# Terapi Hiperosmolar pada Cedera Otak Traumatika

#### Iwan Abdul Rachman\*, Sri Rahardjo\*\*, Siti Chasnak Saleh\*\*\*)

\*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran–RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung, \*\*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada–RSUP Dr. Sardjito-Yogyakarta, \*\*\*)Departemen Anestesiologi & Reanimasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga–RSUD. Dr. Soetomo-Surabaya

#### Abstrak

Cedera otak traumatika merupakan kasus yang sering ditemukan yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Hipertensi intrakranial dan edema serebral adalah manifestasi utama dari cedera otak berat, keduanya dikenal sebagai kontributor utama pada cedera otak sekunder dan memiliki luaran neurologis yang buruk. Tatalaksana pasien dengan peningkatan tekanan intrakranial dan edema serebral akibat cedera otak traumatika yaitu mengontrol ventilasi, mempertahankan homeostasis otak dan fungsi tubuh, pemberian sedasi, serta terapi hiperosmolar. Manitol dikenal secara luas sebagai terapi utama pada terapi hipertensi intrakranial, namun larutan salin hipertonik dan natrium laktat hipertonik juga merupakan terapi alternatif yang potensial untuk terapi hipertensi intrakranial. Pemberian obat hiperosmolar pada pasien cedera kepala berat bertujuan untuk menurunkan kadar air dalam daerah interstisial otak akibat efek hiperosmolarnya sehingga terjadi penurunan tekanan intrakranial meskipun terdapat beberapa mekanisme lain yang kemungkinan juga terlibat dalam terjadinya penurunan tekanan intrakranial. Sekarang ini efektivitas cairan hiperosmotik dalam mengurangi edema pada jaringan yang pembuluh darahnya mengalami kerusakan masih dipertanyakan. Bahkan penggunaan obat-obatan tersebut sebagai terapi hiperosmolar diduga malah meningkatkan angka kematian karena dapat memperluas edema sehingga semakin memperburuk peningkatan tekanan intrakranial.

Kata kunci: cedera otak traumatika, tekanan intrakranial, terapi hiperosmolar

JNI 2015; 4 (2): 119-33

#### Hyperosmolar Therapy in Traumatic Brain Injury

#### **Abstract**

Traumatic brain injury is a common case and related with high morbidity and mortality. Intracranial hypertension and cerebral edema are the main manifestation from severe brain injury and known as main contributor for secondary brain injury, with detrimental neurological outcome. Management of elevated intracranial pressure and cerebral edema are controlling ventilation, maintaining brain homeostasis as well as body function, sedation, and hyperosmolar fluid therapy. Mannitol has been widely known as the main therapy for intracranial hypertension, showever, hypertonic saline and hypertonic sodium lactate are considered as potential alternative therapy for intracranial hypertension. The provision of hyperosmolar theraphy for severe head injury patients aims to reduce water content in the interstitial of the brain for its hyperosmolar effect that would decrease intracranial pressure, even though there probably other mechanism which involve for the decrease of intracranial pressure. In present day, the effectiveness of hyperosmolar fluid in reducing edema in the damaged tissue with impared blood vessel remains questionable. Moreover, the usage of those medication as hyperosmolar therapy allegedly increases mortality because it could adjuct the edema which would exacerbate extension of edema which exacerbate the increase of intracranial pressure.

Key words: traumatic brain injury, intracranial pressure, hyperosmolar therapy

JNI 2015; 4 (2): 119-33

#### 1. Pendahuluan

Hipertensi intrakranial dan edema serebral adalah manifestasi utama cedera otak berat yang dapat diakibatkan bermacam sebab termasuk trauma kepala, stroke iskemik, perdarahan intraserebral, perdarahan subarahnoid akibat pecahnya aneurisma, infeksi, dan neoplasma.1 Secara umum, cedera kepala dibagi menjadi dua periode waktu terpisah vaitu cedera otak primer dan sekunder. Cedera otak primer adalah kerusakan fisik pada parenkim (jaringan dan pembuluh darah) yang terjadi selama peristiwa traumatis, sehingga menyebabkan kompresi jaringan otak di sekitarnya. Cedera otak sekunder merupakan kelanjutan hasil dari cedera otak primer dengan komplikasi utama cedera otak pada jam dan hari berikutnya. Banyak sekali komplikasi cedera otak sekunder, yang dapat memperberat trauma otak dan mengakibatkan cedera otak sekunder vaitu gangguan intrakranial meliputi edema serebral, hematoma, hidrosefalus, hipertensi intrakranial, vasospasme, gangguan metabolik, eksitotoksisitas, toksisitas ion kalsium, infeksi, dan kejang.<sup>1-2</sup> Cedera otak primer dan cedera sekunder menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, edema serebral, dan peningkatan tekanan intrakranial, ketiga hal tersebut merupakan penentu prognosis seorang pasien dengan cedera kepala berat. Edema serebral dapat diklasifikasikan menjadi edema serebral sitotoksik atau vasogenik. Edema sitotoksik adalah pembengkakan sel yang timbul akibat cedera, umumnya berupa cedera iskemik atau toksik. Edema vasogenik merupakan edema ekstraseluler yang timbul secara sekunder akibat kerusakan kapiler, dan dapat menimbulkan kerusakan sawar darah-otak. Edema sitotoksik terjadi beberapa menit hingga beberapa jam timbul cedera, sedangkan edema setelah vasogenik timbul beberapa jam hingga beberapa hari setelah timbulnya cedera. Jenis edema yang timbul merupakan hal yang penting diketahui dalam menentukan terapi, karena edema sitotoksik lebih resisten terhadap terapi. Hal terpenting dari pegobatan medis termasuk mengontrol ventilasi, osmoterapi, mempertahankan homeostasis otak, fungsi tubuh, dan sedasi. Osmoterapi adalah faktor penting pada penatalaksanaan trauma

kepala, perdarahan intraserebral, perdarahan subarahnoid akibat aneurisma, dan strok iskemik. Saat ini sediaan untuk osmoterapi yaitu manitol, larutan salin hipertonik, dan larutan natrium laktat hipertonik. Manitol telah dikenal secara luas sebagai terapi utama pada terapi hipertensi intrakranial, namun larutan salin hipertonik merupakan terapi alternatif yang juga potensial untuk terapi hipertensi intrakranial.<sup>1</sup>

#### 2. Cedera Kepala

#### 2.1 Insidensi Cedera Kepala

Cedera kepala merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas di seluruh dunia. Frekuensi terjadinya cedera otak traumatika bervariasi tergantung umur, jenis kelamin, faktor geografis dan sosial. Di Amerika Serikat, insidensi terjadinya cedera otak traumatika sebesar 1,7 juta penduduk/tahun, dari jumlah tersebut sebanyak 50.000 penduduk/tahun mengalami kematian, dan sebanyak 5 juta penduduk/tahun mengalami disabilitas akibat cedera kepala. 1-4 Cedera kepala umumnya mengenai penderita usia muda (15-19 tahun) dan dewasa tua usia lebih atau sama dengan 65 tahun, dimana angka kejadian pada laki-laki 2 kali lebih sering dibandingkan perempuan. Mekanisme cedera kepala di Amerika Serikat adalah akibat terjatuh (35,2%), kecelakaan kendaraan bermotor (34,1%), perkelahian (10%), dan penyebab lain yang tidak diketahui (21%).1-4

# 2.2 Menegakkan Diagnosa Cedera Kepala dan Prognosisnya

Diagnosa cedera kepala didapatkan dari riwayat trauma, pemeriksaan fisik terdapat jejas trauma, adanya defisit neurologis, tanda vital yang tidak stabil, laserasi kulit kepala, fraktur tulang tengkorak, dan keluarnya cairan serebrospinal dari hidung maupun telinga. Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) *Scan* memegang peranan penting untuk menegakkan diagnosa cedera kepala dan juga monitoring kerusakan yang terjadi. Penilaian GCS merupakan indikator yang dapat dipercaya dengan pemeriksaan berulang untuk mengetahui terjadinya perbaikan atau perburukan. Penilaian GCS meliputi kemampuan bicara, membuka mata, dan fungsi motorik. Nilai GCS membagi cedera kepala

Skor GCS	Skor Trauma	Kemungkinan	Hidup
		(%)	
14-15 = 5	16	99	
11-23 = 4	13	93	
8-10 = 3	10	60	
5-7=2	7	15	
3-4=1	4	2	
	1	0	

Dikutip dari : Shoemaker WC, et.al.<sup>2</sup>

menjadi kategori berat (GCS 3-8), sedang (GCS 9–12), ringan (GCS 13–14), dan normal (GCS 15) (tabel 2.1). Nilai GCS, ukuran pupil, refleks pupil terhadap cahaya, hipotensi, tekanan intrakranial, gambaran CT-scan, dan usia dapat menjadi penentu prognosis suatu cedera kepala.<sup>1-2</sup>

#### 2.3 Penatalaksanaan Cedera Kepala

Penatalaksaan awal yaitu berdasarkan protokol *Advanced Trauma Life Support*, setelah stabil tatalaksana definitif dan monitoring harus segera dilakukan berdasarkan panduan *Brain Trauma Foundation* (BTF). BTF *Guideline* 2007 memberikan panduan pengelolaan cedera kepala berat, salah satunya yaitu terapi hiperosmolar. Dikatakan bahwa terapi cairan hiperosmolar yang digunakan yaitu manitol, efektif mengontrol peningkatan tekanan intrakranial dengan dosis 0,25–1 gr/kgBB.

#### 3. Hipertensi Intrakranial

## Mekanisme Hipertensi Intrakranial

Kranium merupakan struktur yang keras, yang tidak dapat berekspansi. Penambahan volume otak akan mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial. Ekspansi salah satu komponen intrakranial seperti otak, darah intravaskular, dan cairan serebrospinal intrakranial akan disertai pengurangan komponen lainnya (hipotesa Monro-Kellie).<sup>1-2</sup>

Mekanisme kompensasi yang terjadi dengan terdapatnya peningkatan volume otak, cairan serebrospinal akan didorong dari rongga subarahnoid dan ventrikel lateral ke rongga subarahnoid spinal. Namun, pada titik tertentu dimana mekanisme kompensasi sudah tidak

dapat melakukan fungsinya lagi, maka pembuluh darah akan ditekan dan aliran darah serebral akan berkurang. Jika tekanan intrakranial mencapai 50–60 mmHg, maka akan mengenai arteri di sirkulus Willis dan terjadi iskemik otak secara global, yang berakhir dengan kematian otak.<sup>1-3</sup>

#### Penatalaksanaan Hipertensi Intrakranial

Penatalaksanaan yang harus segera dilakukan menurunkan vaitu tekanan intrakranial (Intracranial Pressure/ICP) dan mengoptimalkan tekanan perfusi serebral (Cerebral Perfusion Pressure/CPP). CPP adalah selisih mean arterial pressure (MAP) dan ICP (CPP = MAP - ICP). Nilai ICP harus <20 mmHg, dan target CPP 50-70 mmHg. Dalam keadaan normal aliran darah serebral diatur oleh autoregulasi, namun pada keadaan cedera kepala, autoregulasi terganggu, sehingga berisiko terjadi iskemik serebral bila terjadi hipotensi. 1-3 Jika nilai ICP > 20 mmHg dan CPP <50 mmHg, maka pasien akan memperoleh hasil akhir yang buruk karena terjadi iskemia otak. Pasien harus segera diterapi dengan cairan intravena dan kemungkinan pemberian vasopresor seperti halnya pada kondisi hipovolemik. Hasil akhir resusitasi cairan tersebut yaitu suatu keadaan euvolemik. Tidak disarankan untuk meningkatkan CPP >70 mmHg dengan cairan intravena atau vasopresor. Pada suatu penelitian uji klinik, tindakan tersebut tidak mengakibatkan perbaikan hasil akhir dan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya acute respiratory distress syndrome (ARDS). Sebaliknya, pasien yang tidak diberikan vasopresor dengan nilai CPP > 70mmHg setelah resusitasi tidak memerlukan terapi antihipertensi untuk menurunkan CPP kecuali jika tekanan darah terlalu tinggi (>180/100mmHg) sehingga berbahaya atau meningkatkan efek samping lainnya (gangguan fungsi neurologis, meningkatnya ICP).

#### 4. Fisiologi Cairan Jaringan Otak

Pertukaran cairan mikrovaskular di dalam jaringan otak

Pertukaran cairan melewati kapiler serebral didasarkan pada ikatan kuat interendotelial. Faktor lainnya yaitu ukuran dan kemampuan suatu cairan dan komposisi glikokaliks endotel. Semua hal tersebut membentuk suatu membran kapiler semipermeabel kompleks, yang merupakan bagian dari fungsi sawar darah otak (blood-brain barrier). Kapiler membran serebral memiliki permeabilitas yang terbatas, bukan hanya untuk protein tetapi untuk larutan yang kecil tidak dapat digunakan. Untuk menggambarkan aliran volume cairan (*volume flow/Jv*) melewati lapisan mikrovaskular serebral adalah:

 $Jv = LpS \left[ \Delta P - \Delta \prod p - \sum \sigma s \Delta \prod s \right]$ 

Jv= aliran volume cairan

LpS = konduksi hidrolik

 $\Delta P$  = tekanan hidrostatik transkapiler

∆∏p= efektifitas tekanan osmotik koloid untuk protein

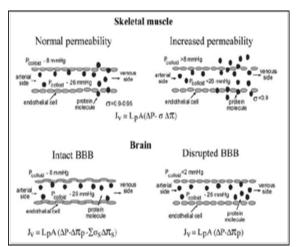
 $\Sigma \sigma s =$  koefisien refleksi suatu cairan

 $\Delta \prod s = \text{tekanan osmotik transkapiler untuk larutan kecil}$ 

Lp menunjukkan permeabilitas spesifik komponen air, S (surface) adalah area permukaan yang tersedia untuk proses pertukaran cairan, dan LpS adalah konduksi hidrolik yang menggambarkan kapasitas total dalam pertukaran cairan tersebut, termasuk jumlah kapiler di dalam jaringan. DP adalah tekanan hidrostatik transkapiler, DPp adalah efektivitas tekanan osmotik koloid untuk protein, dimana koefisien refleksi protein adalah 1. DPs adalah tekanan osmotik transkapiler untuk laurtan yang kecil, sedangkan rs adalah koefisien refleksi suatu cairan. Ion sodium dan klorida memiliki kemampuan larut dalam lipid yang rendah, permukaan yang tersedia untuk filtrasi (S) tidak berbeda dengan permukaan yang tersedia untuk difusi, dimana lebih mudah untuk membedakannya.

# Pengendalian Cairan pada Otak Normal

Efektivitas tekanan osmotik suatu cairan yang melewati sawar darah otak ditentukan oleh perbedaan tekanan osmotik. Ion sodium dan klorida adalah ion yang mendominasi cairan dari osmolaritas ekstraseluler. Dalam kondisi normal, koefisien refleksi dalam kapiler otak adalah 1.0, dibandingkan bagian tubuh lainnya dimana koefisien refleksi sangat rendah mendekati 0. Kenyataan bahwa refleksi koefisien untuk larutan yang kecil seperti ion sodium dan klorida yang mendekati 1,0 pada otak normal menyatakan



Gambar 2.2 Skema Aliran Cairan pada *Blood Brain Barier*.<sup>3</sup>

bahwa air akan memasuki sawar darah otak dari berbagai arah dan akibatnya terjadi kekurangan vang memicu terjadinya dilusi. Meskipun dilusi hanya terjadi sedikit pada kompartemen interstisial, akan menyebabkan penurunan tekanan osmotik yang melewati membran, dan jika dilusi terjadi hingga 5600 mmHg maka akan menginduksi terjadinya efek pembatasan filtrasi. Hal tersebut berarti jika terjadi reduksi minimal sekalipun, koefisien refleksi sodium dan klorida akan mengganggu regulasi volume normal otak dan menginduksi terjadi serebral edema diikuti ketidakseimbangan tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik.1,2

Gambar di atas memberikan gambaran skema mengenai kebocoran protein melewati dinding kapiler pada jaringan otak dan otot yang normal dibandingkan dengan kondisi dimana ada peningkatan permeabilitas pada organ tersebut.

# Pergerakan Cairan antar Kapiler Otak dan Jaringan Otak

Persamaan Starling secara akurat menggambaran pergerakan cairan antara intravascular dengan jaringan perifer intertistial (misalnya jaringan intertistial antara paru, usus atau otot). Namun otak dan saraf tulang belakang tidak seperti jaringan lain terisolasi dari kompartemen intravaskuler dengan adanya sawar darah otak sehingga pada kapiler otak untuk kebanyakan cairan mendekati 1.0. Secara morfologis pembatas ini diketahui berasal dari jaringan endotel yang membentuk

jaringan kapiler pada otak dan sumsum. Ukuran dari sawar ini sangat kecil yakni 7–9Å sehingga sangat membatasi pergerakan protein namun juga membatasi pergerakan natrium, kalium dan klorida antar ruang. Efeknya dapat dikatakan bahwa sawar ini bersifat seperti membran yang tidak dapat ditembus. Secara perbandingan, endotel pada sistem vaskuler biasa mempunyai pori-pori yang sangat besar sekitar 1000 kali lebih besar sehingga pergerakan air, elektrolit dan protein bisa lebih mudah meskipun pergerakan protein lebih sulit karena dikendalikan oleh beberapa faktor lain. Secara kontras di otak, pergerakan cairan sangat ditentukan oleh gradient osmolaritas antara plasma dan intertistium. Perbedaan inilah yang menjelaskan mengapa pemberian cairan isoosmolar kristaloid dalam jumlah besar akan menyebabkan edema perifer akibat dilusi protein plasma namun pada otak tidak akan meningkatkan ICP karena pergerakan cairan tetap akan rendah di otak.3

## Efek pada Penatalaksanaan Pasien

Osmolaritas merupakan faktor penentu utama pergerakan cairan yang dapat menyebabkan peningkatan ICP dan pembengkakan otak. Secara kontras, cairan hiperosmolar pada jaringan otak yang mengalami cedera dengan gangguan sawar ternyata menyebabkan pergerakan air keluar dari jaringan otak. Efek dehidrasi ini dapat bermakna pada edema otak. Pada otak yang dibekukan, pemberian cairan hipertonik menurunkan ICP namun tidak mengurangi jumlah air dalam otak yang cedera. Kemungkinan karena mekanisme ini bekerja pada jaringan otak normal di sekitar lesi.4

# 5. Terapi Hiperosmolar

Larutan hipertonik yang secara klinis paling sering digunakan adalah manitol, urea, dan hipertonik salin, dimana manitol dan urea paling sering digunakan untuk mengurangi edema otak, sedangkan natrium laktat hipertonik salin digunakan baik untuk mengurangi edema otak dan untuk memperbesar volume plasma. Larutan hipertonik yang baru adalah natrium laktat hipertonik. Urea adalah zat endogen yang diproduksi dalam sel metabolik yang aktif dan biasanya menembus membran sel melalui proses difusi. Manitol juga terbukti menembus membran sel. Hal ini berarti bahwa efek plasmaexpanding urea dan manitol tidak bertahan lama dan tidak dapat digunakan untuk meningkatkan volume plasma yang turun. Lebih lanjut mengenai kemungkinan peningkatan volume akibat efek rebound transien akibat akumulasi manitol di intraselular seperti yang ditunjukkan dalam penelitian pada sel glial dan otot rangka kucing. Situasinya mungkin berbeda untuk salin hipertonik karena efek pompa natrium dalam membran sel akan mencegah akumulasi natrium dan klorida intraseluler. Efek absorbsi hipertonik salin dapat diperkirakan lebih tahan lama dibandingkan manitol dan urea, dengan risiko lebih kecil untuk terjadinya efek rebound. 1-4 Di otak, manitol dan hipertonik salin menimbulkan perbedaan osmolaritas untuk memindahkan cairan menembus membran kapiler serebral dimana sawar darah otak (blood brain barrier/ BBB) membatasi permeabilitas zat ini. Ini berarti bahwa akan ada pengurangan volume ruang interstitial, tetapi juga dari ruang intraseluler akibat peningkatan sekunder dari osmolalitas interstitial. Urea perlahan menembus kapiler otak serta membran sel otak karena itu kurang efektif dalam mengurangi volume otak dibandingkan manitol dan hipertonik salin. Setelah cedera otak, keadaan tergantung pada keparahan gangguan pada BBB, berkaitan dengan kesulitan penetrasi molekul larutan hipertonik melewati membran kapiler otak. Semakin terbuka BBB bagi zat terlarut yang kecil, semakin sedikit cairan akan diserap melewati membran kapiler, dan penyerapan cairan akan lebih banyak berasal dari ruang intraseluler. Jika pembukaan BBB makin signifikan, tekanan akan sama di seluruh tubuh dengan ekspansi volume interstitial dan intravascular setelah diberikan infus larutan hipertonik.

# Fisiologis obat-obat osmotik dan mekanisme kerjanya

Di dalam tubuh, pemberian larutan hipertonik intravena akan membentuk suatu ketidakseimbangan tekanan osmotik antara kompartemen intraseluler dan ekstraseluler keduanya dipisahkan oleh membran sel.

Kompartemen ekstraseluler oleh endotel kapiler dibagi menjadi kompartemen intravaskuler dan kompartemen interstisial. Di dalam otak, air bergerak terbatas melewati endotel kapiler karena adanya sawar darah otak. Tekanan hidrostatik dan tekanan osmosis kapiler bekerja berlawanan arah pada dinding kapiler. Tekanan hidrostatik berkerja menekan cairan keluar dari kapiler, sedangkan tekanan osmosis berfungsi menarik cairan kedalam endotel. Efektivitas osmolaritas suatu cairan tergantung pada gradien osmotik yang terbentuk dan koefisien osmotik membran terhadap cairan. Reseptor aquaporin memegang peranan yang sangat penting pada konduktivitas hidrolik (dimana air dapat melewati membran) melewati sawar darah otak. Akibatnya, transpor cairan yang melewati aquaporin tergantung pada gradien konsentrasi cairan tersebut dan merubah permeabilitas reseptor. Koefisien refleksi (reflection coefficient/σ) suatu substansi tingkat kesulitan menunjukkan substansi tersebut untuk secara pasif melewati dinding mikrovaskular.

# Agen-agen Hiperosmolar

Terapi hisperosmolar dengan pemberian secara bolus atau infus. Agen hiperosmolar yang sering digunakan untuk cedera kepala berat adalah manitol dan cairan NaCl hipertonik. Berdasarkan rekomendasi *The Brain Trauma Foundation* terapi utama hipertensi intrakranial adalah manitol, namun NaCl hipertonik merupakan alternatif yang potensial untuk digunakan.<sup>1-4</sup>

#### 5.1 Manitol

Manitol merupakan suatu derivat alkohol dari gula manosa yang pertamakali ditemukan pada tahun 1961, dan sering diberikan sebagai salah satu pilihan terapi cedera kepala berat dengan Manitol peningkatan tekanan intrakranial. digunakan untuk mengendalikan peningkatan tekanan intrakranial dengan dua keadaan. Penggunaan manitol pada keadaan yang pertama yaitu dengan pemberian dosis tunggal bertujuan memberikan efek jangka pendek sehingga dapat dilakukan prosedur diagnostik (CT-scan) dan intervensi (evakuasi masa lesi intrakranial). Pada keadaan kedua manitol digunakan sebagai terapi jangka panjang kasus peningkatan tekanan

intrakranial. Meskipun demikian belum cukup bukti yang mendukung pemberian manitol secara rutin dan berulang hingga beberapa hari. Meskipun terdapat data mengenai mekanisme kerja dasar dari manitol namun hanya beberapa penelitian pada manusia yang dapat memberikan validasi terhadap pemberian manitol dengan regimen yang beragam.<sup>5-7</sup>

### Mekanisme Kerja Manitol

Manitol dapat menurunkan tekanan intrakranial melalui dua mekanisme. Manitol secara cepat intrakranial tekanan menurunkan dengan mengurangi viskositas darah dan mengurangi diameter pembuluh darah. Hal tersebut terjadi sebagai kompensasi fungsi autoregulasi cerebral blood flow (CBF). Kadar CBF dipertahankan melalui refleks vasokonstriksi, akibatnya terjadi penurunan volume darah serebral dan penurunan tekanan intrakranial. Pemberian manitol juga tekanan intrakranial mengurangi melalui mekanisme osmotik, yang terjadi lebih lambat (15–30 menit), berhubungan dengan pergerakan gradual kandungan air dari parenkim ke sirkulasi darah. Efek manitol tersebut bertahan hingga 6 jam dan memerlukan sawar darah-otak yang intak. Manitol dapat berakumulasi di daerah otak yang mengalami trauma, dimana terjadi gangguan osmotik dan cairan bergerak dari kompartemen intravaskular ke parenkim otak, yang kemungkinan mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial. Berbagai penelitian yang dilakukan pada manusia dan hewan diketahui bahwa pemberian manitol memberikan efek menguntungkan terhadap kondisi peningkatan tekanan intrakranial, CPP, CBF, dan metabolisme otak. Manitol juga memberikan efek jangka yang menguntungkan pendek terhadap kondisi neurologis. Meskipun demikian masih belum diketahui mekanisme pasti bagaimana efek menguntungkan tersebut tercapai dan kemungkinan efek utama manitol terhadap otak yaitu menyebabkan peningkatan volume plasma secara cepat sehingga viskositas darah menurun, CBF meningkat, perfusi mikrosirkulasi meningkat, dan terjadi peningkatan penghantaran oksigen ke otak. Peningkatan volume plasma tersebut akan menyebabkan peningkatan volume darah sistemik, sehingga terjadi peningkatan

cardiac output dan tekanan darah, hal tersebut kemudian diikuti dengan timbulnya efek diuretik yang kuat yang dapat menyebabkan terjadinya hipovolemia. Berdasarkan suatu penelitian manitol diketahui menyebabkan peningkatan tekanan perfusi serebral sebanyak 18% dan penurunan tekanan intraserebral sebanyak 21% tanpa mempengaruhi tekanan darah arteri. Pada penelitian tersebut flow velocity pada arteri serebral medial meningkat sebesar 15,6%.

Efek osmotik manitol mulai timbul pada menit ke 15 sampai dengan ke 30, dimana pada jeda waktu tersebut terbentuk gradien antara plasma dan sel, efek tersebut bertahan selama periode yang bervariasi antara 90 menit hingga 6 jam atau lebih tergantung pada kondisi klinis.<sup>6-7</sup>

#### Dosis dan Sediaan Manitol

Manitol dapat digunakan dalam bentuk infus kontinyu atau secara bolus berulang. Pemberian secara bolus lebih efektif dibanding infus kontinyu. Dosis manitol yang diperlukan sehingga terjadi peningkatan CBF dan penurunan tekanan intrakranial umumnya sekitar 0,5-1g/ kg berat badan. Meskipun demikian, seringkali dosis kurang dari dosis anjuran tersebut sudah cukup untuk menyebabkan perbaikan. Pada pasien dewasa, 100ml larutan yang mengandung manitol 20g sebanyak 20% umumnya cukup untuk menimbulkan efek terapi. Dosis yang direkomendasikan untuk pemberian manitol secara bolus adalah 0,25-1g/kg berat badan. Saat ini, manitol tersedia dalam bentuk larutan 5%, 10%, 15%, dan 20%. Bentuk sediaan yang paling sering digunakan adalah 15% dan 20%. Larutan manitol 15% memiliki osmolaritas 940 mOsm/L.6-7

#### Efek Samping Manitol

Timbulnya hiperosmolaritas yang hanya terjadi pada "otak normal" dengan sawar darah otak yang masih utuh, dikhawatirkan dapat menyebabkan peningkatan volume otak pada daerah di sekitar jaringan yang rusak. Hal tersebut lebih jauhnya akan menyebabkan timbulnya peningkatan tekanan osmotik pada daerah otak yang rusak, sehingga terjadi peningkatan kadar air dalam otak, volume otak kembali tinggi, dan terjadi

rebound berupa peningkatan tekanan intrakranial. Pada suatu penelitian meta-analisis diketahui bahwa pada pemberian manitol rebound effect tersebut dapat terjadi. Manitol yang diekskresikan melalui membran gromelorus tanpa diubah dapat menyebabkan terjadinya gagal ginjal yang diduga berhubungan dengan tingginya osmolaritas pada tubulus, sehingga terjadi nekrosis tubuler akut. Pada suatu penelitian didapatkan bahwa manitol merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya gagal ginjal akut pada pasien cedera kepala berat dalam terapi. Hipotensi arteri, sepsis, obat nefrotoksik, atau adanya penyakit ginjal sebelumnya dapat meningkatkan risiko pasien mengalami gagal ginjal akibat terapi hiperosmotik.1 Setelah pemberian manitol dapat timbul penurunan volume cairan intravaskular yang berlebihan dan gagal ginjal sehingga apabila terdapat kekhawatiran terjadinya hal tersebut maka dapat dipilih NaCl hipertonik sebagai pilihan terapi alternatif.6-7 Pemberian manitol dapat menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit berupa hiponatremia dan hipokalemia, yang kemudian diikuti hiponatremia akibat efek diuretik kuat yang ditimbulkan.<sup>6-7</sup>

#### mengenai Pemakaian Berbagai Penelitian Manitol

Berdasarkan penelitian terbaru tidak terdapat perbedaan efektivitas antara pemberian manitol secara bolus intermiten dengan infus kontinyu. Pada penelitian terbaru yang membandingkan efek manitol dengan barbiturat untuk mengendalikan tekanan intrakranial yang tinggi akibat cedera kepala diketahui bahwa manitol lebih baik dibanding barbiturat dalam mengendalikan tekanan CPP, tekanan intraserebral, menurunkan angka kematian. Pada penelitian yang membandingkan penggunaan manitol dengan NaCl hipertonik didapatkan manitol memiliki efek yang lebih rendah dalam mencegah mortalitas. Suatu penelitian yang membandingkan manitol terhadap obat lain yang menurunkan tekanan intrakranial dan membandingkan manitol dengan plasebo. Kriteria inklusi yaitu penderita yang mengalami trauma kepala dengan GCS ≤ 11 yang diberikan manitol 20% sebanyak 15 ml/ kg selama 5 menit atau plasebo (larutan saline 0,9%) dalam jumlah yang sama. Pada penelitian

tersebut nilai RR untuk terjadinya kematian yaitu 1.75% (CI 95% 0.48–6.38). Penelitian yang dilakukan untuk membandingkan fenobarbital pada pasien trauma kepala dengan GCS <8 dan terjadi peningkatan tekanan intrakranial selama lebih dari 15 menit. Kelompok yang diberikan manitol menerima dosis awal sebanyak 1gram/ kg untuk mempertahankan tekanan intrakranial kurang dari 20. Kelompok yang diberikan pentobarbital diberikan dosis awal 10 mg/ kg intravena, dilanjutkan 0,5–3 mg/kg /jam infus, didapatkan CPP tetap di atas 50. Dosis tambahan diberikan bila tekanan intrakranial diatas 20. Kelompok yang diberikan manitol menunjukkan hasil yang lebih baik dimana nilai RR untuk terjadi kematian 0,85 meskipun secara statistik tidak signifikan. Pada penelitian yang membandingkan efek hiperventilasi, manitol dan drainase ventrikulostomi, manitol diberikan 25 gram selama 5 menit. Ditemukan hasil bahwa drainase ventrikular dan pemberian manitol memberikan efek yang sama dalam menurunkan tekanan intrakranial. Saturasi oksigen rata-rata pada pembuluh darah jugular meningkat 2.5 ± 0.7% dengan pemberian manitol, sedangkan pada drainase ventrikular tidak ditemukan perubahan, sedangkan hiperventilasi hanya memberikan penurunan yang minimal. Penelitian ini menyatakan bahwa hiperventilasi, manitol ventrikulostomi menurunkan dan drainase tekanan intrakranial, namun hanya manitol yang secara signifikan meningkatkan SJV0, dan CBF. Penelitian serupa juga pernah dilakukan, dimana didapatkan hasil efek terapi hiperosmolar lebih konsisten dan bertahan lebih lama dibandingkan efek hiperventilasi.

Beberapa penelitian eksperimental menemukan bahwa larutan salin hipertonik sebanding dengan manitol dalam menurunkan tekanan intrakranial. Penelitian yang membandingkan pemberian salin 7,5% sebanyak 250 ml dengn manitol 20% sebanyak 250 ml pada hewan coba domba, keduanya didapatkan hasil yang sama dalam menurunkan tekanan intrakranial. Penelitian serupa dilakukan pada kasus trauma kepala berat. Kedua agen hiperosmolar tersebut diberikan dengan dosis 2 ml/kg untuk menurunkan tekanan intrakranial <25mmHg. Penelitian lain didapatkan bahwa manitol lebih baik menurunkan angka kejadian mortalitas. Penenlitian yang membandingkan penggunaan salin 23,4% sebanyak 30ml dan didapatkan hasil bahwa larutan salin tersebut memiliki efektivitas yang sama seperti penggunaan manitol 20% sebanyak 220ml pada penderita dengan hipertensi intrakranial refraktorik. Terdapat penelitian RCT yang membandingkan manitol dengan larutan salin hipertonik pada 20 pasien dengan tekanan intrakranial >20 mmHg setelah sebelumnya mengalami trauma kepala. Setelah 60 menit pemberian melalui infus, tekanan intrakranial berkurang menjadi 14 mmHg pada kelompok dengan pemberian manitol dan 10 mmHg pada kelompok salin hipertonik. Penelitian lain menemukan bahwa larutan salin hipertonik lebih efektif dalam menurunkan tekanan intrakranial jika manitol tidak berhasil menurunkan tekanan intrakranial.7-8

#### **5.2 NaCl Hipertonik**

Berbagai penelitian klinis menunjukkan bahwa penurunan tekanan intrakranial juga dapat dicapai melalui pemberian NaCl hipertonik. Penggunaan NaCl hipertonik untuk mengendalikan tekanan intrakranial pertama kali dilakukan penelitian mengenai resusitasi hipovolume. Pada penelitian tersebut cairan NaCl hipertonik diberikan pada pasien multitrauma dengan syok perdarahan. Subgrup yang disertai cedera kepala berat mendapatkan keuntungan yang paling besar dengan pemberian NaCl hipertonik. Hal tersebut ditandai dengan parameter hemodinamik secara efektif dapat dipulihkan dan pasien dapat bertahan hidup. Hasil penelitian tersebut menunjukan bahwa NaCl hipertonik dapat memberikan keuntungan pada pasien cedera kepala berat dan menjaga atau bahkan memulihkan parameter hemodinamik, memicu untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut.9

#### Mekanisme Kerja NaCl Hipertonik

Pada otak dengan sawar darah-otak yang utuh, sangat sedikit natrium yang dapat melewati sawar darah-otak, sehingga apabila kadar natrium dalam pembuluh darah tinggi, maka cairan interstisial pada otak akan tertarik ke pembuluh darah. <sup>5</sup> Efek prinsip dari mekanisme kerja NaCl hipertonik kemungkinan karena mobilisasi osmotik air

melewati sawar darah-otak yang utuh sehingga mengurangi kandungan air pada serebral. Pada penelitian terhadap penggunaan NaCl hipertonik pada hewan diketahui bahwa terjadi penurunan kadar air terutama pada jaringan otak yang tidak terkena trauma, akibat efek osmotik yang timbul setelah sebelumnya terbentuk gradien antara sawar darah-otak, meskipun hasil penelitian tersebut tidak dapat dijadikan sebagai bukti pendukung.

Mekanisme lain dari NaCl hipertonik vaitu diduga menurunkan viskositas darah, sehingga terjadi peningkatan CBF dan oksigenasi serebral, dan terjadi vasokonstriksi autoregulasi yang menyebabkan penurunan tekanan intrakranial.8-9 Efek NaCl terhadap mikrosirkulasi juga memiliki peran penting yaitu menyebabkan sel endotel dan eritrosit mengalami dehidrasi sehingga terjadi peningkatan diameter pembuluh darah dan deformabilitas eritrosit, dan pada akhirnya terjadi peningkatan volume plasma disertai perbaikan aliran darah. Meskipun mekanisme pastinya belum diketahui, namun NaCl hipertonik diketahui memiliki efek pelumpuh otot terhadap otot polos sel endotel yang menyebabkan dilatasi arteri. NaCl hipertonik juga diduga memiliki efek imunomodulator yaitu mengurangi migrasi dan adhesi leukosit ke jaringan otak yang mengalami trauma, dan mengurangi ekspresi CD11b pada leukosit dan neutrofil. Selain itu, NaCl hipertonik juga menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), dan meningkatkan kadar sitokin anti-inflamasi, sehingga menyeimbangkan respons inflamasi dan mencegah kerusakan lebih lanjut.

#### Dosis dan Sediaan NaCl Hipertonik

Konsentrasi dan volume NaCl hipertonik yang digunakan sangat bervariasi secara signifikan, dari konsentrasi 1,5% hingga 23%, dan volume 10 hingga 30ml/kg berat badan. Saat ini, bentuk sediaan yang paling sering digunakan adalah larutan 7,2% yang diberikan secara bolus dalam volume rendah. Selain itu, larutan 3% juga dapat direkomendasikan untuk diberikan secara kontinyu dan dikatakan memiliki efek samping yang lebih rendah. Larutan 7,2% memiliki osmolaritas 2280 mOsm/L sedangkan larutan 3% memiliki osmolaritas 950 mOsm/L. Berdasarkan

hal tersebut maka larutan manitol 15% memiliki nilai osmolaritas setara larutan NaCl hipertonik 3%.

## Cara Pemberian NaCl Hipertonik

NaCl hipertonik telah menjadi agen resusitasi yang dapat diberikan secara bolus maupun secara infus kontinyu.

# Pemberian NaCl Hipertonik Secara Infus Kontinvu

Pemberian NaCl hipertonik pada cedera kepala berat bertujuan juga antara lain untuk mengobati hiponatremia yang terjadi atau untuk menciptakan kondisi hipernatremia.3 Penelitian yang dilakukan pada 34 pasien dewasa dengan GCS 13 atau kurang akibat cedera kepala. Pasien tersebut dibagi ke dalam dua kelompok. Pada kelompok NaCl hipertonik diberikan 1,6% NaCl yang tertitrasi untuk mengobati instabilitasi hemodinamik dengan tekanan darah sistolik < 90mmHg pada periode prehospital dan inhospital hingga maksimal 5 hari dan sebagai terapi rumatan diberikan NaCl normal. Pada kelompok lainnya diberikan larutan Ringer Lactate sebagai terapi instabilitas hemodinamik, dan NaCl setengah dari kadar normal sebagai terapi rumatan. Hasil dari penelitian tersebut tidak ditemukan perbedaan perjalanan penurunan tekanan intrakranial antara pada kedua kelompok tersebut. Pada anakanak telah banyak dilakukan penelitian untuk mengetahui efek pemberian NaCl hipertonik. Dosis efektif pada anak yaitu pada rentang 0,1 hingga 1,0 mL/kgBB/jam. Pemilihan manitol atau NaCl hipertonik sebagai agen perosmolar lini pertama diserahkan pada dokter yang mengobatinya. Pada panduan penatalaksanaan cairan pada anak dengan peningkatan tekanan intrakranial, direkomendasikan pemberian infus kontinyu larutan NaCl 3% untuk mengendalikan peningkatan tekanan intrakranial.

# Pemberian NaCl Hipertonik Secara Bolus

Pemberian bolus untuk pengobatan hipertensi intrakranial pada 4 serial kasus telah dipublikasikan untuk mengevaluasi pemberian infus bolus NaCl hipertonis antrara 7,2 hingga 10% pada pasien yang mengalami TBI. Dari total 34 pasien yang turut serta dalam penelitian didapatkan bahwa pemberian infus bolus NaCl

hipertonik dapat menurunkan secara signnifikan tekanan intrakranial pada seluruh pasien penelitian tersebut. NaCl hipertonik efektif menurunkan tekanan intrakranial pada pasien yang refrakter terhadap manitol. Enam dari tujuh penelitian RCT mendukung penggunaan NaCl hipertonik secara bolus sebagai terapi peningkatan tekanan intrakranial, dan tidak terdapat penelitian yang memberikan hasil buruk dibanding terapi lain pada pemberian NaCl hipertonik secara bolus. Pengukuran efek terapi hiperosmolar dapat diukur melalui osmolaritas serum. Target osmolaritas serum yaitu 300-320 mOsm/liter. Osmolaritas dapat dihitung berdasarkan kadar sodium (mOsm/ liter), glukosa (mg/dl), dan blood urea nitrogen (mg/dl), berdasarkan rumus osmolaritas yaitu (2  $\times$  sodium) + (glukosa  $\div$  18) + (blood urea nitrogen ÷ 3). Efek pemberian manitol atau larutan salin hipertonik dapat juga diketahui dengan menilai kadar sodium dalam serum, dimana nilai yang diharapkan yaitu antara 145-150 mmol/liter.8

#### Efek Samping NaCl Hipertonik

Rebound phenomenon yang terjadi pada penggunaan manitol juga dilaporkan terjadi pada pemberian NaCl 3% pada edema tanpa trauma, namun fenomena tersebut belum pernah dilaporkan pada pemberiannya untuk cedera kepala berat bahkan pada pemberian berulang.<sup>2</sup> Pada sebuah penelitian diketahui bahwa kejadian rebound relatif lebih jarang dengan durasi yang lebih pendek pada pasien yang diberikan NaCl hipertonik dibandingkan pada pasien yang diberikan manitol. 9,10 Salah satu efek samping yang paling buruk dan mungkin terjadi pada pemberian NaCl hipertonik adalah central pontine myelinolysis atau osmotic demyelination syndrome, yang melibatkan destruksi mielin terutama pada pons dengan gambaran klinis letargi dan quadraparesis. Infus menggunakan NaCl hipertonik berisiko menyebabkan central pontine myelinolysis apabila diberikan pada pasien dengan riwayat hipernatremia kronis sebelumnya. Pada pasien anak hipernatremia dan hiperosmolaritas yang terjadi secara umum dapat ditoleransi dengan baik selama tidak terdapat kondisi lain yang memberatkan, seperti misalnya hipovolemia yang kemudian dapat menyebabkan gagal ginjal akut.<sup>2,9,10</sup> Terapi hiperosmosis dapat menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit, dan hal ini pada pemberian NaCl hipertonik berupa peningkatan kadar natrium dan klorida diatas normal hingga terjadi hipernatremia dan asidosis hiperkloremik. Selain itu, sejumlah besar kalium juga terbuang melalui ginjal sehingga terjadi hipokalemia. Plebitis dan kerusakan jaringan sekitar daerah pemasangan infus larutan hiperosmolar dapat terjadi apabila lokasinya di daerah vena perifer. Larutan NaCl 2% atau lebih harus diberikan melalui kateter vena sentral.<sup>4,9,10</sup>

# Perbandingan Pemberian Manitol dengan NaCl Hipertonik

Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk membandingkan penggunaan manitol dengan NaCl hipertonik yang memberikan hasil bervariasi. Sebagian besar hasil penelitian menunjukkan bahwa NaCl hipertonik efek mengendalikan memberikan intrakranial yang lebih baik dibanding manitol. Pada beberapa penelitian didapatkan hasil berupa penurunan tekanan intrakranial yang lebih baik pada beberapa menit hingga jam pertama setelah pemberian NaCl hipertonik dibanding manitol. Meskipun demikian, pada beberapa penelitian lainnya tidak didapatkan perbedaan antara efek pemberian NaCl hipertonik dengan manitol. Baik pada pemberian manitol maupun NaCl hipertonik, tidak didapatkan risiko hipotensi yang signifikan. Berikut hasil beberapa penelitian mengenai perbandingan efek pemberian manitol dengan NaCl hipertonik pada peningkatan tekanan intrakranial akibat cedera kepala. 9-10

# Pro Kontra Pemakaian Terapi Hiperosmolar pada Cedera Kepala

Pada suatu penelitian didapatkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi hiperosmolar memiliki luaran yang lebih buruk dibanding kontrol pada bulan ketiga. Hal tersebut disimpulkan setelah sebelumnya kemungkinan adanya variabel lain yang dapat mengacaukan hasil penelitian disingkirkan. Beberapa alasan terjadinya hal tersebut adalah pertama patofisiologi dari penyebab edema cerebral. Pada cedera kepala edema cerebral yang terjadi sebagian besar adalah edema sitotoksik yang resisten terhadap

Tabel 1. Berbagai Penelitian mengenai Perbandingan Efek Pemberian Manitol dengan NaCl Hipertonik
pada Peningkatan Tekanan Intrakranial Akibat Cedera Kepala

Peneliti dan Tahun Penelitian	Design Penelitian	Jumlah Pasien	Perubahan Neurologis/ Mortalitas
Ichal dkk. 2009	RCT	34	Skor GOS lebih baik pada kelompok NaCl hipertonis
Francony dkk. 2009	RCT	20	Tidak spesifik
Harutjunyan dkk. 2005	RCT	32	Angka survival 59% pada kelompok NaCl hipertonik, 40% pada kelompok manitol
Vialet dkk. 2003	RCT	20	Tidak terdapat perbedaan tingkat mortalitas merupakan perkembangan status neurologis pada hari ke-90
Yildizdas dkk. 2006	Retrospektif, crossover	67	Tingkat mortalitas dan durasi periode koma lebih rendah pada kelompok NaCl hipertonik dibanding kelompok manitol

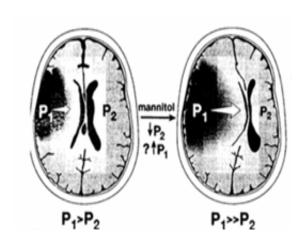
Dikutip dari: Mortazavi dkk.9

terapi hiperosmotik, serta timbul bekuan darah yang juga menimbulkan resistensi terhadap terapi tersebut. Selain itu, adanya kerusakan sawar darah-otak juga menjadi alasan timbulnya hasil yang buruk tersebut. 11-12

# Efek Samping Terapi Hiperosmolar

Terdapat beberapa penelitian yang mengemukakan efek samping dari pemberian larutan salin hipertonis. Salah satu komplikasi terburuk yaitu terjadinya central pontine myelinolysis atau osmoticdemyelination syndrome, dimana terjadi kerusakan mielin di dalam pons yang ditandai dengan letargi dan quadraparesis. Efek samping ini umumnya terjadi akibat koreksi cepat dengan pemberian larutan salin hiponatremi hipertonik. Pada penelitian dengan dosis bolus, rata-rata konsentrasi sodium tertinggi setelah pemberian larutan salin hipertonik yaitu 170,7 mmol/L, dan tidak ditemukan efek samping. Dikatakan bahwa kadar sodium dalam serum sebaiknya diukur dalam waktu 6 jam setelah pemberian bolus. Efek samping yang umum ditemukan pada pemberian osmoterapi yaitu volume yang berlebih, dan merupakan masalah yang potensial pada pasien yang mengalami gangguan kardiopulmonal.

Pemberian larutan salin hipertonik umumnya mengalami hipervolemik, sedangkan pemberian manitol awalnya akan mengalami hipervolemik, kemudian mengalami dehidrasi. namun diperlukan Pada pasien dimana volume yang dipertahankan seperti pada perdarahan subarahnoid, larutan salin hipertonik memberikan terapi terhadap hipertensi intrakranial dan pencegahan/pengobatan vasospasme. Pemberian manitol berpotensi berbahaya, namun tetap dapat digunakan dengan pengawasan melalui tekanan vena sentral dan memperhatikan input dan output cairan. Manitol diekskresi melalui membran glomerular secara utuh dapat mengakibatkan gagal ginjal. Walaupun mekanisme terjadinya masih belum jelas, namun kemungkinan berhubungan dengan osmolaritas yang sangat tinggi pada tubulus, mengakibatkan nekrosis tubular akut. 11,12



Gambar 2.4 Efek Pemberian Manitol pada Edema Serebri.12

#### 5.3 Natrium laktat hipertonik

Merupakan larutan hipertonik yang berisi natrium laktat, kalium klorida, dan kalsium klorida dalam konsentrasi fisiologis. Laktat digunakan sebagai metabolit interselular kunci antara glikolisis dan fosforilasi oksidatif yang keduanya dapat diproduksi dan digunakan oleh otak dibawah kondisi patologis. Studi terhadap hewan dan manusia menunjukkan bahwa laktat dapat mencegah efek neurologis yang merugikan dari hipoglikemia, mengindikasikan bahwa laktat sistemik dapat dimetabolisme oleh otak. 12,13

Mekanisme kerja natrium laktat hipertonik

Natrium laktat hipertonik dalam volume kecil selama kondisi hipovolemia pada penderita postoperasi jantung mampu meningkatkan curah jantung, penghantaran oksigen, keluaran urin, mengurangi asidosis metabolik, dan menjaga hemodinamik agar tetap stabil. Hasil tersebut lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian kristaloid. Beberapa penelitian menunjukkan pemberian infus laktat pada cedera kepala akan meningkatkan suplai glukosa yang akhirnya mempengaruhi hasil fungsional dan histologis. Laktat diduga menjadi sumber energi otak pada penderita yang mengalami cedera kepala maupun yang tidak, efek ini didapatkan dengan menaikkan konsumsi oksigen mitokondria. Laktat mampu menaikkan konsumsi oksigen mitokondria jaringan otak, sedangkan glukosa menjaga konsumsi oksigen mitokondria jaringan otak pada nilai yang stabil.<sup>12</sup>

Prinsip kerja cairan hiperosmotik seperti natrium laktat hipertonik adalah untuk menghasilkan gradien osmotik diantara sawar darah otak (blood brain barrier) karena impermeabilitas sawar darah otak terhadap manitol dan Na, namun tidak terhadap laktat. Sifat hiperosmotik natrium laktat hipertonik yang berasal dari konsentrasi Na, sedangkan laktat berperan sebagai alternatif sumber energi untuk jaringan otak, terutama pada keadaan post-iskemia. Efektivitas cairan hiperosmotik bergantung pada "koefisien refleksi" pada agen terlarutnya, yang menentukan impermeabilitas relatif dari sawar darah otak terhadap larutan. Koefisien refleksi 1 berarti sawar darah otak impermeabel (tidak dapat

ditembus) absolut terhadap komponen terlarut, sedangkan 0 berarti permeabel total. koefisien refleksi Na adalah 1 dan manitol adalah 0,9, karena itu larutan hipertonik yang mengandung Na secara teoritis bisa lebih superior dibanding manitol dalam menurunkan tekanan intrakranial atau pembengkakan otak. Sayangnya belum ada bukti yang mendukung teori ini.13 Studi ini menunjukkan bahwa natrium laktat hipertonis berhubungan dengan efek diuretik yang kurang dibandingkan manitol, yang sudah dilaporkan oleh studi lain. Rozet et al juga melaporkan balans cairan negatif yang terjadi setelah pemberian manitol dan peningkatan kadar laktat setelah pemberian natrium laktat hipertonis. Peningkatan kadar laktat dapat merupakan sekunder dari hipovolemia efektif yang dicetuskan manitol. Baik hipertonik salin 3% maupun hipertonik laktat memiliki kadar Na yang sama dan meningkatkan kadar Na serum.13

#### Efek samping natrium laktat hipertonik

Peningkatan kadar Na serum merangsang pelepasan hormon antidiuretik, menimbulkan absorpsi air bebas dari ginjal yang menjelaskan efek diuretik hipertonik salin laktat yang lebih kecil dibandingkan manitol. Manitol berhubungan dengan penurunan CVP signifikan dibandingkan hipertonik salin laktat, kemungkinan dikarenakan efek diuretik dari manitol. Kami mengamati peningkatan signifikan dari CVP dalam 15 menit setelah pemberian hipertonik salin laktat, dapat diakibatkan ekspansi volume dari larutan hiperosmotik, namun peningkatan tersebut tidak bertahan. Temuan yang sama ditunjukkan oleh studi Gemma et al setelah pemberian hipertonik salin 7,5%. 13 Laktat dianggap dapat meningkatkan kadar gula darah melalui glukoneogenesis hepatik (siklus Cori). Terdapat beberapa penelitian mengenai efek pemberian larutan RL dan NaCl terhadap kadar gula darah. Pemberian RL 20 ml/ kg akan meningkatkan kadar gula darah sebanyak  $14.56 \pm 0.51$  mg/dl, sedangkan pemberian NaCl hipertonik 100 ml meningkatkan glukosa darah 3,8% dibandingkan baseline. Penelitian serupa menunjukkan peningkatan kadar gula darah yang signifikan pada kelompok natrium laktat hipertonik yang dapat diakibatkan karena volume pemberian natrium laktat hipertonik

yang lebih banyak pada pasien, respons stres pembedahan, dan pengaruh dari isoflurane selama prosedur operasi. 13 Kadar gula darah yang tinggi dapat menimbulkan efek negatif pada otak, pasien dengan cedera otak traumatik berat dengan kadar gula darah post operasi >200 mg/ dl memiliki prognosa buruk secara signifikan dibandingkan pasien dengan kadar gula darah < 200 mg/dl. Teori lama mengatakan bahwa kadar gula darah yang tinggi dapat merugikan pada kondisi iskemik karena glukosa akan dikonversi menjadi asam laktat yang dapat merusak jaringan saraf. Namun bukti-bukti mendukung teori baru dari Schrurr et al, bahwa efek merugikan dari hiperglikemia selama iskemia serebral tidak berhubungan dengan laktat melainkan karena pelepasan corticosterone sebagai respons dari kadar gula yang tinggi. Kontras pada kondisi post iskemik dimana oxygen delivery akan segera membaik, laktat berperan sebagai substrat siap pakai, yang akan langsung dikonversi menjadi Kemudian piruvat memasuki siklus asam trikarboksilat memproduksi ATP, dimana satu molekul laktat menghasilkan 17 ATP.<sup>13</sup>

# Berbagai penelitian mengenai natrium laktat hipertonik

Natrium laktat hipertonik saat ini merupakan alternatif yang menarik baik sebagai cairan resusitasi maupun osmoterapi. Sebuah studi membandingkan efikasi dari natrium laktat hipertonik dan manitol pada penurunan tekanan menunjukkan intrakanial bahwa natrium hipertonik menghasilkan penurunan laktat tekanan intrakranial yang nyata dan signifikan dibanding manitol. Namun studi yang sama juga menunjukkan penurunan kadar gula darah yang signifikan pada pasien yang mendapatkan natrium laktat hipertonik. peningkatan kadar gula darah hingga batas tertentu berhubungan dengan efek merugikan pada hasil akhir neurologis. Penelitian tentang efek manitol dan natrium laktat hipertonik pada tekanan intrakranial pun telah dilakukan dan memberikan hasil natrium laktat hipertonik dilaporkan lebih efektif dalam menurunkan tekanan intra kranial dan memiliki efek lebih panjang dari manitol. Pemberian bolus natrium laktat hipertonik 3% 5 ml/kg dengan manitol, tidak menemukan perbedaan

dalam relaksasi otak pada kedua grup tersebut. Efek infus natrium laktat hipertonik 3% 160 ml dan manitol 20% 150 ml terhadap relaksasi otak, menunjukkan hasil bahwa salin hipertonis lebih baik dibandingkan manitol 20%, yang mana tidak sesuai dengan temuan kami (natrium laktat hipertonik memiliki konsentrasi Na yang sama dengan salin hipertonik. Perbedaan ini disebabkan karena perbedaan volume pada cairan hiperosmotik yang diberikan pada pasien dan populasi yang diteliti.13

# VI. Simpulan

Manitol dan NaCl hipertonik sebagai obat terapi hiperosmolar dalam penatalaksanaan pasien trauma kepala masih menjadi pilihan. Kedua obat tersebutdiyakiniefektifdalammengurangitekanan intrakranial dalam penatalaksanaan hipertensi intrakranial akibat trauma. Berbagai penelitian, termasuk penelitian RCT menunjukkan bahwa pemberian NaCl hipertonik lebih efektif dalam menurunkan tekanan intrakranial, dibanding manitol. Namun, keuntungan yang ditimbulkan terhadap peningkatan status neurologis pasien dari pemberian NaCl hipertonik dibanding manitol tidak jelas meskipun terdapat trend positif ke arah penggunaan NaCl hipertonik, sehingga belum cukup kuat untuk dapat merekomendasikan penggunaan, konsentrasi dan cara pemberian untuk hipertonik terapi hipertensi intrakranial. Sebagai pertimbangan lain, NaCl hipertonik juga tidak menyebabkan hipotensi dibanding manitol. Namun efek samping yang ditimbulkan oleh kedua obat tersebut juga cukup banyak; mulai dari gangguan elektrolit hingga efek terhadap jantung, ginjal serta organ-organ lain. Dalam penggunaannya harus disertai dengan alat monitoring untuk mencegah efek samping pada organ-organ. Efektivitas cairan hiperosmotik dalam mengurangi edema pada jaringan yang pembuluh darahnya mengalami kerusakan juga masih dipertanyakan. Bahkan penggunaan obatobatan tersebut sebagai terapi hiperosmlar diduga malah meningkatkan angka kematian karena dapat memperluas edema sehingga semakin memperburuk peningkatan tekanan intrakranial. Disamping sifat hiperosmotiknya, hiperosmolar seperti manitol, NaCl hipertonik, natrium laktat hipertonik dapat meningkatkan perfusi otak melalui efek pada reologi darah, pengempisan eritrosit, dan penurunan produksi cairan serebrospinal. Baik manitol maupun natrium laktat hipertonik keduanya memiliki sifat anti inflamasi. Manitol memiliki sifat menghancurkan radikal bebas (free-radical scavenging) yang dapat menurunkan kadar katalase, malondialdehid, dan glutasion peroksidase yang meningkat pada cedera otak traumatik. Efek ini tidak dimiliki oleh natrium laktat hipertonik. Natrium laktat hipertonik mengandung levo-laktat, yang berperan sebagai substrat siap pakai bagi metabolisme energi otak pada kondisi pasca iskemik. Manitol tidak memiliki keuntungan ini, disebabkan oleh sifat osmotiknya. Manitol maupun natrium laktat hipertonik memiliki keunggulan masing-masing terhadap kondisi pasien secara spesifik. Natrium laktat hipertonik direkomendasikan pada pasien dengan suspek hipovolemia atau hipoksia, sedangkan manitol direkomendasikan pada kasuskasus dengan baseline gula darah yang tinggi, riwayat diabetes atau kondisi hipernatremia.

Dalam penelitian prospektif acak pada manusia yang membandingkan efek dari larutan natrium laktat hipertonik dan manitol ekuosmolar dan ekuivolemik terhadap relaksasi otak, tekanan darah, CVP, dan kadar gula darah intraoperatif. Natrium laktat hipertonik dapat direkomendasikan sebagai alternatif manitol dalam menghasilkan relaksasi otak selama prosedur kraniektomi pada kasus cedera otak traumatik sedang, hemodinamik tidak stabil dan/atau risiko hipovolemia dan bukan pada pasien dengan riwayat diabetes.

#### **Daftar Pustaka**

- 1. Bullock MR, Povlishock JT. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Edisi ke-3. Journal of Neurotrauma. 2007;24(1): S1–S2.
- 2. Haddad S, Arabi Y. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2012, 20:12.

- 3. Helmy A, Vizcaychipin M, Gupta AK. Traumatic brain injury: intensive care management. Br J Anaesth 2007; 99: 32–42.
- 4. Kolmodin L, Sekhon MS, Henderson WR, Turgeon AF, Griesdale DE. Hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review. Annal Intensive Care. 2013; 3: 35.
- 5. Wakai A, McCabe A, Robert I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. The Cochrane Collaboration. 2013; 8: 1–21.
- 6. Wani AA, Ramzan AU, Nizami F, Malik NK, Kirmani AR, Bhatt AR, dkk. Controversy in use of mannitol in head injury. Indian Journal of Neurotrauma. 2008; 5(11): 11–3.
- 7. Sharma G, Setlur R, Swamy MN. Evaluation of mannitol as an osmotherapeutic agent in traumatic brain injuries by measuring serum osmolality. MJAFI 2011;67:230–233.
- 8. Li J, Wang B. Hyperosmolar therapy for the intracranial pressure in neurological practice: manitol versus hypertonic saline. International Journal of Anesthesiology Research. 2013; 1: 56–61.
- Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, Griessennauer CJ, Shoja MM, Tubbs RS, dkk. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. JNeurosurg. 2012; 116:210–21.
- 10. Collins TR. Hyperosmolar therapy yield worse results in primary ICH patients, database review show. Neurology Today. 2014; 42–5.
- 11. Marko NF. Hypertonic saline, not mannitol should be considerred gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. Critical Care. 2012; 16: 1–3.
- 12. Arifin MZ, Risdianto A. Perbandingan efektivitas natrium laktat dengan manitol untuk menurunkan tekanan intrakranial

penderita cedera kepala berat. MKB 2012, Volume 44 No. 1.

13. Ahmad RM, Hanna. Effect of equiosmolar solutions of hypertonic sodium lactate versus mannitol in craniectomy patients with moderate traumatic brain injury. Med J Indones. 2014; 23-1.