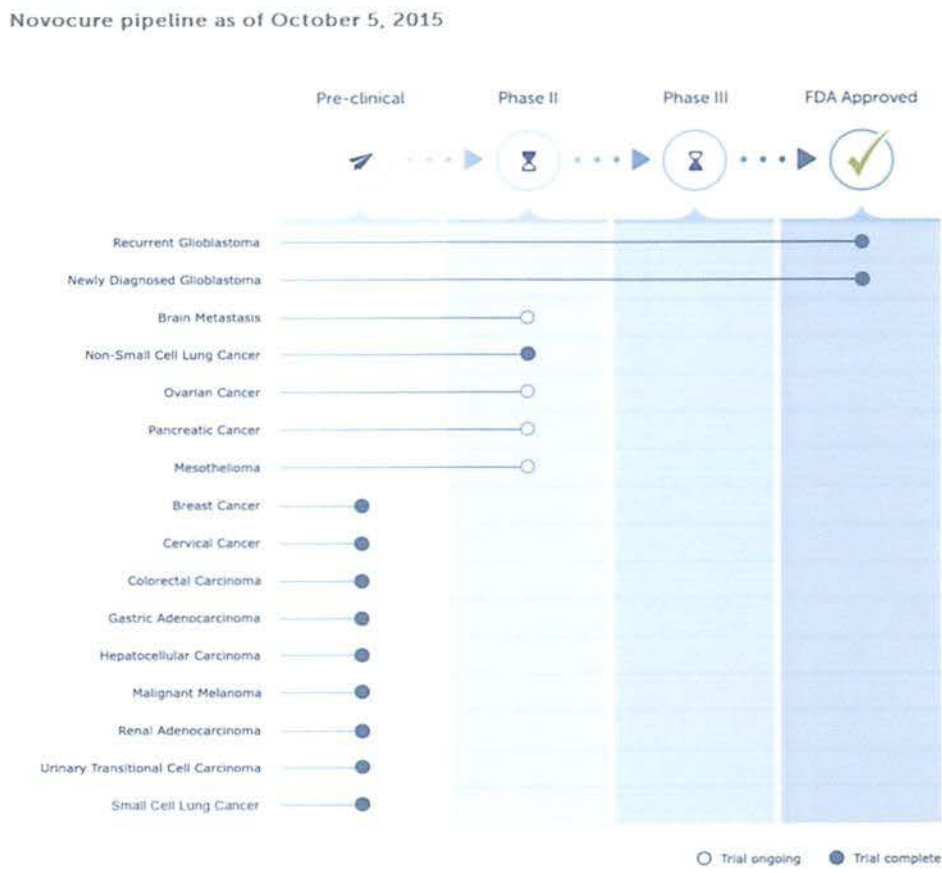
Rangkuman publikasi TTF di PubMed

No.	Judul	Lembaga Riset	Author	Majalah	Ringkasan Hasil
1	Alternating electric fields (TTFs) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs		Eilon D. Kirson, et.al	Clin Exp Metastasis	TTFs treated rabbits survived longer than sham control animals. This extension in survival was found to be due to an inhibition of metastatic spread, seeding or growth in the lungs of TTFs treated rabbits compared to controls
2	Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy	Novocure	Angela M. Davies, Uri Weinberg, and Yoram Palti	Annals of the New York Academy of Sciences	Potensi Tumor treating fields mempunyai potensi sebagai anti-mitotic treatment untuk kanker, khususnya glioblastoma, solid tumor brain metastases, nonsmall cell lung cancer, and ovarian and pancreatic cancers.
3	Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields	Novocure	Aaron Michael Rulseh, et al	World Journal of Surgical Oncology	Terapi dengan TTF kepada 20 kasus Glioblastoma memperpanjang survival penderita
4	Noninvasive Application of Alternating Electric Fields in Glioblastoma: A Fourth Cancer Treatment Modality		Philip H. Gutin and Eric T. Wong	Am.Society of Clinical Oncology	Tumor treating fields (TTF) therapy mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai terapi kanker, sebagai alternatif dari yang sudah ada yakni bedah, kemoterapi dan radiasi. Persetujuan FDA terhadap NOVO TTF-100 untuk Glioblastoma menunjukkan potensi TTF untuk terapi kanker lainnya. Perlu penelitian mendalam untuk dielaborasi lebih jauh
5	Tumor treating fields: concept, evidence and future	NIH	Miklos Pless & Uri Weinberg	Expert Opinion	Potensi TTF sebagai modalitas anti-mitotic untuk terapi kanker
6	TTF alone and in combination with chemotherapeutic agents effectively reduce the viability of MDR cell sub-lines that over-express ABC transporters	Novocure	Rosa S Schneiderman†1, Esther Shmueli1, Eilon D Kirson1 and Yoram Palti	BMC Cancer	TTFs caused a similar reduction in the number of viable cells of wild type and MDR cells. Treatments by TTFs/drug combinations resulted in a similar increased reduction in cell survival of wild type and MDR cells. TTFs had no effect on intracellular doxorubicin accumulation in both wild type and MDR cells.
7	Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFs)	Novocure	Eilon D Kirson	BMC Medical Physics	These results indicate that combining chemotherapeutic cancer treatment with TTFs may increase chemotherapeutic efficacy and sensitivity without increasing treatment related toxicity.
8	A Pilot Study with Very Low-	Novocure	Marc Salzberg Eilon	Onkologie	Although the number of patients in this study is small,

	Intensity, Intermediate-Frequency Electric Fields in Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors		Kirsonb Yoram Pallib, c Christoph Rochlitz		the lack of therapy toxicity and the efficacy observed in data gathered to date indicate the potential of TTFs as a new treatment modality for solid tumors, definitely warranting further investigation
9	A prospective, randomized, open-label, phase III clinical trial of NovoTTF-100A versus best standard of care chemotherapy in patients with recurrent glioblastoma	Novocure	Stupp, et.al	J Clin Oncol	TTF had minimal toxicity, long-term treatment proved feasible. TTF as a single modality showed a higher response rate and longer time to treatment failure compared to best available chemotherapy. Overall survival also favored TTF, but did not reach statistical significance. In view of the above, TTF should be considered a valid novel treatment modality

Dari Tabel 5, tampak bahwa TTF yang dikembangkan oleh perusahaan Novocure, dimana di PT Edwar Technology namanya ECCT, **sedang dalam proses pengembangan untuk modalitas terapi kanker**. Perbedaan TTF dengan ECCT adalah bahwa ECCT lebih kepada menggunakan medan listrik statis (*capacitance*), karena elektroda tidak menyentuh kulit. Sementara TTF, cara penggunaannya hampir sama dengan ECCT, namun elektrodanya menyentuh kulit, sehingga di tubuh manusia terdapat aliran arus listrik (*impedans*), di samping tentunya juga terdapat medan listrik (listrik statis) (*capacitance*) seperti ECCT.

Novocure, sebagai pengembang terapi kanker dengan medan listrik (TTF) telah mengembangkan roadmap uji klinik per jenis kanker (lihat Gambar-6). Alat ECCT Edwar Technology seharusnya juga dikembangkan mengikuti alur sebagaimana yang telah dikembangkan oleh Novocure. Jadi **harus dikembangkan satu persatu per jenis kanker**, karena masing-masing jenis kanker mempunyai karakteristik yang berbeda, terkait dengan voltage, frekuensi, dan lama paparan, untuk menghasilkan terapi yang efektif.



Gambar-6
Roadmap Pengembangan TTF sebagai Terapi Kanker oleh Perusahaan Novocure

BAB V

ANALISIS PENELITIAN EDWAR TECHNOLOGY TECHNOLOGY DIBANDINGKAN DENGAN STANDAR PENGEMBANGAN ALAT KESEHATAN NORMATIF

5.1. Aspek Substansi Penelitian

Sebagaimana telah diuraikan di Bab II bahwa pengembangan alat kesehatan baik untuk diagnosis maupun untuk terapi haruslah runut (*sekuens*) dari desain alat, pembuatan prototipe, uji hewan (kalau perlu), baru kemudian uji klinik pada manusia. Pada alat diagnostik cukup satu kali uji, yang disebut dengan **Uji Diagnostik** dibandingkan dengan alat standar, dan diverifikasi dengan diagnosis baku emas. Dalam hal kanker harus dibuktikan dengan pemeriksaan Patologi Anatomi.

Sementara untuk alat kesehatan Klas III, apalagi ECCT yang diklaim dapat mengobati kanker, tentunya harus mempunyai bukti-bukti yang kuat terkait mekanisme kerja, aspek manfaat, dan keamanannya, sebelum dilakukan uji klinik pada manusia. Uji klinik pada manusia pun, harus mengikuti tahapan yang benar, yakni Uji Klinik Fase 1, Fase 2, dan Fase 3, sebelum dimintakan ijin edar kepada lembaga berwenang (untuk Indonesia oleh Ditjen Binfar Alkes).

Apa yang dilakukan di Klinik Riset Kanker Edwar adalah **melakukan penelitian secara simultan (paralel) mulai dari penelitian in-vitro, uji hewan coba, sampai dengan penelitian klinis**. Penelitian pengembangan alat kesehatan seharusnya dikerjakan **secara runut dari in vitro, uji hewan, baru akhirnya uji manusia**. Uji manusia di Edwar dikerjakan pada subyek penelitian pasien-pasien di Klinik Riset Kanker Edwar, yang diklaim sebagai penelitian berbasis pelayanan. Dalam pengembangan obat modern dan juga alat kesehatan, sebenarnya tidak dikenal istilah penelitian berbasis pelayanan. Karena, modalitas yang dikembangkan bersifat baru (*new invention*), maka harus diteliti secara runut sesuai dengan jalur yang benar.

Melayani pasien dengan modalitas yang belum terbukti secara klinis (meskipun diklaim sebagai klinik riset kanker), apalagi dipimpin oleh tenaga yang bukan medis (dokter), tentunya melanggar etika, atau bahkan melanggar Undang-Undang No. 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.

Melihat fakta-fakta di atas, proses penelitian kanker di Edwar Technology harus ditata ulang disesuaikan dengan tahapan pengembangan alat kesehatan yang benar, sesuai dengan kaidah ilmu kedokteran dan prinsip-prinsip cara uji klinik yang baik untuk alat kesehatan.

Melihat fakta bahwa ECVT sudah banyak diteliti di Edwar Technology dan diklaim mampu mendeteksi masa (tumor) dalam tubuh dan juga mampu mendeteksi apakah tumor ganas atau jinak, maka bisa dipertimbangkan alat ECVT bisa dilakukan uji diagnostik pada subyek manusia. Dalam uji diagnostik ini tentunya **harus berkolaborasi dengan ahli di bidangnya (ahli radiologi)**.

Selanjutnya, melihat fakta bahwa penelitian ECCT di Pra-Klinik belum menunjukkan bukti-bukti yang kokoh terkait efektivitasnya mengobati kanker (hasil uji hewan belum kokoh) dan juga penelitian klinik juga belum menggunakan metoda dan disain *Randomized Controlled Trial*, maka untuk alat ECCT ada baiknya diuji dulu pada hewan coba dengan parameter manfaat dan keamanan secara lengkap, sesuai dengan uji hewan coba yang benar.

Setelah uji hewan coba menghasilkan bukti-bukti yang kokoh, maka baru dapat diujicobakan pada subyek manusia melalui tahapan uji klinik fase 1, fase 2, dan fase 3. Untuk uji klinik ECCT tentunya harus berkolaborasi dengan klinisi di bidangnya sesuai dengan jenis kanker yang dituju.

5.2. Aspek Etika Penelitian Kesehatan

Sebagaimana diketahui bahwa penelitian dengan menggunakan subyek manusia, apalagi untuk tujuan diagnosis dan terapi, harus memenuhi standar etika penelitian kesehatan, sebagaimana dituangkan dalam *ethic of conduct* tentang penelitian kesehatan. Etik penelitian kesehatan berevolusi, sebagai berikut:

- a) 1946 Nuremberg Code
- b) 1948 Declaration of Human Rights
- c) 1964 Declaration of Helsinki (amendment 2000, Edinburgh)
- d) 1966 Beecher Report
- e) 1979 Belmont Report (USA)
- f) 1982 International Guidelines, Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)
- g) 1991 International Guidelines for Ethical Review of epidemiological Studies, CIOMS

Kode etik penelitian kesehatan ini menjadi pedoman bagi pelaksanaan penelitian kesehatan yang menggunakan subyek manusia. Pada dasarnya terdapat empat prinsip dalam etika penelitian kesehatan, yakni (1) *no malificent* (tidak membahayakan subyek penelitian), (2) *beneficence* (mengandung nilai manfaat untuk subyek maupun untuk umat manusia), (3) *justice* (harus ada keadilan terhadap subyek penelitian), dan (4) *autonomy* (subyek penelitian harus bebas memilih apakah mau ikut dalam penelitian atau tidak. Keempat prinsip tersebut menjadi prinsip utama dalam penelitian kesehatan.

Keempat prinsip tersebut dijabarkan pada *ethic of conduct* penelitian dengan subyek manusia, misalnya **Nuremberg Code** dengan poin-poin sebagai berikut:

- a) Persetujuan sukarela dari subyek manusia sangat penting dengan pemahaman risiko dan manfaat
- b) Meminimalkan risiko dan bahaya
- c) Penelitian harus memiliki rasio risiko dan manfaat yang menguntungkan
- d) Penelitian harus berkualitas dan menggunakan desain penelitian yang tepat
- e) Subyek penelitian harus mempunyai kemampuan legal dalam membuat keputusan
- f) Perlu penjelasan jenis, lama dan tujuan penelitian
- g) Kebebasan untuk mengundurkan diri setiap waktu

Kemudian sesuai dengan **Declaration of Helsinki** prinsip-prinsip tersebut lebih dipertegas untuk memberikan pedoman bagi para dokter dalam melakukan penelitian kesehatan, yakni:

- a) Petunjuk pada dokter dan peneliti lain dalam riset medik menggunakan subyek manusia, termasuk bahan dan data manusia
- b) Meningkatkan dan menjamin keamanan kesehatan subyek dan hak subyek

- c) Kesejahteraan subyek harus diutamakan daripada minat terhadap ilmu dan masyarakat
- d) Hasil penelitian memberikan keuntungan bagi masyarakat
- e) Permintaan izin dapat diwakili oleh wakil yang legal
- f) Penggunaan placebo atau tidak ada pengobatan diberikan hanya bila tidak ada cara yang sudah baku

Melihat fakta-fakta penelitian yang dilakukan oleh Edwar Technology baik oleh Edwar technology sendiri maupun oleh kolaboratornya yang melibatkan pelbagai perguruan tinggi (khususnya Fakultas MIPA), menunjukkan bahwa penelitian-penelitian yang dilakukan tidak patuh pada kaidah-kaidah etika penelitian kesehatan. Setidaknya terdapat dua isu yang tidak memenuhi kaidah etika penelitian kesehatan. **Pertama**, Klinik Riset Kanker dengan menerima pasien, kemudian pasien diminta menandatangani semacam *informed consent*, yang tidak mengarah pada satu protokol penelitian yang sudah dibuat sebelumnya, sesungguhnya tidak sesuai dengan kaidah etika penelitian kesehatan yang benar. **Kedua**, penggunaan subyek pasien di Klinik Riset Kanker Edwar, untuk penelitian klinis, yang tanpa menggunakan *ethical clearance*, juga bisa dianggap melanggar etika penelitian kesehatan.

Penelitian kesehatan yang dilakukan *tanpa ethical clearance*, apalagi untuk tujuan diagnosis dan terapi, bisa dikatakan tidak bisa diterima secara ilmiah, menurut kaidah penelitian kesehatan yang benar. Dengan demikian, bukti-bukti ilmiah yang diperolehpun boleh dikatakan tidak bisa diterima dalam dunia ilmiah ilmu kesehatan.

BAB VI PENATAAN ULANG PENELITIAN TEMUAN EDWAR TECHNOLOGY

Mencermati bahwa inovasi ilmuwan anak bangsa harus difasilitasi dan ditumbuhkembangkan dalam rangka kemajuan dan kemandirian bangsa, namun di sisi lain penelitian pengembangan alat diagnostik dan alat terapi harus memenuhi kaidah-kaidah ilmiah ilmu kedokteran serta kaidah-kaidah etika penelitian kesehatan, maka penelitian inovasi Edwar Technology *perlu ditata ulang* agar tidak salah arah dan hasilnya dapat diterima secara ilmiah oleh kalangan medis sebagai pengguna akhir alat ECVT dan ECCT.

6.1. Penelitian ECVT Sebagai Alat Diagnosis Kanker

Untuk membuktikan bahwa ECVT mampu mendeteksi masa (tumor) dalam tubuh dan juga mampu membedakan apakah tumor ganas atau jinak, maka perlu dilakukan uji diagnostik dengan metoda dan disain yang tepat, serta memenuhi kaidah etika penelitian kesehatan yang benar.

Apabila penelitian in-vitro dianggap sudah menghasilkan disain yang terbaik dalam konteks menghasilkan citra terbaik untuk tujuan dignosis maka alat ECVT *bisa langsung masuk dalam uji diagnostik yang benar*, sesuai standar cara uji klinik yang baik untuk alat kesehatan. Proposal penelitian yang telah dikembangkan bersama antara Badan Litbangkes dengan RS Kanker Darmais perlu dilihat kembali dan dijalankan dengan benar. Protokol penelitian yang telah dibuat adalah dengan membandingkan ECVT dengan alat standar (USG, CT Scan), kemudian keduanya diverifikasi dengan diagnosis baku emas, yakni pemeriksaan Patologi Anatomi perlu dijalankan kembali. Kalau hasil ECVT setidaknya sepadan, atau lebih baik dari USG dan CT Scan, maka alat ECVT tentunya bisa diterima oleh kalangan medis untuk pelayanan kesehatan kepada masyarakat.

6.2. Penelitian ECCT Sebagai Alat Terapi Kanker

Melihat fakta-fakta bahwa uji hewan coba belum menghasilkan bukti yang kokoh terkait efek ECCT pada pengobatan kanker dan juga bukti keamanannya belum dilihat secara komprehensif, maka ada baiknya alat ECCT dibuktikan dulu melalui hewan coba, untuk membuktikan efikasi dan tingkat keamanannya. Kalau uji pada hewan coba menghasilkan bukti ilmiah yang kuat terkait dengan manfaat dan keamanannya, maka *barulah didisain alat ECCT sesuai jenis kanker yang akan diobati*. Dengan kata lain, *alat ECCT harus diteliti dan dikembangkan per jenis kanker*. Kalau perlu nama alatnya juga diberi nama khusus menurut jenis kanker yang akan diobati.

Roadmap Penelitian yang dianjurkan untuk alat ECCT Edwar adalah sebagaimana Tabel-6.

Tabel-6
Roadmap Pengembangan Alat ECCT Warsito

Nama Alat	Indikasi	Disain Alat	Uji In-Vitro	Uji-Hewan	Uji Klinik		
					Fase-1	Fase-2	Fase-3
Edwar 01	Kanker Otak (Glioblastoma)	—————					—————>
Edwar 02	Kanker Paru	—————					—————>
Edwar 03	Kanker hepar	—————					—————>
Edwar 04	Kanker Prostat	—————					—————>
Edwar 05	Dst	—————					—————>

Penjelasan:

- a) Kanker otak (*Glioblastoma multiforme*), alatnya diberi nama **Edwar 01**. Alat Edwar 01 setelah melalui disain terbaik lalu diujikan pada hewan coba model (hewan coba yang dibuat menderita kanker otak). Kalau sudah mendapatkan bukti yang kuat tentang manfaat dan keamanannya, barulah masuk ke uji klinis yang baik dengan bekerjasama dengan para klinisi (misalnya dokter bedah syaraf). Uji klinik harus bertahap melalui tahapan uji fase 1, uji fase 2, dan uji fase 3.
- b) Kanker paru (Kanker paru jenis yang mana juga harus ditentukan), alatnya diberi nama **Edwar 02**. Alat Edwar 02, setelah melalui desain terbaik diujicobakan pada hewan coba model yang dibikin menderita kanker paru. Kalau sudah didapatkan bukti yang kuat tentang manfaat dan keamanannya, barulah masuk uji klinik. Kalau misalnya uji hewan coba pada kanker otak bisa dianggap sudah membuktikan manfaat dan keamanan terapi ECCT, maka bisa saja uji hewan coba untuk kanker payudara bisa dilewati. Isu demikian tergantung kepada penilaian Komite Etik Penelitian Kesehatan. Juga apakah setelah uji fase 1, pada Edwar 01 untuk kanker otak, sudah bisa dianggap cukup bukti terkait keamanannya, maka bisa saja langsung masuk pada uji klinik fase 2, dan akhirnya uji klinik fase 3.
- c) Kanker hepar (*hepatoma*). Alatnya diberi nama **Edwar 03**. Alat ini juga melalui uji klinik bertahap sebagaimana Edwar 01 dan Edwar 02.
- d) Kanker Prostat. Alatnya diberi nama **Edwar 04**.
- e) Dan seterusnya

Dengan melakukan **penelitian dan pengembangan per jenis kanker**, maka akan mudah dalam melakukan tahapan uji klinis yang benar sesuai dengan kaidah penelitian pengembangan alat yang benar dan kaidah etika penelitian kesehatan yang benar. Ini juga untuk memudahkan dalam mencari partner para klinisi. Misalnya, untuk kanker paru, klinisinya adalah ahli paru (*pulmonolog*), untuk kanker prostat, klinisinya adalah ahli bedah urologi (*urolog*), dan seterusnya. Di samping itu, pihak PT Edwar juga dapat

mematenkan setiap jenis alat terapi kanker tersebut, mulai dari Edwar 01 sampai dengan Edwar XX.

BAB VII KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

Dari apa yang telah diuraikan menyangkut kaidah-kaidah pengembangan alat kesehatan yang baik sesuai dengan kaidah ilmu kedokteran dan etika penelitian kesehatan, kemudian dikaitkan dengan fakta-fakta kegiatan riset Klinik Riset Kanker Edwar beserta hasil-hasil penelitiannya, maka dapat disimpulkan dan direkomendasikan sebagai berikut:

A. Kesimpulan

1. Klinik Riset Kanker Edwar melakukan penelitian pengembangan alat kesehatan (ECVT dan ECCT) secara simultan (Pra-klinik dan Klinik) yang tidak sesuai dengan tahapan penelitian pengembangan alat kesehatan yang benar
2. Klinik Riset Kanker Edwar telah melakukan penelitian klinik yang tidak dikerjakan di fasilitas pelayanan kesehatan (klinik kesehatan atau rumah sakit) dan pelakunya bukan oleh klinisi di bidangnya adalah tidak sesuai dengan kaidah penelitian klinik yang benar
3. Penelitian dengan subyek manusia (penelitian klinik) yang tidak menggunakan persetujuan etik (*ethical clearance*) adalah tidak sesuai dengan kaidah penelitian kesehatan yang benar
4. Di Edwar Technology pengembang alat, produsen alat, dan pengguna alat, ada pada *single agency*, yakni Edwar Technology. Ini tidak lazim dalam pengembangan alat kesehatan medis.
5. Secara umum proses penelitian pengembangan alat kesehatan ECVT dan ECCT pada Edwar Technology adalah tidak sesuai dengan tahapan pengembangan alat kesehatan yang benar sesuai kaidah pengembangan alat kesehatan.

B. Rekomendasi

1. Penelitian ECCT dilanjutkan sesuai dengan kaidah pengembangan alkes yang benar, dikembangkan melalui *pipeline* pengembangan alat ECCT per jenis kanker, mulai dari Pra-Klinik sd Klinik sesuai dengan kaidah Cara Uji Klinik yang Baik (GCP), dengan difasilitasi dan disupervisi oleh Kemenristekdikti dan Kemenkes.
2. Paralel dengan pipeline sesuai poin (1) dilakukan juga penelitian yang bertujuan:
 - a) Penelitian untuk membuktikan efektivitas dan keamanan (*safety*) alat ECCT untuk pasien kanker payudara yang gagal terapi standar
 - b) Test diagnostik (uji diagnostik) alat ECVT
 - c) Menilai para pasien yang selama ini telah menggunakan alat ECCT
3. Penelitian pada poin (2) akan dilaksanakan difasyankes (RS pendidikan) yang ditunjuk oleh Kementerian Kesehatan dan atau Kemenristekdikti

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel Aleem (2009). Design, Execution and Management of Medical Device Clinical Trials. John Wiley. New Jersey
- Davies, A.M., Weinberg, and Yoram Palti (2012). Tumor Treating Fields, a new frontiers in cancer therapy. Annals of the New York Academy of Sciences
- Edwar Technology (2015). Kumpulan hasil penelitian dan publikasi Edwar Technology di bidang fisika medik
- Eilon, M.S. (2008). A pilot study with very low- intensity, intermediate-frequency electric fields in patients with locally advanced and / or metastatic solid tumor.
- Gultin, P.H & Wong, E.T. (2012). Noninvasive application of alternating electric fields in glioblastoma; a fourth cancer treatment modality.
- Isa CT Santos. Product development methodologies: the case of medical devices. Institute for Technology Assessment and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School
- Ivan L. Cameron, Nicholas J. Short, Marko S. Markov. SAFE ALTERNATIVE CANCER THERAPY USING ELECTROMAGNETIC FIELDS
- Kemenkes RI (2005). Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (GCP) untuk Alat Kesehatan
- Kirson, E.D (2008). Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TT Fields). (BMC Medical Physics).
- Kirson, E.D et.al. (2009). Alternating electric fields (TT Fields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs. Clin Exp Metastasis.
- Lihat Gad, S.C. (2008). Preclinical Development Handbook. Wiley. North Carolina, USA
- Ogrodnik, P (2013). Medical Device Design, Innovation from concept to market. Elsevier. Oxford.
- Pless, M & Weinberg, U (2011) Tumor treating fields: concept, evidence and future (expert opinion)
- Rulseh, A.M et.al (2012). Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor treating fields. World Journal Surgical Oncology
- Schneiderman, R. Et.al. (2010) TTF alone and in combination with chemotherapeutic agents effectively reduce the viability of MDR cell sub-lines that over-express ABC transporters. BMC Centers
- Stupp, et.al. (2012) A prospective, randomized, open-label, phase III clinical trial of Novo TTF-100 A versus best standard of care chemotherapy in patients with recurrent glioblastoma. J Clin.Oncology.
- ISO 14155: 2011 (E), Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
- Association of Chartered Physiotherapists in Oncology and Palliative Care: Review of Electrotherapy

- PerMenkes No. 1190/Menkes/Per/VIII/2010 tentang Izin Edar Alat Kesehatan dan Perbekalan Kesehatan Rumah Tangga
- Situs Web Ctech Lab Center for Medical Physics and Cancer Research
- ECVT and ECCT by numbers oleh PT Edwar
- ISO 14971 Second edition 2007-03-01, Medical devices – Application of risk management to medical devices

