

Laporan kasus berbasis bukti

Efektifitas Pemberian *Calcium Channel Blocker* pada Perdarahan Subaraknoid Akibat Trauma Kepala

Irawan Mangunatmadja, Anton Dharma Saputra

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Efektifitas pemberian *calcium channel blocker* (CCB) pada pasien trauma kepala dengan perdarahan subaraknoid masih kontroversial.

Tujuan. Melakukan telaah kritis untuk melihat efektifitas CCB pada perdarahan subaraknoid.

Metode. Pencarian artikel dilakukan secara daring menggunakan instrumen kata kunci yang sesuai melalui basis data *New England journal of medicine* (NEJM), *Pubmed* dan *Cochrane* pada bulan Mei-Juli 2019.

Hasil. Didapatkan 2 artikel berupa studi meta-analisis dan laporan kasus. Hasil analisis sub-kelompok tSAH pada meta-analisis, tingkat kematian 23% pada kelompok uji dan 32% pada kelompok plasebo, tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Hasil studi kasus serial pemberian nimodipine oral pada pasien anak dengan perdarahan subaraknoid tidak mengurangi kejadian vasospasme serebral, ataupun infark.

Kesimpulan. Penggunaan nimodipin pada kasus perdarahan subaraknoid akibat trauma kepala masih dapat dipertimbangkan. **Sari Pediatri** 2020;22(4):243-51

Kata kunci: nimodipine, perdarahan subaraknoid, CCB, calcium channel blocker

Evidence base case report

Efectivity of Calcium Channel Blocker of Subarachnoid Haemorrhage in Traumatic Brain Injury

Irawan Mangunatmadja, Anton Dharma Saputra

Background. The effectiveness of calcium channel blockers (CCB) administration in head trauma patients with subarachnoid hemorrhage remains controversial.

Objective. To conduct a critical study to observe the effectiveness of CCB in subarachnoid hemorrhage.

Methods. Searching for articles was done online using appropriate keywords through the New England Journal of Medicine (NEJM), Pubmed and Cochrane databases in May-July 2019.

Results. Two articles were obtained in the form of meta-analysis studies and case reports. Results of the tSAH subgroup analysis in the meta-analysis, the mortality rate was 23% in the test group and 32% in the placebo group, but this difference was not statistically significant. The results of serial case study of oral administration of nimodipine in pediatric patients with subarachnoid hemorrhage did not reduce the incidence of cerebral vasospasm, or infarction, Conclusions.

Conclusion. The administration of nimodipine in cases of subarachnoid hemorrhage due to head trauma can still be considered. **Sari Pediatri** 2020;22(4):243-51

Keyword: nimodipine, subarachnoid haemorrhage, CCB, calcium channel blocker

Trauma kepala merupakan masalah di seluruh dunia dan menjadi penyebab dari sebagian besar kematian dan disabilitas.¹⁻³ Pada trauma kepala, terjadi cedera otak sekunder. Mekanisme yang terjadi adalah iskemik sekunder akibat vasospasme, oklusi fokal mikrovaskuler, dan kerusakan pembuluh darah itu sendiri. Iskemik sekunder menyebabkan kematian sel-sel neuron, edema otak dan peningkatan tekanan intrakranial sehingga memperburuk cedera otak.¹ Pada pasien dengan perdarahan subaraknoid akibat aneurisma, *calcium channel blocker* (CCB) telah terbukti efektif untuk mencegah komplikasi iskemik sekunder karena dianggap memiliki sifat neuroprotektor.¹⁻³

Penelitian uji acak terkendali *Head Injury Trial* (HIT) yang menilai efek kegunaan nimodipine pada kasus trauma kepala menunjukkan bahwa tidak ada penurunan angka kematian maupun disabilitas dari penggunaan nimodipine. Akan tetapi, dari penilaian subgrup analisis pada pasien dengan perdarahan subaraknoid pascatrauma, didapatkan efek positif dari penggunaan nimodipine.¹ Akan tetapi, meta-analisis dari Mervyn D, dkk (2006) yang dipublikasikan *the Lancet*, memberikan hasil yang berbeda, yakni tidak didapatkan efek positif dari pemberian nimodipine pada kasus trauma kepala.²

Sampai saat ini CCB sendiri masih digunakan pada pasien kasus perdarahan subaraknoid akibat trauma kepala di Departemen Bedah Saraf RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM), walaupun bukti yang ada masih kontroversial.²⁻³ Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas pemberian CCB pada kasus perdarahan subaraknoid pada anak akibat trauma kepala.

Ilustrasi kasus

Seorang anak lelaki 5 tahun dibawa ke RSCM pada tanggal 7 Februari 2019. Pasien ditemukan dalam keadaan tidak sadar oleh pengasuh pasien. Pasien diduga terjatuh saat mencoba memanjat lemari. Saat

ditemukan, pasien sempat kejang kurang dari 5 menit. Pada saat datang di IGD RSCM, *Glasgow Coma Scale* (GCS) pasien adalah 5 (E1M3V1) dan pasien mengalami kejang umum. Tekanan darah 145/70 mmHg (P99+5), frekuensi nadi 135 kali/menit, laju pernafasan 30 kali/menit. *Doll's eye movement* masih baik. Kedua pupil mengalami dilatasi dengan refleks cahaya yang berkurang. Kedua ekstremitas spastik dengan peningkatan refleks tendon. Hasil CT-scan kepala tanpa kontras ditemukan perdarahan luas subdural pada regio frontotemporoparietal kanan. Pasien kemudian dilakukan kraniotomi evakuasi hematoma dan dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU). Hari ke-9 perawatan, dilakukan CT-scan kepala ulang didapatkan area hipodens dengan dugaan edema serebri dengan diagnosis banding infark serebri dan perdarahan subaraknoid pada regio temporal. Pada hari ke-12 dilakukan CT-angiografi dan didapatkan area hipoperfusi pada serebri kanan akibat penyempitan pembuluh darah dengan diagnosa banding tromboemboli. Selama pasien perawatan di PICU, disarankan untuk pemberian CCB (*nimodipine*) dari Departemen Bedah Saraf, karena masih kontroversial tidak diberikan. Setelah pasien di rawat selama lebih dari 2 bulan, akhirnya pasien meninggal dunia.

Pertanyaan klinis

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, muncul pertanyaan klinis sebagai berikut: apakah pemberian *calcium channel blocker* dapat mengurangi angka kematian ataupun disabilitas pada pasien dengan perdarahan subaraknoid pascatrauma (tSAH).

Metode penelusuran literatur

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka secara daring menggunakan instrumen pencari, *New England journal*

Tabel 1. PICO

Populasi (P)	Intervensi (I)	Pembandingan (C)	Hasil (O)
Kasus perdarahan subaraknoid pascatrauma	Pemberian nimodipine	Pemberian plasebo	Penurunan angka kematian atau disabilitas

of medicine (NEJM), *Pubmed* dan *Cochrane* pada bulan Mei-Juli 2019. Kata kunci yang digunakan adalah “*calcium channel blocker*”, “*nimodipine*”, “*traumatic brain injury*”, dan “*subarachnoid haemorrhage*” (Tabel 2). Setelah artikel didapatkan, dilakukan seleksi dengan kriteria inklusi, yaitu bahasa pengantar adalah bahasa Inggris, publikasi dalam rentang waktu sepuluh tahun terakhir, serta penelitian pada manusia. Kriteria eksklusi meliputi studi berupa telaah artikel, artikel ganda, tanpa *full text*, dan protokol (Gambar 1). Setelah melalui proses seleksi, dua buah artikel tersedia dan ditelaah dengan memperhatikan validitas, kepentingan, dan penerapan pada pasien (Tabel 3). *Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford for evidence-based medicine*.

Hasil penelusuran literatur

Dua buah artikel yang relevan terhadap pertanyaan klinis ditemukan setelah penelusuran literatur.

Telaah sistematis dan meta-analisis (2013):³ *A meta-analysis of treating acute traumatic brain injury with calcium channel blockers (level of evidence 1a)* oleh Xu dkk. Cakupan studi telaah sistematis terhadap sembilan studi yang dipublikasi pada tahun 1946-2013 yang bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian CCB pada pasien dengan trauma kepala, dengan keluaran yang dinilai adalah mortalitas dan fungsi neurologi. Dari 9 uji klinis acak dengan total 2192 peserta yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam meta-analisis, dua uji klinis menggunakan CCB nicardipine,^{4,5} dan tujuh uji klinis lainnya menggunakan CCB nimodipine.⁶⁻¹³

Efek CCB terhadap mortalitas dievaluasi antar kelompok, terdapat sebanyak lima RCT yang menyediakan data untuk hasil ini. Pada kelompok yang mendapat nimodipine didapatkan angka kematian/mortalitas sebesar 23% (150 dari 641), lebih rendah daripada kelompok plasebo 25% (164 dari 650). Akan tetapi, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik ($n=1337$, 5 RCT, RR 0,93 CI 0,77-1,12). Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam tingkat mortalitas antara nicardipine ($n=46$,

2 RCT, RR 1,00 CI 0,28-3,63) ataupun nimodipine ($n=1291$, 3 RCT, RR 0,93 CI 0,76-1,12).³

Dalam analisis sub-kelompok tSAH, hanya ada dua studi yang menggunakan nimodipine yang berakibat pada kematian. Tingkat kematian pada kelompok uji lebih rendah daripada kelompok kontrol, dengan 23% pada kelompok uji dan 32% pada kelompok plasebo, tetapi perbedaan ini tidak signifikan secara statistik ($n=389$, 2 RCT, RR 0,73 CI 0,53-1,02).³

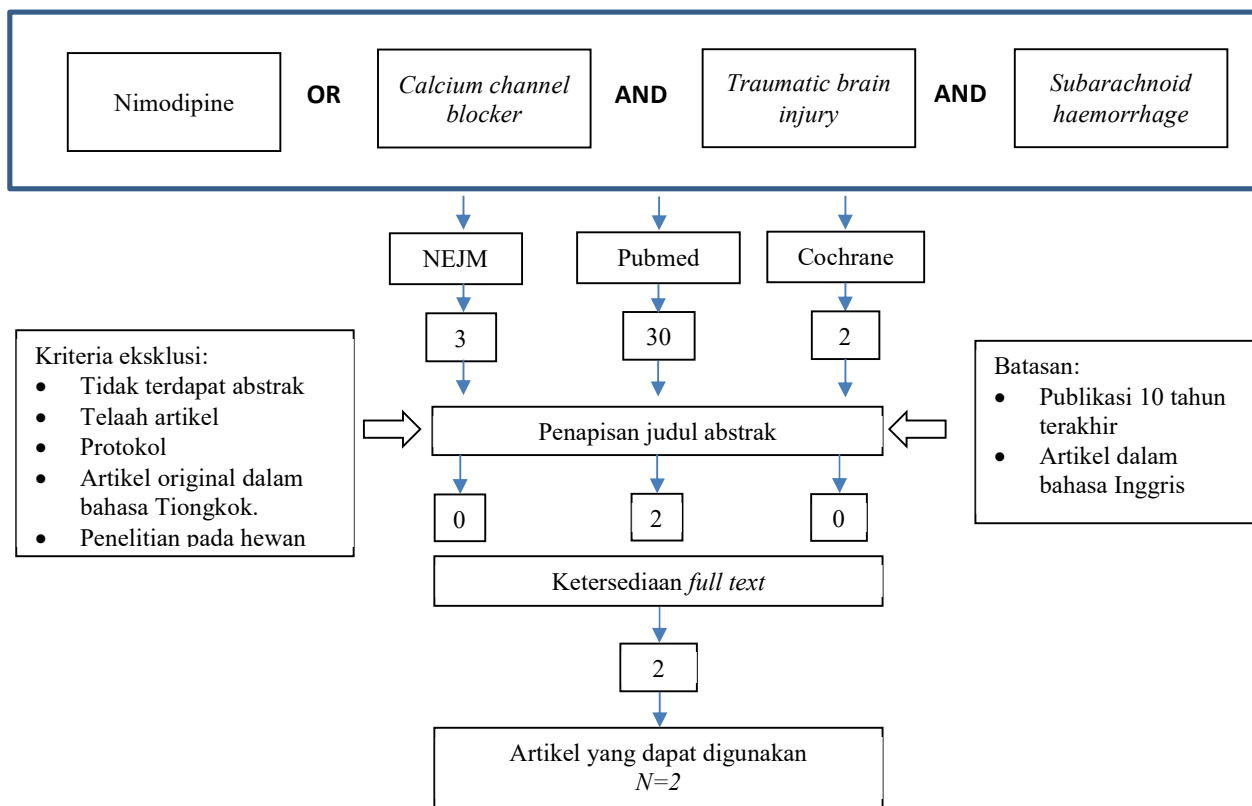
Delapan studi memberikan hasil yang tidak diinginkan (kematian, status vegetative, atau disabilitas berat). Pada kelompok pengobatan, terdapat lebih sedikit hasil yang tidak diinginkan dengan tingkat 39% berbanding 41%. Namun, perbedaan ini tidak signifikan secara statistik ($n=2101$, 8 RCT, RR 0,90 CI 0,76-1,08).³

Tingkat hasil yang menguntungkan (pemulihan yang baik atau disabilitas sedang) juga menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok, dengan tingkat heterogenitas yang cukup besar ($I^2 = 52\%$; $n=1712$ RCT, RR 1,18 CI 0,72-1,95).³

Studi deskriptif serial kasus *Nimodipine for prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage in twelve children (level of evidence 4)* oleh Heffren dkk¹⁴ (2014), menilai efek pemberian nimodipine terhadap dua belas anak dengan perdarahan subaraknoid dalam mencegah terjadinya vasospasme serebral. Penelitian dilakukan melalui rekam medis pasien anak yang terbukti didiagnosis perdarahan subaraknoid pada tahun 2005-2013 pada satu pusat kesehatan di Amerika. Subjek awal penelitian, 16 pasien berusia 3,5 sampai 17,3 tahun, dengan rerata usia 11,8 tahun. Kriteria eksklusi adalah pasien neonatus dan wanita hamil. Dosis nimodipine oral yang diberikan 1mg/kg/4jam. Dalam penelitian 4 pasien dieksklusi karena pasien dipindahkan ke rumah sakit lain. Pada penelitian ini didapatkan 8 (67%) pasien mengalami vasospasme, lima di antaranya didapatkan vasospasme selama perawatan. Sementara sisanya 4 (33%) pasien mengalami infark selama perawatan. Dari penelitian ini disimpulkan pemberian nimodipine oral pada pasien anak dengan perdarahan subaraknoid tidak mengurangi kejadian vasospasme serebral, ataupun infark jika dibandingkan dengan literatur pada studi dewasa.

Tabel 2. Strategi pencarian yang dilakukan melalui Pubmed dan Cochrane

Portal pencarian	Kata kunci	Artikel yang didapat	Artikel yang digunakan
Pubmed	<i>(“nimodipine”[MeSH Terms] OR “nimodipine”[All Fields]) OR (“calcium channel blockers”[Pharmacological action] OR “calcium channel blockers”[MeSH Terms] OR (“calcium”[All Fields] AND “channel”[All Fields] AND “blockers”[All Fields]) OR “calcium channel blockers”[All Fields]) AND (“brain injuries, traumatic”[MeSH Terms] OR (“brain”[All Fields] AND “injuries”[All Fields] AND “traumatic”[All Fields]) OR “traumatic brain injuries”[All Fields] OR (“traumatic”[All Fields] AND “brain”[All Fields] AND “injury”[All Fields]) OR “traumatic brain injury”[All Fields]) AND (“subarachnoid haemorrhage”[All Fields] OR “subarachnoid hemorrhage”[MeSH Terms] OR (“subarachnoid”[All Fields] AND “hemorrhage”[All Fields]) OR “subarachnoid hemorrhage”[All Fields]) AND English[lang]</i>	26	2
Cochrane	<i>Nimodipine OR calcium channel blockers AND traumatic brain injury AND subarachnoid haemorrhage</i>	2	0



Gambar 1. Diagram alur pemilihan literatur

Tabel 3. Karakteristik setiap studi yang dianalisis

Studi	Durasi	Jml. pasien (pengobatan/ plasebo)	Diagnosis	Intervensi	Hasil
Compton 1990 (UK)	24 jam	20/11	Cedera kepala berat	Nicardipine vs plasebo. Dosis: awal 2.5mg/jam ditingkatkan menjadi 7.5mg/jam apabila setelah 4 jam tidak responsif – infus IV	GOS; <i>Doppler flow velocity</i> pada saat pemulihan dan 3 bulan.
HIT I 1990 (UK dan Finlandia)	1 minggu	176/175	Cedera kepala berat	Nimodipine vs plasebo. Dosis: awal 1mg menjadi 2mg/jam apabila tekanan darah tidak menurun – IV	GOS pada <i>follow-up</i> 6 bulan
HIT II 1994 (Eropa)	1 minggu	423/429	Cedera kepala berat	Nimodipine vs plasebo. Dosis: awal 1mg/jam menjadi 2mg/jam setelah 2 jam –IV	GOS pada 6 bulan
HIT II 1996 (Jerman)	3 minggu	63/60	Perdarahan subaraknoid traumatik	Nimodipine vs plasebo. Dosis: 2 mg/jam IV selama 7–10 hari dilanjutkan oral 360 mg/hari sampai hari ke-21	Skala rating disabilitas; Indeks Barthel; GOS; post-traumatik epilepsi pada <i>follow-up</i> 6 bulan
HIT IV 1999 (13 negara, internasional)	3 minggu	290/287	Perdarahan subaraknoid traumatik	Nimodipine vs plasebo	GOS pada 6 bulan
Sahuquillo 2000 (Spanyol)	1 minggu	11/11	Cedera kepala berat	Nicardipine vs plasebo. Dosis: 5mg/jam –IV	Kematian, kecacatan, GOS; <i>temporal evolution</i> dari <i>middle cerebral artery Doppler flow velocity</i> (DFV) pada <i>baseline</i> dan hari ke-1,3,5, dan 7
Feng 2000 (Belgia dan China)	3 minggu	45/44	Cedera aksional difus	Nimodipine vs plasebo. Dosis: awal 1 mg/jam, ditingkatkan menjadi 2 mg/jam apabila tidak responsif dalam 2 jam. Setelah 7–10 hari, oral nimodipine 60 mg/4 jam atau tablet plasebo selama 21 hari	TCD; GOS; hasil memuaskan; hasil kurang memuaskan dalam 3 bulan
Pillai 2003 (India)	3 minggu	50/47	Cedera kepala berat difus	Nimodipine vs plasebo. Dosis: awal diberikan 30mg setiap 6 jam selama 3 minggu – oral	GOS saat pemulihan, dan dalam 6 bulan; memori; personaliti; fungsi kognitif lainnya; integrasi sosial; bicara; paresis; epilepsi
Farhoudi 2007 (Iran)	12 jam	20/20	Cedera aksional difus	Nimodipine vs perawatan standar. Dosis: nimodipine 60mg/4 jam dengan selang pada 12 jam awal admisi	<i>Mean flow velocity</i> (MFV), indeks pulsatil, 1 bulan kemudian GOS

GOS= *Glasgow outcome scale*; TCD = *Transcranial Doppler*,

Tabel 4. Telaah kritis (1)

Artikel	Xu dkk ³
Desain penelitian	telaah sistematis dan meta-analisis
<i>Level of evidence</i>	1a
PICO	
P	Pasien perdarahan subaraknoid akibat trauma
I	<i>Calcium channel blocker</i>
C	placebo
O	penurunan mortalitas
<i>Validity</i>	<p><u>PICO</u> Pertanyaan klinis tergambar pada abstrak dan akhir paragraf pendahuluan, yaitu efek pemberian CCB terhadap pasien dengan perdarahan araknoid akibat trauma kepala.</p> <p><u>Missed relevant studies</u> Pencarian dilakukan secara sistematis dengan <i>clinicaltrials.gov</i>, pusat data Cochrane Library, EMBASE (1980–2013), MEDLINE (1946–2013), pencarian web sains dan WHO <i>Trial Registry</i>. Peneliti juga menghubungi semua peneliti utama atau penulis yang sesuai dari studi yang diidentifikasi.</p> <p>Kata kunci yang digunakan pada pencarian ini: <i>calcium channel blocker, calcium antagonist, verapamil, nifedipine, nicardipine, amlodipine, felodipine, isradipine, lacidipine, Ziconotide, nimodipine and diltiazem traumatic brain injury, traumatic head injury, head injury, head trauma, brain injury, brain trauma.</i></p> <p><u>Kriteria inklusi</u> Semua studi telaah sistematis dan uji klinis yang menilai pemberian CCB pada pasien dengan perdarahan akibat cedera kepala. Keseluruhan abstrak yang diperoleh diseleksi oleh 2 orang, kemudian dilakukan pencarian artikel <i>full-text</i>, dan seleksi studi. Perbedaan opini diantara keduanya akan diselesaikan melalui diskusi kelompok, jika tidak mencapai kesepakatan hasil didiskusikan dengan orang ke 3.</p> <p><u>Validitas dari studi yang dipilih</u> Penelitian ini menyertakan penilaian kualitas studi telaah sistematis dengan menggunakan <i>Jadad scale</i> dan karakteristik masing-masing studi, namun tidak disebutkan kemungkinan bias yang terjadi. Hasil tiap studi disajikan dalam tabel. Dan analisa statistic dalam forest plot.</p> <p><u>Hasil serupa antar studi</u> Hasil penelitian homogen, sesuai dengan telaah sistematis sebelumnya.</p> <p>Kesimpulan: sah</p>
<i>Importance</i>	<p>Telaah sistematis menunjukkan tidak ada perbedaan pada kelompok uji CCB dan kelompok kontrol dalam angka mortalitas.</p> <p><i>Risk ratio</i> 0,93 (n=1337, CI 95%, 0,77-1,12)</p> <p>Pada analisis subgroup pasien dengan tSAH, terdapat perbedaan angka mortalitas, walaupun tidak signifikan.</p> <p><i>Risk ratio</i> 0,73 (n=389, CI 95%, 0,53-1,02)</p> <p>Kesimpulan: Pemberian <i>calcium channel blocker</i> menurunkan angka mortalitas walaupun secara statistik tidak bermakna.</p>
<i>Applicability</i>	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya</p> <p>Kesimpulan: dapat diterapkan</p>

Tabel 5. Telaah kritis (2)

Artikel	Heffren dkk ¹⁴
Desain penelitian	Serial kasus
<i>Level of evidence</i>	4
PICO	
P	Pasien anak dengan perdarahan subaraknoid
I	Nimodipine
C	Tidak ada
O	Vasospasme serebral
<i>Validity</i>	Sampel representatif diambil pada titik yang sama dari suatu penyakit Ya, sebagian besar (83%) pasien diambil kurang lebih dari titik yang sama dari suatu kejadian perdarahan subaraknoid setelah ditegakkan (<96jam) Pemantauan yang dilakukan cukup panjang dan terpenuhi Ya, pemantauan dilakukan selama pasien dirawat sampai pasien dipulangkan Kriteria luaran dinyatakan secara objektif atau tersamar Luaran utama pada penelitian ini adalah vasospasme yang dinilai secara objektif menggunakan angiografi Penyesuaian faktor prognostik pada subgroup yang teridentifikasi memiliki prognosis yang berbeda Tidak ada Kesimpulan: sah
<i>Importance</i>	Hasil studi. Angka kejadian vasospasme selama terapi profilaksis nimodipine sebesar 67% (8 kasus). Angka infark baru 33% (4 kasus), dan perdarahan ulang 17% (2 kasus). Seberapa presisi hasil studi digambarkan. Hasil penelitian digambarkan secara deskriptif Kesimpulan: Pemberian nimodipine tidak menurunkan angka insiden dari vasospasme serebral
<i>Applicability</i>	Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Tidak Kesimpulan: dapat diterapkan

Pembahasan

Cedera otak karena trauma kepala dapat menyebabkan gangguan homeostasis kalsium di otak dan menyebabkan peningkatan kadar Ca^{2+} dalam sel melalui kanal sensitif tegangan (*voltage sensitive channel*) sehingga membuat kerusakan iskemik sekunder.¹⁴⁻¹⁵ Hal ini menyebabkan aliran darah ke otak menurun, tetapi konsumsi oksigen meningkat pada fase akut setelah terjadinya cedera otak berat.¹⁵ Pengurangan kelebihan Ca^{2+} akan mengurangi kerusakan otak sekunder sehingga cedera otak lanjut dapat dicegah.¹⁵ Namun, pasien dengan TBI memiliki gejala yang sangat heterogen, juga berbagai faktor yang memengaruhi, termasuk usia, derajat keparahan, mekanisme trauma, jenis cedera dan waktu inisiasi perawatan yang mungkin secara bermakna

memengaruhi hasil.¹⁵ Oligemia, vasospasme, dan SAH merupakan kejadian yang umum terjadi setelah TBI; perdarahan subaraknoid traumatis terjadi pada 60% pasien dengan TBI yang dikaitkan dengan peningkatan dua kali lipat risiko kematian,²⁻³ dan merupakan salah satu faktor risiko prognostik buruk paling penting pada cedera kepala.²⁻³

Calcium channel blocker, terutama nimodipine, telah terbukti dapat mengurangi risiko kematian setelah SAH aneurismal; oleh karena itu, dilakukan studi untuk menyelidiki manfaat penggunaan CCB dalam pengobatan TBI.^{5,9,10} Sebuah tinjauan sistematis menyatakan tidak menemukan adanya efek benefisial yang bermakna dari CCB pada pasien dengan TBI secara keseluruhan.¹ Namun, dalam subgroup pasien dengan tSAH, CCB secara bermakna menurunkan

tingkat kematian dan disabilitas derajat berat.¹ Hal ini sesuai dengan studi lain yang menemukan bahwa efek restorasi nimodipine pada pasien dengan trauma kepala berat dengan gangguan metabolisme otak akan mencegah terjadinya cedera seluler dan meningkatkan kualitas hidup dengan mengurangi kerusakan neuron sekunder.¹⁵ Akan tetapi, studi meta analisis lain menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan hasil ataupun angka mortalitas yang bermakna antara peserta yang menerima nimodipine dan plasebo, CCB tidak menunjukkan efek menguntungkan yang bermakna pada pasien rawat inap dengan tSAH.²

Dari hasil telah sistematis oleh Xu dkk³ menunjukkan angka kematian pada kelompok uji yang mendapatkan nimodipine didapatkan hasil yang lebih rendah, yakni 23% dibandingkan 25% pada kelompok plasebo. Hal ini tidak didapatkan pada penelitian yang menggunakan nicardipine. Akan tetapi, secara statistik tidak ada perbedaan dalam tingkat kematian pada pasien trauma kepala yang tidak dipilih – hal ini sesuai dengan ulasan oleh Langham dkk.²⁻³

Dalam analisis subkelompok tSAH, Langham dkk menerapkan analisis per-protokol yang mungkin telah mengesampingkan terjadinya kejadian buruk dan lebih banyak memperkirakan efek menguntungkan dari obat.^{1,3} Pada studi Xu dkk³ telaah sistematis menerapkan analisis *intention-to-treat* (ITT) yang dapat mencegah hilangnya data penelitian dan menghindari bias yang disebabkan oleh atrisi, dan meningkatkan realibilitas kesimpulan. Dengan menggunakan analisis ITT, Xu dkk menemukan tidak ada perbedaan secara statistik antara kelompok untuk tingkat kematian pada pasien tSAH-sesuai dengan temuan Vergouwen dkk.²⁻³ Akan tetapi, pada kedua penelitian Xu dkk dan Vergouwen dkk didapatkan angka kematian yang lebih rendah pada subkelompok tSAH walaupun tidak berbeda bermakna secara statistik. Mengingat kematian adalah keluaran yang bermakna secara klinis, angka yang lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan nimodipine bermakna bagi seorang klinisi. Apalagi mengingat angka yang lebih rendah pada subkelompok yang mendapat nimodipine didapatkan juga pada penelitian oleh Vergouwen dkk dan Langham dkk.¹⁻³

Berdasarkan telaah sistematik Xu dkk dapat disimpulkan dari uji coba terkontrol acak yang ada, tidak mengidentifikasi efek menguntungkan yang bermakna secara statistik pada pasien TBI dan pasien dengan tSAH.³ Akan tetapi, mengingat kematian/mortalitas merupakan keluaran yang bermakna

secara klinis penggunaan nimodipine dapat tetap dipertimbangkan.

Pada studi serial kasus oleh Heffren dkk,¹⁴ didapatkan dari 12 anak dengan perdarahan subaraknoid yang mendapat profilaksis nimodipine oral, angka kejadian vasospasme 67% (8 anak), infark baru 33% (4 anak) dan perdarahan ulang 17% (2 anak). Pada serial kasus ini didapatkan tidak ada pasien anak yang meninggal selama perawatan.¹⁴

Pasien dalam kasus ini merupakan pasien anak dengan trauma kepala, saat dilakukan evaluasi CT-*scan* lanjutan pada perawatan di PICU ditemukan adanya perdarahan subaraknoid. Pemberian CCB pada kasus perdarahan subaraknoid akibat trauma masih merupakan suatu kontroversi. Hasil studi yang ada saat ini masih memerlukan bukti yang lebih kuat untuk dapat diterapkan menjadi suatu panduan pemberian CCB pada pasien dengan perdarahan subaraknoid akibat trauma. Akan tetapi, mengingat kematian/mortalitas merupakan keluaran yang bermakna secara klinis, penggunaan CCB/nimodipine dapat dipertimbangkan.

Kesimpulan

Hasil telaah kritis mendapatkan semua studi yang ada, menunjukkan angka kematian yang lebih rendah pada kelompok uji yang mendapatkan nimodipine, walaupun secara statistik tidak bermakna. Oleh karena itu, penggunaan nimodipin pada kasus perdarahan subaraknoid akibat trauma kepala masih dapat dipertimbangkan.

Daftar pustaka

1. Langham J, Goldfrad C, Teasdale G, Shaw D, Rowan K. Calcium channel blockers for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.
2. Vergouwen MD, Vermeulen M, Roos Y. Effect of nimodipine on outcome in patients with traumatic subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:1029-32.
3. Xu GZ, Wang MD, Liu KG, Bai YA, Wu W, Li W. A meta-analysis of treating acute traumatic brain injury with calcium channel blockers. *Brain Res Bull* 2013;99:41-7.
4. Compton JS, Lee T, Jones NR, Waddell G, Teddy PJ. A double blind placebo controlled trial of the calcium entry blocking drug, nicardipine, in the treatment of vasospasm following

- severe head injury. *Br J Neurosurg* 1990;4:9-15.
5. Sahuquillo J, Robles A, Poca A, Ballabriga A, Mercadal J, Secades JJ. A controlled, double-blind, randomized pilot clinical trial of nicardipine as compared with a placebo in patients with moderate or severe head injury. *Rev Neurol* 2000;30:401-8.
 6. Bailey I, Bell A, Gray J, Gullan R, Heiskanen O, Marks PV, dkk. A trial of the effect of nimodipine on outcome after head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1991;110:97-105.
 7. Farhoudi M, Asghari M, Aghajanloo M, Zeinali A. Effects of nimodipine on cerebral hemodynamics, and prognosis of diffuse axonal injury patients. *Neurosciences (Riyadh)* 2007;12:285-8.
 8. Feng D, Ma Y, Zhang Y, Plets C, Goffin J, Chen J. Controlled study of nimodipine in treatment of patients with diffuse axonal injury. *Chin J Traumatol* 2000;3:85-8.
 9. European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury. A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. *J Neurosurg* 1994;80:797-804.
 10. Teasdale G, Bailey I, Bell A, dkk. A randomized trial of nimodipine in severe head injury: HIT I. British/Finnish Co-operative Head Injury Trial Group. *J Neurotrauma* 1992;9:545-50.
 11. Harders A, Kakarieka A, Braakman R. Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. *J Neurosurg* 1996;85:82-9.
 12. Kostron H, Rimpl E, Stampfl G, Russegger L, Grunert V. Treatment of cerebral vasospasm following severe head injury with the calcium influx blocker nimodipine. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1985;28:103-9.
 13. Murray GD, Teasdale GM, Schmitz H. Nimodipine in traumatic subarachnoid haemorrhage: a re-analysis of the HIT I and HIT II trials. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:1163-7.
 14. Heffren J, Mcintosh AM, Reiter PD. Nimodipine for the prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage in twelve children. *Pediatr Neurol* 2015;52:356-60.
 15. Nicholls DG, Budd SL. Mitochondria and neuronal survival. *Physiol Rev* 2000;80:315-60.

Lampiran tabel rangkuman studi

Parameter	T	
	Xu dkk ³ <i>Level of evidence: 1a</i>	Heffren dkk ¹⁴ <i>Level of evidence: 4</i>
Desain	Telaah sistematis dan meta analisis	Serial kasus
Periode	Pencarian pada 2013	1 Januari 2005- 31 Agustus 2013
Lokasi	China	Amerika
Tujuan	Mengetahui efek pemberian <i>calcium channel blocker</i> pada kasus trauma kepala.	Mengetahui efek pemberian nimodipine dalam mencegah vasospasme serebral
	Penilaian utama: mortalitas dan fungsi neurologis	Penilaian: vasospasme serebral
	Penilaian sekunder: kejadian yang tidak diinginkan, efek samping, keluaran yang menguntungkan.	Penilaian sekunder: Insiden infark, kematian
Kriteria inklusi	<ul style="list-style-type: none"> • Tipe studi: uji klinis acak yang menilai efek pemberian <i>calcium channel blocker</i> pada kasus trauma kepala • Tipe partisipan: pasien trauma kepala • Tipe intervensi: pemberian <i>calcium channel blocker</i> • Tipe luaran: mortalitas, fungsi neurologis yang dinilai dengan <i>Glasgow outcome scale</i> 	Pasien anak dengan perdarahan subaraknoid yang berobat pada periode penelitian
Partisipan	9 uji klinis acak dengan total subjek sebanyak 2182 pasien	12 pasien anak, dengan berbagai penyebab perdarahan subaraknoid
	<ul style="list-style-type: none"> • Kelompok mendapatkan CCB: 1098 subjek • Kelompok mendapatkan plasebo: 1084 subjek 	
Intervensi	2 uji klinis acak menilai efek dari nicardipine 7 uji klinis acak menilai efek nimodipine	Nimodipine oral 1mg/kg/4jam
Luaran Bias	<ul style="list-style-type: none"> • Luaran primer: mortalitas, <i>Glasgow outcome scale</i> • Bias seleksi: cara penelusuran data tidak disertakan, hanya melibatkan studi dari data elektronik 	<ul style="list-style-type: none"> • Luaran primer: vasospasme serebral • Bias sampel penelitian: data yang ada memiliki karakteristik yang heterogen, dan memiliki durasi terapi pemberian nimodipine yang berbeda antar kasus yang ada. Hanya satu pasien yang memiliki usia di bawah 5 tahun