

Pemberian Salin Hipertonik 3% Selama Kraniotomi pada Pasien dengan Cedera Otak Traumatik Memberikan Relaksasi Otak yang Lebih Baik Dibandingkan dengan Manitol 20%

Made Ayu Damayanthi*, I Ketut Sinardja*, I Nyoman Golden**

*Bagian/SMF Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif

**Bagian Bedah/SMF Bedah Saraf Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana/Rumah Sakit Pusat Sanglah Denpasar

Abstrak

Latar Belakang dan Tujuan: Manitol telah dipakai secara luas sebagai pilihan osmotherapi untuk menurunkan masa otak baik itu akibat cedera otak maupun tumor. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa salin hipertonik sama efektifnya bahkan lebih baik dalam menurunkan tekanan intrakranial maupun menurunkan masa otak intraoperatif. Penelitian ini bertujuan untuk menilai kondisi relaksasi otak setelah pemberian salin hipertonik 3% dibandingkan dengan manitol 20% selama kraniotomi pada pasien dengan cedera otak traumatik.

Subyek dan Metode: Empat puluh dua pasien dengan cedera otak traumatik yang memenuhi kriteria eligibilitas diikutsertakan dalam penelitian uji klinik prospektif ini. Keempatpuluhdua pasien dibagi menjadi dua kelompok, kelompok A menerima 5 mL/kgBB salin hipertonik 3% dan kelompok B menerima 5 mL/kgBB manitol 20% yang diberikan saat insisi kulit kepala selama 15 menit. Pada saat pembukaan duramater, dokter bedah saraf menilai relaksasi otak berdasarkan skala empat poin, selanjutnya data relaksasi otak dibagi menjadi data dikotom (*favorable* dan *unfavorable*). Analisis statistik dilakukan uji chi-kuadrat dan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil: Kondisi otak *favorable* didapatkan pada 19 pasien (90,5%) pada kelompok A dan 13 pasien (61,9%) pada kelompok B. Analisis statistik menyebutkan kondisi relaksasi otak setelah pemberian salin hipertonik 3% bermakna lebih baik dibandingkan dengan manitol 20% (uji chi-kuadrat, nilai $p < 0,05$).

Simpulan: Pemberian salin hipertonik 3% selama kraniotomi pada pasien dengan cedera otak traumatik memberikan relaksasi otak yang lebih baik dibandingkan manitol 20%

Kata kunci: cedera otak traumatik, kraniotomi, manitol 20%, relaksasi otak, salin hipertonik 3%

JNI 2013;2(3): 135–39

Hypertonic Saline 3% Provide a Better Brain Relaxation During Craniotomy in Patients with Traumatic Brain Injury Compared to Mannitol 20%

Abstract

Background and Objective: Mannitol has been widely used as an osmotherapy agent to reduce brain mass caused either by brain injury or tumor. Many studies argued that hypertonic saline is as effective or even better in reducing intracranial pressure and intraoperative brain mass. The purpose of this study was to evaluate brain relaxation after administration of hypertonic saline 3% compared to mannitol 20% during craniotomy in patients with traumatic brain injury.

Material and Methods: Forty two patients who met the eligibility criteria were enrolled into this prospective clinical trial. Patients were randomized into two groups, group A received 5 mL/kg of hypertonic saline 3% and group B received 5 mL/kg of mannitol 20% at scalp incision, infused in 15 minutes. After opening duramater, neurosurgeon assessed brain relaxation on four-point scale. Data were dichotomized into two points (favorable and unfavorable) and analyzed by chi-square test, p-value less than 0.05 was considered significant.

Results: Favorable brain were observed in 19 patients (90.5%) in group A and 13 patients (61.9%) in group B. Statistical analysis showed that brain relaxation after administration of hypertonic saline 3% was significantly better compared to mannitol 20% (chi-square test, p-value less than 0.05).

Conclusion: The present study demonstrated that administration of hypertonic saline 3% provides better brain relaxation during craniotomy in patients with traumatic brain injury compared to mannitol 20%.

Keywords: brain relaxation, craniotomy, hypertonic saline 3%, mannitol 20%, traumatic brain injury

JNI 2013;2(3): 135–39

I. Pendahuluan

Cedera otak traumatik merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada pasien dewasa muda.¹ Proses cedera otak ini menimbulkan cedera otak primer dan sekunder. Cedera primer berkaitan dengan cedera awal dan dapat berupa perdarahan pada parenkim otak, iskemia kompresi dan/atau cedera saraf secara langsung. Cedera primer tidak dapat dirubah dan dapat memicu sejumlah proses yang menyebabkan cedera otak sekunder. Cedera otak sekunder melibatkan perubahan-perubahan yang disebabkan oleh penurunan aliran darah yang bisa dicegah dengan melakukan resusitasi segera untuk memperbaiki tekanan perfusi otak dan mencegah cedera iskemik.²

Pasien dengan cedera otak traumatik seringkali membutuhkan tindakan pembedahan baik itu untuk evakuasi hematoma intrakranial maupun untuk menurunkan tekanan intrakranial. Dalam rangka pembedahan tersebut, seorang dokter anestesi harus mampu mengendalikan tekanan intrakranial dengan tujuan agar otak tetap relaks selama tindakan sehingga dokter bedah tidak membuat banyak trauma dengan melakukan banyak retraksi otak.³

Relaksasi otak selama tindakan kraniotomi sangatlah penting, terutama pada pasien dengan hipertensi intrakranial. Relaksasi otak ini telah dianggap sebagai tolak ukur penilaian proteksi otak oleh karena dapat menurunkan kompresi pada otak, hipoperfusi lokal dan iskemia otak.³

Pemberian osmoterapi pada saat awal tindakan kraniotomi sebelum dilakukan membuka duramater merupakan salah satu tindakan untuk menghasilkan relaksasi otak. Sampai saat ini hanya 2 obat yang dipakai untuk tujuan osmoterapi yaitu manitol dan salin hipertonik. Infus manitol intravena disebut sebagai standar baku terapi untuk penanganan peningkatan tekanan intrakranial.⁴ Meskipun manitol mendominasi pilihan osmoterapi selama beberapa tahun, terdapat beberapa keterbatasan dari manitol. Kejadian hiperosmolalitas sering terjadi dan kadar osmolaritas serum >320 mOsm/L berhubungan dengan efek samping ginjal dan sistem saraf pusat. Kejadian diuresis osmotik akibat pemberian manitol dapat menyebabkan hipotensi terutama pasien yang hipovolemia.⁵

Beberapa penelitian secara prospektif yang membandingkan efek manitol dan salin hipertonik pada tekanan intrakranial menyebutkan bahwa salin hipertonik sama efektifnya, bahkan lebih baik dibandingkan manitol dalam menurunkan tekanan intrakranial.⁶⁻¹⁰ Sebagian besar penelitian tentang perbandingan efek manitol dan salin hipertonik untuk penanganan penurunan tekanan intrakranial

dilakukan di unit perawatan intensif. Sedangkan penelitian yang membandingkan efek klinis kedua obat tersebut pada pasien yang menjalani tindakan bedah saraf belum banyak dilakukan.¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk menilai kondisi relaksasi otak setelah pemberian salin hipertonik 3% dibandingkan dengan manitol 20% selama kraniotomi pada pasien dengan cedera otak traumatik.

II. Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan uji klinik intervensional yang dilakukan secara prospektif pada pasien yang mengalami cedera otak traumatik dan menjalani operasi bedah kraniotomi di Instalasi Rawat Darurat RSUP Sanglah Denpasar. Empat puluh dua pasien dengan cedera otak traumatik yang akan menjalani operasi bedah kraniotomi dikutsertakan pada penelitian ini. Data penelitian dikumpulkan dari bulan November 2012 sampai April 2013. Kriteria inklusi yaitu pasien dengan cedera otak traumatik, usia 16-65 tahun, pada gambaran CT scan kepala ditemukan adanya gambaran fokal lesi berupa perdarahan subdural atau intraserebral yang memerlukan tindakan kraniotomi, ditemukan gambaran edema serebri atau *midline shift* pada pembacaan CT scan kepala. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan status fisik ASA V, hiponatremia atau hipernatremia praoperasi (natrium serum <135 atau >145 mEq/L), mendapatkan terapi hiperosmoler baik manitol maupun salin hipertonik pada 24 jam terakhir pra operasi, riwayat gagal ginjal atau gagal jantung kongestif. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dirandomisasi untuk menerima baik itu salin hipertonik 3% 5mL/kgBB (osmolaritas=1024 mOsm/L disebut kelompok A) atau manitol 20% 5 dengan dosis mL/kgBB (1gr/kgBB, osmolaritas=1098 mOsm/L disebut kelompok B). Cairan tersebut diberikan saat insisi kepala selama 15 menit melalui infus vena perifer.

Pasien yang akan dijadikan sampel diperlakukan sesuai pengelolaan pasien dengan cedera kepala. Pasien diposisikan *head up* 30° dan dipastikan tidak ada obstruksi aliran vena jugularis kanan dan kiri. Untuk pengelolaan jalan nafas dan ventilasi dilakukan tindakan laringoskopi intubasi dengan induksi fentanyl 2 mcg/kgBB, propofol 2 mg/kgBB, lidokain 1,5 mg/kgBB dan pelumpuh otot vekuronium 0,1mg/kgBB. Pemeliharaan anestesi dengan sevoflurane 1% dalam oksigen dan *compressed air* serta propofol dengan rentang dosis 3-4 mg/kg/jam; bolus fentanyl dan vekuronium sesuai kebutuhan dokter anestesi. Sebelum pembukaan duramater, *end-tidal* CO₂

dipertahankan pada rentang 35–45 mmHg, saturasi oksigen dipertahankan 100%, tekanan arteri rerata dipertahankan kurang lebih 20% dari tekanan arteri rerata basal dan kebutuhan cairan pemeliharaan diberikan NaCl 0,9 %.

Penilaian relaksasi otak dilakukan oleh dokter bedah saraf saat pembukaan duramater. Penilaian didasarkan atas skala empat poin (1=otak sangat relaksasi; 2=relaksasi otak cukup memuaskan; 3=otak tegang tapi tidak membutuhkan penanganan lanjutan; 4=otak sangat bengkak dan membutuhkan penanganan lebih lanjut). Tindakan hiperventilasi sampai rentang *end-tidal* CO₂ 30–35 mmHg didasarkan pada penilaian awal dari relaksasi otak. Pengelolaan pasca operasi didasarkan pada penilaian kondisi GCS awal sebelum operasi dan kondisi pasien selama operasi.

Semua data relaksasi otak kemudian dibagi menjadi data dikotom (*favorable* = skala 1 dan 2 pada skala empat poin; *unfavorable*= skala 3 dan 4 pada skala empat poin). Perbandingan relaksasi otak dianalisis dengan uji chi-kuadrat dan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

III. Hasil

Tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kedua kelompok berdasarkan umur, jenis kelamin, kadar natrium pra-operasi, osmolaritas darah pra-operasi dan kondisi GCS pra-operasi. Jumlah kondisi otak yang *favorable* pada kelompok salin hipertonik 3% sebesar 19 orang dan 13 orang pada kelompok manitol 20%. Sedangkan kondisi otak *unfavorable* sebesar 2 orang pada kelompok salin hipertonik 3% dan 8 orang pada kelompok manitol 20%.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	NaCl 3% (A) (n=21)	Manitol 20% (B) (n=21)	P
Umur (tahun)	43,67±15,77	50,67±14,46	0,093 ^a
Jenis kelamin			
Laki-laki	14(66,7%)	16(76,2%)	0,495 ^b
Perempuan	7(33,3%)	5(23,8%)	
Berat Badan (kg)	61,29±14,32	60,86±9,74	0,859 ^c
IMT (kg/m ²)	24,24±4,37	22,75±3,09	0,216 ^c
Kadar natrium pra-op	139,24±3,06	138,04±2,73	0,188 ^c
Osmolaritas pra-op	291,17±8,92	291,62±6,64	0,428 ^a
GCS			
Cedera Kepala Berat	8(38,1%)	10(47,6%)	0,844 ^d
Cedera Kepala Sedang	9(42,9%)	6(28,6%)	
Cedera Kepala Ringan	4(19%)	5(23,8%)	

Rerata±SD (numerik), % (kategorikal), ^aMann-Whitney test, ^bChi-square, ^cT-test, ^dLinear by linear Association, Signifikan $p < 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kondisi relaksasi otak secara signifikan lebih baik setelah pemberian salin hipertonik 3% dibandingkan dengan kelompok manitol 20% ($p < 0,05$) (**Tabel 2**).

Tabel 2. Kondisi Relaksasi Otak antara Kelompok Salin Hipertonik 3% dengan Manitol 20%

	Kondisi Relaksasi Otak		p
	<i>Favorable</i>	<i>Unfavorable</i>	
Salin Hipertonik 3%	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0,03*
Manitol 20%	13 (61,9%)	8 (38,1%)	

*Chi-Square, Signifikan $p < 0,05$.

IV. Pembahasan

Kami membandingkan efek dari pemberian salin hipertonik 3% dan manitol 20% pada relaksasi otak selama kraniotomi pada pasien dengan cedera otak traumatik. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa relaksasi otak pada pasien dengan cedera otak traumatik yang menjalani operasi bedah kraniotomi, setelah pemberian salin hipertonik 3% 5 mL/kgBB secara statistik bermakna lebih baik dibandingkan dengan pemberian manitol 20% 5 mL/kgBB.

Penelitian sebelumnya pada pasien dengan cedera otak menunjukkan bahwa salin hipertonik lebih efektif dibandingkan manitol untuk menurunkan tekanan intrakranial.^{8,10-13} Sebagian besar penelitian tersebut dilakukan pada populasi pasien di ruang perawatan intensif. Penelitian awal tentang efek salin hipertonik dilakukan oleh Worthley dkk. yang melaporkan bahwa dua pasien dengan cedera otak traumatik yang mengalami peningkatan tekanan intrakranial yang refrakter setelah pemberian manitol dan diuretik, berhasil ditangani dengan pemberian salin hipertonik.¹³ Kemudian Vialet dkk. dalam penelitiannya menyebutkan bahwa NaCl 7,5% efektif untuk mengelola episode hipertensi intrakranial pada pasien dengan cedera kepala.⁸ Huang dkk. dalam penelitiannya pada pasien dengan cedera kepala berat menyebutkan bahwa infus cepat dosis tunggal salin hipertonik berhasil menurunkan tekanan intrakranial.¹² Harutjunyan dkk. yang melakukan penelitian dengan membandingkan pemberian larutan NaCl 7,2%–*hydroxyethyl starch* 200/0,5 dengan manitol 15% menyebutkan bahwa pemberian salin hipertonik lebih efektif untuk mempertahankan tekanan intrakranial kurang dari 15 mmHg pada pasien dengan resiko hipertensi intrakranial.¹⁰

Penelitian tentang efektifitas salin hipertonik dan manitol pada operasi intrakranial mendapatkan hasil yang bervariasi. Hasil yang sama dengan penelitian kami didapatkan oleh Wu dkk. yang

meneliti efek salin hipertonik pada operasi elektif tumor otak supratentorial.¹⁴ Pada penelitian yang dilakukan Wu dkk. menunjukkan bahwa salin hipertonik 3% memberikan relaksasi otak yang lebih baik dibandingkan dengan manitol 20%. Walaupun dilakukan pada kondisi patologi otak yang berbeda, kami asumsikan bahwa pemberian salin hipertonik juga efektif untuk menghasilkan relaksasi otak pada kondisi cedera otak traumatik.

Hasil yang berbeda didapatkan pada beberapa penelitian. Rozet dkk., membandingkan efek larutan ekuiosmolar manitol 20% dan NaCl 3% pada relaksasi otak dan keseimbangan elektrolit juga menyebutkan tidak adanya perbedaan yang bermakna secara statistik pada kondisi relaksasi otak. Penelitian yang dilakukan oleh Rozet dkk. tersebut menilai kondisi relaksasi otak pada pasien yang dilakukan kraniotomi oleh berbagai sebab yang heterogen baik itu oleh sebab perdarahan non trauma maupun tumor yang memerlukan drainase cairan serebrospinal intraoperatif. Kondisi otak yang heterogen akan memberikan kontribusi pada efektifitas pemberian salin hipertonik atau manitol dalam menghasilkan relaksasi otak.⁶

Mekanisme kerja utama manitol maupun salin hipertonik dalam menurunkan tekanan intrakranial tergantung pada integritas sawar darah otak, koefisien refleksi dari larutan hiperosmoler dan gradien osmotik yang tercipta.¹⁵ Mekanisme efek osmotik dari salin hipertonik disebabkan oleh perbedaan gradien osmotik yang tercipta dari konsentrasi natrium yang lebih tinggi melewati sawar darah otak.¹⁶ Sedangkan mekanisme kerja manitol berasal dari efek peningkatan volume plasma yang akhirnya menurunkan hematokrit dan viskositas darah. Efek osmosis dari manitol sebagian besar disebabkan oleh efek rheologi sehingga efek manitol telambat 15–30 menit sampai tercipta gradien osmotik antara sel dan plasma.

Efektifitas dari larutan hiperosmoler juga tergantung dari koefisien refleksi sawar darah otak terhadap larutan. Natrium memiliki koefisien refleksi 1 dan manitol 0,9 sehingga lebih tidak permeabel dibandingkan manitol sehingga lebih efektif sebagai larutan osmotik.⁶ Selain itu efek dari manitol sehubungan dengan koefisien refleksi 0,9 yaitu potensial untuk terjadi *gap* pada celah sel dan mengakibatkan terjadinya *rebound phenomenon*, meski hal ini lebih sering terjadi pada pemberian dosis manitol berulang dan jarang terjadi pada pemberian manitol dosis tunggal.¹⁷

Keamanan merupakan isu yang paling penting dalam pemberian salin hipertonik dalam menurunkan tekanan intrakranial baik intraoperatif maupun saat pengelolaan pasien di ruang terapi

intensif. Komplikasi neurologis hubungan utamanya dengan perubahan cepat dari osmolaritas serum dan konsentrasi ion natrium, yang bisa mengakibatkan terjadinya koma, kejang maupun *central pontine myelinolysis*.¹⁸ Insiden *central pontine myelinolysis* setelah pemberian salin hipertonik sangatlah jarang. Pada suatu penelitian multisenter yang menilai sekuele neurologis setelah terapi hiponatremia berat dengan salin hipertonik, koreksi cepat dari hiponatremia kronik yang menyebabkan lesi otak demielinasi. Namun, lesi ini ditemukan pada pasien dengan hiponatremia ekstrim yang diberikan infus kontinyu selama 48 jam pertama.¹⁸ Salin hipertonik akan memicu peningkatan progresif kadar natrium dan osmolaritas plasma. Namun, kondisi hipernatremia-hiperosmolaritas berat dilaporkan hanya terjadi bila larutan ini diberikan berulang, yang menyebabkan kadar natrium >160 mmol/L.¹⁹ Pada penelitian kami kadar natrium paling tinggi 2 jam pasca pemberian salin hipertonik 3% sebesar 157 mmol/L. Efek samping dari pemberian salin hipertonik yang lain yaitu hiperkloremia. Hal ini berkaitan dengan pemberian larutan yang mengandung ion klorida yang berlebihan. Hiperkloremia akan meningkatkan angka kejadian ileus pascaoperasi dan gangguan homeostasis biologis. Pemantauan ketat setelah pemberian salin hipertonik penting untuk mencegah kondisi hipernatremia dan hiperkloremia.²⁰

V. Simpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, dapat kami simpulkan bahwa pemberian salin hipertonik 3% selama kraniotomi pada pasien dengan cedera otak traumatik memberikan relaksasi otak yang lebih baik dibandingkan manitol 20%. Hal ini didasarkan pada teori bahwa salin hipertonik 3% lebih tidak permeabel terhadap sawar darah otak dibandingkan manitol 20% sehingga lebih efektif sebagai larutan osmotik.

Daftar Pustaka

1. Cantrambone J, He W, Prestigiacomo C. The use of hypertonic saline in the treatment of post-traumatic cerebral edema: a Review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2008;34:397–409.
2. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7:728–41.
3. Lian A. Anestesia pada cedera kepala akut. *Anestesia & Critical Care*. 2004;22(2):176–9.
4. Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E12.

5. White H, Cook D, Venkantesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg.* 2006;102:1836–46.
6. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vavilala MS, Souter MJ, Lee LA, dkk. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology.* 2007;107(5):697–704.
7. Schwarz S, Geogiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke.* 2002;33(1):136–40.
8. Violet R, Albanese J, Thomacot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, dkk. Isovolum hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1683–87.
9. Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T. Randomized controlled trial on the effect of 20% mannitol solution and 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33(1):196–202.
10. Harutjunyan L, Holz C, Rieger A., Menzel M, Grond S, Soukup J. Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients—a randomized clinical trial. *Crit Care.* 2005;9(50):R530–40.
11. White H, Venkantesh B. Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review. *Anesth Analg.* 2008;107(3):979–88.
12. Huang SJ, Chang L, Han YY, Lee YC, Tu YK. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surg Neurol.* 2006;65(6):539–46.
13. Worthley LI, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline: report of two cases. *J Neurosurg.* 1988;68:478–81.
14. Wu CJ, Chen LC, Kuo CP, Ju DT, Borel CO, Cheng CH, Wong CS. A comparison of 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg.* 2010;110(3):903–7.
15. Boas W, Marques MB, Alves A. Hydroelectrolytic balance and cerebral relaxation with hypertonic isooncotic saline versus mannitol 20% during elective neuroanesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(4):456–68.
16. Boulard G, Marquinaud E, Sesay M. Osmotic cerebral oedema: the role of plasma osmolarity and blood brain barrier. *Ann Fr. Anesth Reanim.* 2003;22(3):215–9.
17. Paczynsky RP. Osmotherapy: basic concepts and controversies. *Crit Care Clin.* 1997;13(1):105–29.
18. Qureshi AI, Suarez JJ. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med.* 2000;28(9):3301–13.
19. Castillo LB, Bugeado GA, Paranhos JL. Mannitol or hypertonic saline for intracranial hypertension? A point of view. *Crit Care Resusc.* 2009;11(2):151–54.
20. Roquilly A, Mahe PJ, Latte DD, Loutrel O, Champin P, Di Falco C, dkk. Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: a 9-year retrospective study. *Crit Care.* 2011;15(5):R260.