

## **Mannitol untuk Hipertensi Intrakranial pada Cedera Otak Traumatik: apakah masih diperlukan?**

**Dewi Yulianti Bisri**

Bagian Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
RS. Hasan Sadikin–Bandung

### **Abstrak**

Angka kejadian cedera otak traumatika (COT) masih cukup tinggi berkisar 1,4 juta pertahun dengan angka kematian 15–20%. Peningkatan tekanan intrakranial (TIK) sangat sering terjadi setelah COT yang dihubungkan dengan angka mortalitas dan morbiditas. Terapi hipertensi intrakranial harus dimulai bila tekanan intrakranial 20 mmHg atau lebih, karena makin tinggi kenaikan tekanan intrakranial makin tinggi mortalitas. Komplikasi peningkatan TIK adalah terjadinya iskemia dan herniasi otak. Pada *guideline* terapi hipertensi intrakranial dikenal *first-tier therapy* dan *second-tier therapy*. *First-tier therapy* adalah drenase cairan serebrospinalis, hiperventilasi sedang mencapai PaCO<sub>2</sub> 30–35 mmHg, dan pemberian osmotik diuretik mannitol. Mannitol mampu menurunkan volume otak dan TIK, mengurangi viskositas darah, meningkatkan aliran darah otak, sehingga akan memperbaiki pasokan oksigen. Peningkatan deformabilitas eritrosit akan membantu menurunkan TIK. Akan tetapi, Cochrane systematic review menemukan tidak cukup data untuk membuat rekomendasi penggunaan mannitol untuk pengelolaan pasien cedera otak traumatik. Terapi diuretik dengan mannitol 0,25–1 g/kg diinfuskan dalam waktu lebih dari 10 menit sampai 20 menit dan diulang setiap 3–6 jam. Osmolaritas plasma harus dipantau dan tidak boleh lebih dari 320 mOsm/L. Efek akan dimulai pada menit ke 15–30 setelah pemberian dan menetap 90 menit sampai 6 jam. Simpulannya adalah karena dari *guideline Brain Trauma Foundation* yang menyebutkan bahwa mannitol digunakan untuk *first-tier therapy*, maka pada pekerjaan sehari-hari dalam mengelola pasien cedera kepala berat dengan hipertensi intrakranial kita tetap memberikan terapi mannitol.

**Kata kunci:** cedera otak traumatik, hipertensi intrakranial, mannitol, osmotik diuretik.

JNI 2013;2(3): 177–87

## **Mannitol for Intracranial Hypertension in Traumatic Brain Injury: is it still needed?**

### **Abstract**

The incidence of traumatic brain injury (TBI) remains high, about 1.4 million per year with a mortality rate of 15–20%. Increased intracranial pressure (ICP) is very common after TBI. Increased ICP is associated with incidence of mortality and morbidity. Intracranial hypertension therapy should be initiated when the ICP is 20 mmHg or more, as higher increase in ICP will increase mortality. Complications of elevated ICP include brain ischemia and brain herniation. Intracranial hypertension treatment guidelines include first-tier and second-tier therapy. First-tier therapy is cerebrospinal fluid drainage, hyperventilation, achieving PaCO<sub>2</sub> 30–35 mmHg, and osmotic diuretic: mannitol administration. Mannitol can reduce brain volume and ICP, reduce blood viscosity, improve cerebral blood flow, therefore improving the supply of oxygen. Increased erythrocyte deformability will help to reduce ICP. However, the Cochrane systematic review found insufficient data to make recommendations on the use of mannitol for the management of TBI patients. Diuretic therapy with mannitol 0.25 to 1g/kg infused in just over 10 minutes to 20 minutes and repeated every 3–6 hours. Plasma osmolarity should be monitored and should not be more than 320 mOsm/L. Effect will begin 15–30 minutes after administration and settled 90 minutes to 6 hours. Brain Trauma Foundation guidelines states that mannitol is used as first-tier therapy, therefore we administer mannitol as part of management of patients with severe head injury with intracranial hypertension.

**Keywords:** intracranial hypertension, mannitol, osmotic diuretic, traumatic brain injury

JNI 2013;2(3): 177–87

## I. Pendahuluan

Angka kejadian cedera otak traumatik (COT) masih cukup tinggi berkisar 1,4 juta pertahun dengan angka kematian 15–20% pada populasi usia 5–35 tahun dan 1% pada dewasa muda. Di United Kingdom setiap tahunnya hampir mendekati 1,4 juta orang mengalami cedera otak traumatik. Sekitar 3500 pasien yang mengalami cedera otak traumatik dilakukan perawatan di ruang perawatan intensif (*intensive care unit/ICU*), dengan angka kematian 23% pada cedera kepala traumatik berat yang telah dilakukan resusitasi.<sup>1</sup>

Peningkatan tekanan intrakranial (TIK) sangat sering terjadi setelah terjadinya cedera otak traumatik yang erat dihubungkan dengan angka mortalitas dan morbiditas. Pada periode setelah terjadinya cedera otak traumatik dapat terjadi hipertensi intrakranial, hipotensi sistemik, hipoksia, hiperpireksia, hipokapnia dan hipoglikemia dimana parameter ini dapat digunakan sebagai prediksi memburuknya *outcome* setelah terjadinya cedera otak traumatik.<sup>1-4</sup>

Salah satu kunci terapi untuk penatalaksanaan edema serebri dan peningkatan tekanan intrakranial (hipertensi intrakranial) adalah terapi hiperosmolar. Terapi hiperosmoler terutama diindikasikan untuk hipertensi intrakranial akut. Larutan hiperosmoler yang digunakan untuk terapi hipertensi intrakranial adalah manitol dan hipertonik salin. Mannitol 20% merupakan suatu osmotik diuretik yang sering digunakan sebagai terapi hipertensi intrakranial, namun adanya beberapa data yang menunjukkan nilai signifikan terhadap kerugian yang ditimbulkan oleh pemberian manitol maka direkomendasikan penggunaan hipertonik salin sebagai pilihan lain.<sup>1-5</sup>

Kompartemen intrakranial setelah cedera terdiri dari otak, cairan serebrospinal, darah dan dalam kasus tertentu, lesi massa patologik. Volume dalam tulang tengkorak yang kaku ini menghasilkan suatu tekanan, yaitu tekanan intrakranial. Pentingnya pengukuran TIK pada pasien cedera kepala berat sangat ditekankan. Pertama, merupakan alat pantau untuk identifikasi dini penambahan lesi massa pada pasien yang paralisis dan disedasi, dimana pemeriksaan neurologik dibatasi pada ukuran dan respons pupil. Kedua, dapat mengukur tekanan perfusi otak (*cerebral perfusion pressure/CPP*) dari rumus  $CPP = MAP - TIK$ . Walaupun banyak protokol klinis ditujukan pada target CPP, tapi ada bukti yang menunjukkan bahwa TIK merupakan faktor independen untuk *outcome*. Sejumlah penelitian retrospektif telah mengidentifikasi TIK 20–25 mmHg sebagai suatu faktor pemisahan antara pasien dengan kemungkinan *outcome* baik atau buruk. Nilai ini secara empirik sebagai satu ambang

patologik dan usaha tindakan harus dilakukan untuk menurunkan TIK dibawah limit ini.<sup>1-5</sup>

Iskemia serebral adalah faktor cedera sekunder yang paling penting yang mempengaruhi *outcome* setelah COT dan untuk mencegah hal tersebut, pemeliharaan CPP menjadi pengelolaan sentral pasien COT. Bukti pertama bahwa mempertahankan CPP diatas target adalah menguntungkan berasal dari penelitian Rosner dkk, yang menunjukkan perbaikan bila CPP dipertahankan >70 mmHg. Walaupun penelitian ini bukan *randomized clinical trial* (RCT), tapi menimbulkan perubahan paradigma dalam pengelolaan COT dan 70 mmHg telah diadopsi sebagai target CPP pada *Brain Trauma Foundation* (BTF) *guidelines* yang pertama yang dipublikasikan tahun 1996. Walaupun peningkatan CPP merupakan jalan yang berguna untuk meningkatkan pasokan oksigen ke otak, tetapi tetap sesuatu yang harus diperhitungkan.<sup>1</sup>

Hilangnya autoregulasi vaskuler pada otak yang cedera adalah keadaan yang umum terjadi pada COT dan menyebabkan disosiasi antara aliran darah otak (*cerebral blood flow/CBF*) dan keperluan metabolik. Dalam keadaan ini, peningkatan CPP dapat menimbulkan penambahan diameter pembuluh darah, meningkatkan volume darah otak (*cerebral blood volume/CBV*) dan TIK. Peningkatan tekanan hidrostatik pada kapiler serebral dapat menimbulkan edema vasogenik, yang juga akan meningkatkan TIK. Suatu pendekatan alternatif adalah Protokol Lund, yang menyarankan mengurangi target CPP ke level 50 mmHg untuk menghindari iskemia tapi juga tidak menimbulkan cedera lebih lanjut. Lebih jauh lagi, menaikkan MAP dengan cairan dan inotrop untuk mempertahankan CPP dihubungkan dengan komplikasi kardiorespirasi. Target CPP 70 mmHg dibandingkan dengan 50 mmHg menunjukkan meningkatnya asupan cairan, inotropik, dan penggunaan monitoring invasif dan 5 kali terjadinya komplikasi ARDS. Jelas ada keseimbangan antara perbaikan pasokan oksigen ke otak dan menghindari komplikasi dari kenaikan MAP. Situasi menjadi sulit dengan adanya kenyataan bahwa setelah COT ada heterogenitas metabolik dalam otak yang telah cedera, dimana beberapa daerah mungkin iskemia pada nilai CPP dimana secara umum mencukupi. Baru-baru ini, pada BTF guideline 2007 target CPP adalah 60 mmHg, jangan kurang dari 50 mmHg karena ada resiko iskemia otak, tapi jangan lebih dari 70 mmHg karena ada resiko terjadinya ARDS.<sup>1</sup>

Tekanan intrakranial dan CPP harus dikendalikan melalui sejumlah cara, termasuk mengurangi

keperluan metabolik dengan menggunakan sedasi, hiperventilasi, terapi hiperosmoler, hipotermia, dan pembedahan.

## II. Patofisiologi Hipertensi Intrakranial

Cedera kepala merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada kelompok usia muda. Angka terbesar kejadian cedera kepala disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas. Cedera kepala atau cedera otak merupakan trauma yang paling serius dan mengancam jiwa. Oleh karena itu, diperlukan terapi yang cepat dan tepat untuk mendapatkan *outcome* yang baik. Kerusakan otak pascatrauma ditentukan oleh kombinasi cedera primer dan cedera sekunder.<sup>2,4,6</sup>

Cedera primer adalah cedera yang terjadi ketika terjadinya trauma. Cedera primer merupakan kerusakan yang diakibatkan oleh trauma mekanik langsung dan aselerasi-deselerasi pada tulang kepala yang dapat menimbulkan fraktur tulang kepala, robekan difus, robeknya pembuluh darah atau kerusakan neuron, akson, dendrit dan lesi intrakranial pada jaringan otak. Cedera primer akibat kekuatan mekanik pada tulang kepala dan otak pada saat trauma, menyebabkan terjadinya cedera otak fokal atau difus. Cedera otak difus dibagi atas dua kategori yaitu *brain concussion* dan *diffuse axonal injury* (DAI). *Brain concussion* adalah hilangnya kesadaran yang berakhir < 6 jam, sedangkan DAI adalah koma traumatika yang berakhir > 6 jam. Cedera otak fokal ada beberapa tipe yaitu *brain contusion*, Epidural hematoma, Subdural hematoma, intraserebral hematoma. Cedera primer sudah terjadi ketika pasien dilihat oleh tenaga medis/paramedis, karena itu cedera primer tidak dapat dikurangi.<sup>2,4,6</sup>

Sebaliknya dari cedera otak primer, cedera otak sekunder berkembang sepanjang waktu dalam menit, jam, atau hari dari cedera primer yang mungkin terjadi pada periode perioperatif, sehingga menimbulkan kerusakan pada jaringan saraf. Penyebab cedera sekunder dapat sistemik atau intrakranial. Pencetus umum dari cedera sekunder adalah hipoksia serebral dan iskemia. Penyebab sistemik adalah hipoksemia, hiperkapnia, arterial hipotensi, anemia, hipoglikemia, hiponatremia, dan imbalance osmotik, hipertemia, sepsis, koagulopati, hipertensi. Cedera sekunder khas dengan adanya kaskade kompleks dari perubahan molekuler dan biokimia yang membawa ke arah neuroinflamasi, edema otak, dan kematian sel otak yang lambat. Hipoksia dan hipotensi merangsang dan mengekalkan iskemia serebral serta cedera reperfusi, merupakan prediktor independen terjadinya efek buruk setelah cedera kepala. Cedera sekunder disebabkan oleh hal-hal berikut: a)

disfungsi respirasi (hipoksemia, hiperkapnia), b) ketidakstabilan kardiovaskuler (hipotensi, curah jantung yang rendah), c) peningkatan tekanan intrakranial, serta d) kekacauan biokimia.<sup>2,4,6</sup>

Peningkatan TIK >20 mmHg memegang peranan utama untuk perburukan status neurologik melalui gangguan perfusi otak. Dalam usaha mengurangi intensitas dan lama peningkatan TIK, infus mannitol telah direkomendasikan sebagai *first-line* agent selama bertahun-tahun. Meningkatnya ketertarikan penggunaan larutan salin hipertonik pada *setting* klinis, merupakan tantangan bagi penggunaan mannitol. Efektivitas mannitol terhadap mortalitas belum jelas, sebagaimana diketahui dari review Cochrane. Menariknya, ada keterbatasan penelitian RCT yang membandingkan mannitol dan salin hipertonik tentang kemampuannya menurunkan TIK. Pada beberapa penelitian, volume infus tidak ekuimolar antara 2 cara pengobatan. Disebabkan karena besarnya pengerutan otak bergantung pada besarnya gradien antara plasma dan kompartemen jaringan otak, maka perbandingan tentang efektivitas mannitol dan salin hipertonik dalam mengurangi TIK sulit diinterpretasi. Masalah ini di alamatkan pada 2 penelitian *crossover* RCT, yang menunjukkan lebih efektif pada TIK setelah infus salin hipertonik dibanding mannitol. Pada 2 penelitian, laporan lebih lama waktu berlangsungnya penurunan TIK setelah salin hipertonik dibanding mannitol, akan tetapi, kombinasi salin hipertonik dengan larutan HES 6% atau dengan larutan *dextran* 6%.<sup>7,8</sup>

Herniasi transtentorial (HTT) adalah suatu sindroma klinis yang terdiri dari dilatasi pupil dan penurunan level kesadaran. Pada pasien dengan pemantauan TIK, HTT kebanyakan terjadi pada pasien dengan peningkatan TIK, akan tetapi, dapat juga terjadi pada pasien dengan TIK normal atau rendah. HTT dapat juga didefinisikan secara anatomi atau radiologik sebagai protrusi lobus temporal medial melalui tentorium serebri, dengan akibat penekanan batang otak, saraf kranial, dan struktur pembuluh darah intrakranial utama. Kedua sindroma HTT (tanpa atau dengan kenaikan TIK) dan peningkatan TIK akut yang terus menerus adalah satu emergensi medis yang memerlukan tindakan segera dan efektif. Mortalitas akibat TTH adalah tinggi, tapi terapi medikal dan bedah yang agresif dapat menyelamatkan nyawa dan pemulihan neurologik yang berarti. Pengelolaan medikal pada pemulihan TTH dan terapi peningkatan TIK telah ditunjukkan pada beberapa intervensi termasuk hiperventilasi, penekanan metabolik, posisi pasien, dan obat hiperosmoler. Tujuan intervensi ini untuk menurunkan volume isi ruangan intrakranial termasuk CSF, darah, dan air otak dengan variasi

mekanisme untuk mengakomodasi lesi patologik. Obat hiperosmoler merupakan cara terapi utama dalam pengelolaan peningkatan TIK dan TTH. Obat hiperosmoler seperti manitol dan salin hipertonik meningkatkan osmolaritas serum tapi dikeluarkan dari otak karena adanya sawar darah otak, menimbulkan perbedaan osmotik, dan air didorong keluar dan mengurangi volume otak.<sup>9</sup>

Walaupun muncul bukti bahwa HS aman dan efektif untuk terapi TTH, mekanisme kerja yang mendasarinya masih perlu dijelaskan. Tambahannya pertanyaan sekitar peran diuresis dalam pengelolaan TIK dengan cairan hipertonik, mengarah kepada pertimbangan tentang penggunaan terapi hipertonik, manitol dan HS, pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik.<sup>9</sup>

### III. Brain Trauma Foundation Guideline untuk Pengelolaan Hipertensi Intrakranial

Hipertensi intrakranial terkait erat dengan angka mortalitas sehingga berbagai cara dilakukan untuk menurunkan hipertensi intrakranial, mulai tindakan medis hingga dengan menggunakan obat-obatan. Suatu penelitian retrospektif telah mengemukakan bahwa apabila tekanan intrakranial >20–25 mmHg merupakan faktor yang akan mempengaruhi baik buruknya *outcome* pasien.<sup>1-5</sup>

Hipertensi intrakranial setelah cedera kepala berat (CKB) terjadi pada 50–64% pasien yang koma akibat CKB. Setelah evakuasi hematoma intrakranial, hipertensi intrakranial masih terjadi pada 50–70% pasien. Kejadian hipertensi intrakranial lebih besar setelah evakuasi hematoma intraserebral (71%) dibandingkan dengan setelah evakuasi hematoma epidural (39%). Hubungan antara beratnya hipertensi intrakranial dengan *outcome* yang buruk adalah bila TIK <15 mmHg 77% *outcome* baik, bila TIK >15 mmHg hanya 43%. Bila TIK <25 mmHg mortalitas 15%, dan bila TIK >25 mmHg, mortalitas 69%. TIK 0–20 mortalitas 19%. TIK 21–40 mortalitas 28%, TIK 41–80 mortalitas 79%.<sup>6</sup>

Terapi hipertensi intrakranial harus dimulai bila tekanan intrakranial 20 mmHg atau lebih, karena makin tinggi kenaikan tekanan intrakranial makin tinggi mortalitas. Komplikasi peningkatan tekanan intrakranial adalah terjadinya iskemia otak (CPP=MAP-TIK) dan herniasi otak. Pada *guideline* terapi hipertensi intrakranial dikenal *first-tier therapy* dan *second-tier therapy*. *First-tier therapy* dan *second-tier therapy* dilakukan setelah dilakukan penguasaan jalan nafas dan tekanan darah, lalu terapi dilanjutkan untuk mengendalikan hipertensi intrakranial. Pengelolaan hipertensi intrakranial merupakan suatu hal yang krusial

karena tekanan perfusi otak (*cerebral perfusion pressure*/CPP) langsung berhubungan dengan dua unsur yaitu tekanan darah rata-rata dan tekanan intrakranial.<sup>4</sup>

Pada tahun 1996 *Brain Trauma Foundation* (BTF) mempublikasikan *guidelines* bahwa CPP dipertahankan pada tekanan >70 mmHg, dengan target untuk meningkatkan penghantaran oksigen menuju otak. Pada BTF guideline tahun 2007, target CPP adalah 50–70 mmHg. Tidak boleh <50 mmHg karena ada bahaya iskemia otak, tapi tidak boleh >70 mmHg karena ada ancaman terjadinya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).<sup>4-5</sup>

Berbagai manuver dan obat digunakan untuk menurunkan tekanan intrakranial. Sebagai contoh, pemberian diuretik, hiperventilasi, pengendalian tekanan darah sistemik digunakan untuk mengurangi edema serebral dan *brain bulk*, dengan demikian menurunkan tekanan intrakranial. Pada pasien dengan hipertensi intrakranial harus dilakukan hal-hal berikut.<sup>4</sup>

Pasang monitor TIK

Pertahankan Tekanan Perfusi Otak 50–70 mmHg.

- Terapi *First-tier*: drenase ventrikel (bila tersedia), manitol 0,25–1 g/kg (dapat diulang bila osmolaritas serum <320 mOsm/L dan pasien euvolemik), hiperventilasi untuk mencapai PaCO<sub>2</sub> 30–35 mmHg.
- Terapi *Second-tier*: Hiperventilasi untuk mencapai PaCO<sub>2</sub> <30 mmHg (dianjurkan dipasang monitor SJO<sub>2</sub>, AVDO<sub>2</sub>, dan atau CBF), dosis tinggi barbiturat, hipotermia, terapi hipertensif, kraniektomi dekompresif.

Drenase cairan serebrospinal dilakukan apabila diperlukan. Penarikan cairan serebrospinal dilakukan sebanyak 3-5cc, dilakukan dengan lambat, dan penarikan cairan serebrospinal secara cepat tidak direkomendasikan. Tindakan hiperventilasi harus dilakukan dengan pemasangan monitor *endTidal* CO<sub>2</sub>. Hiperventilasi yang direkomendasikan adalah hiperventilasi sedang dengan tujuan mencapai PaCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg. Hiperventilasi profilaksis sekarang sudah tidak direkomendasikan lagi pada *guideline* tersebut pada 24 jam pertama setelah terjadinya cedera otak traumatika. Tujuan dilakukannya hiperventilasi pada keadaan hipertensi intrakranial adalah menurunkan TIK dan memperbaiki CPP. Mannitol dianggap terapi hiperosmolar standard dan merupakan suatu rekomendasi untuk terapi *first tier* sebagai *first line* hiperosmolar.<sup>4</sup>

Pemberian dosis tinggi barbiturat dapat dilakukan sebagai terapi hipertensi intrakranial. Dosis tinggi

barbiturat sering juga disebut sebagai koma barbiturat. Pemberian barbiturat bertujuan memblokir efluks K, Na, dan kalsium, pembentukan radikal bebas, menghambat terjadinya kejang dan menurunkan tekanan intrakranial. Untuk melakukan pemberian dosis tinggi barbiturat dapat dilakukan dengan cara:

- Eisenberg Pentobarbital Protocol: *Loading dose* pentobarbital 10 mg dalam 10 menit atau 5 mg/kg/jam untuk 3 jam, dan dosis rumatan 1 mg/kg/jam.
- Thiopental: *loading dose* 10–20 mg/kg bolus perlahan-lahan dilanjutkan dengan 3–5 mg/kg/jam.
- Thiopental: *loading dose* 5–11 mg/kg dilanjutkan dengan 4–6 mg/kg/jam.
- Pentobarbital dosis awal 10 mg/kg berikan dalam waktu 30 menit dilanjutkan dengan bolus 5 mg/kg/jam selama 3 jam dan kemudian infus 1–3 mg/kg/jam.
- Propofol: *loading dose* 1–2 mg/kg dilanjutkan dengan 2–10 mg/kg/jam.

Perlu diperhatikan dalam pemberian propofol, dapat menimbulkan propofol *infusion syndrome*.<sup>2</sup> Sindroma infus propofol sangat jarang terjadi, akan tetapi, merupakan sindroma yang mematikan akibat dari metabolik asidosis, miokardiopati akut, dan miopati skelet akibat pemberian infus propofol yang lama (>48 jam) dosis besar (>5 mg/kg/jam). Hal ini disebabkan karena kegagalan metabolisme asam lemak bebas (free fatty acid/FFA) sekunder dari inhibisi masuknya FFA ke mitokondria dan tempat khusus pada rantai respirasi.<sup>2,10</sup>

Hipotermia yang dianjurkan menurunkan suhu hingga 35°C untuk mengurangi hipertensi intrakranial. Hipotermia harus dilakukan sesegera mungkin, bertolak belakang dengan *rewarming* yang harus dilakukan secara lambat. Hipotermia bertujuan untuk menurunkan laju metabolisme dan selanjutnya pengosongan energi; mengurangi pelepasan neurotransmitter eksitotoksik; mencegah kerusakan sawar darah-otak dan selanjutnya mengurangi pembentukan edema serebral; mengurangi produksi radikal oksigen bebas akibat gangguan fungsi mitokondria dan aktivasi sel-sel inflamasi termasuk mikroglia, reaksi anti-inflamasi lain; penekanan jalur kematian sel tertentu atau mekanisme *upregulation* kelangsungan hidup sel.<sup>2,4,11</sup>

Dekompresif kraniektomi merupakan terapi alternatif lain yang dapat dilakukan pada pasien dengan keadaan edema otak difus untuk

memaksimalkan terapi secara medikasi. Menurunkan salah satu isi dari pada kepala untuk menurunkan tekanan intrakranial. Secara luas dapat dilakukan kraniektomi bilateral frontotemporal, duratomi dan duraplasti mungkin dapat dilakukan. Dekompresi kraniektomi dapat menurunkan tekanan intrakranial, namun tidak menjamin *outcome* neurologik.<sup>2,4</sup>

#### IV. Osmotik Diuretik

Penurunan tekanan intrakranial yang cepat dapat dicapai dengan pemberian diuretik. Dua macam diuretik yang umum digunakan yaitu osmotik diuretik mannitol dan *loop* diuretik furosemid.

Terapi hiperosmoler digunakan untuk terapi pasien dengan edema serebral dan hipertensi intrakranial. Larutan ini digunakan untuk terapi hipertensi intrakranial melalui penambahan volume plasma dengan optimalisasi hematokrit, viskositas darah, volume darah serebral, dan adanya perbedaan osmolaritas dapat menarik air dari jaringan otak ke dalam pembuluh darah otak sehingga akan mengurangi volume total otak.

Osmolaritas normal pada serum adalah 290 mOsm/L dan perbedaan osmotik sawar darah otak yang normal adalah 3 mOsm/L. Perbedaan ini dipertahankan oleh sawar darah otak. Peningkatan osmolaritas darah sebanyak 10 mOsm/L akan memindahkan air sebanyak 100–500 mL dari jaringan otak. Osmolaritas serum harus dipertahankan antara 300–315 mOsm/L. Osmolaritas di bawah 300 mOsm/L tidak akan efektif, tetapi di atas 320 mOsm/L dapat terjadi disfungsi renal dan neurologis. Bila osmolaritas serum meningkat lebih dari 320 mOsm/L, semua cairan hipertonik harus dihentikan dan bila perlu beri 2% dextrose–0,45% NaCl secara hati-hati untuk menurunkan osmolaritas serum dan menurunkan komplikasi hiperosmotik.<sup>4,6</sup>

Terapi hiperosmoler merupakan kunci intervensi untuk pengelolaan edema serebral dan peningkatan TIK setelah COT. Terutama indikasi untuk peningkatan TIK secara akut karena terapi hiperosmoler mempunyai efek yang cepat. Mannitol, suatu osmotik diuretik, mempunyai efek penambahan volume plasma dan memperbaiki reologi darah disebabkan penurunan hematokrit. Mannitol juga sebagai *osmotic gradient* antara plasma dan sel otak dan mengurangi edema otak dengan menarik air di daerah dengan sawar darah otak *intact* ke dalam intravaskular. Pengulangan pemberian mannitol merupakan masalah karena osmolaritas serum > 320 mOsm/L dihubungkan adanya efek samping renal dan neurologik. Kemungkinan komplikasi lainnya

adanya pengosongan volume intravaskuler, hipotensi, hiperkalemia, dan kemungkinan *rebound* peningkatan TIK.<sup>1</sup>

Obat hipertonik harus diberikan secara hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler. Pada pasien ini, peningkatan selintas volume intravaskuler dapat memicu gagal jantung kiri. Furosemid mungkin lebih baik untuk mengurangi tekanan intrakranial pada pasien ini. Penggunaan mannitol jangka panjang dapat menyebabkan dehidrasi, gangguan elektrolit, hiperosmolalitas, dan gangguan fungsi ginjal. Hal ini terutama bila serum osmolalitas meningkat di atas 320 mOsm/liter.<sup>6</sup>

#### 4.2 Mannitol

Mannitol digunakan oleh bedah saraf sejak tahun 1960an berkisar 3 dekade hingga saat ini. Mannitol sangat luas digunakan untuk mengontrol hipertensi intrakranial pada cedera otak traumatik. Mannitol efektif untuk mengontrol hipertensi intrakranial dengan dosis 0,25–1 gr/kgbb. Mannitol dosis tunggal memiliki keuntungan karena sangat efektif bila digunakan pada prosedur diagnostik (CT-*scan*) atau untuk intervensi (pengangkatan tumor otak). Mannitol juga dapat digunakan dalam jangka waktu lama sebagai terapi mengendalikan hipertensi intrakranial.<sup>5</sup>

Mannitol diberikan secara bolus intravena dengan dosis 0,25–1 gr/kg BB. Bekerja dalam waktu 10–15 menit dan efektif kira-kira selama 2 jam. Mannitol tidak menembus sawar darah-otak yang *intact*. Dengan peningkatan osmolalitas darah relatif terhadap otak, mannitol menarik air dari jaringan otak ke dalam darah. Bila sawar darah-otak rusak, mannitol dapat memasuki otak dan menyebabkan *rebound* kenaikan tekanan intrakranial sebab ada suatu perbedaan osmotik yang terbalik dimana osmolaritas jaringan otak lebih tinggi dibanding plasma sehingga air akan masuk ke dalam jaringan otak. Akumulasi mannitol dalam otak terjadi pada dosis besar dan pengulangan pemberian.<sup>6,12,13</sup>

Mannitol dapat menyebabkan vasodilatasi, yang bergantung besarnya dosis dan kecepatan pemberian. Vasodilatasi akibat mannitol dapat menyebabkan peningkatan volume darah otak dan tekanan intrakranial secara selintas yang simultan dengan penurunan tekanan darah sistemik. Karena mannitol pertama-tama dapat meningkatkan tekanan intrakranial, maka harus diberikan secara perlahan (infus  $\geq 20$  menit) dan dilakukan bersama dengan manuver yang menurunkan volume intrakranial (misalnya hiperventilasi).<sup>6</sup>

Mannitol telah digunakan secara luas dan direkomendasikan dalam *guideline* cedera otak, akan tetapi, ada beberapa efek buruk yang

dihubungkan dengan pemberian mannitol yaitu hipovolemia dan hipotensi. Bukti yang muncul mendukung bahwa salin hipertonik mempunyai keuntungan yang sebanding dengan mannitol dalam mengurangi TIK dengan beberapa efek samping. Hetastarch (HS) telah dievaluasi dalam penelitian eksperimental dan *setting* klinis, termasuk COT, stroke iskemik, dan ICH. Kemungkinan komplikasi dari terapi HS adalah edema paru, aritmia jantung, hipotensi, koagulopati, hemolisis dan *rebound* kenaikan TIK. Salah satu penelitian dari *Neuroscience Critical Care Unit* (NCCU) telah melaporkan keberhasilan terapi TTH pada 55 pasien yang diberikan bolus salin 23,4% 30–60 cc. Ada beberapa efek buruk yang dihubungkan dengan terapi ini. Beberapa penelitian membuktikan keunggulan HS dibandingkan mannitol, tetapi penelitian klinis yang dirancang dengan baik untuk membandingkan mannitol dan HS pada pasien dengan krisis TIK belum pernah dilakukan.<sup>8,12,13</sup>

Mannitol bekerja dalam mengendalikan hipertensi intrakranial yaitu dengan cara meningkatkan CPP sebesar 18% dan menurunkan hipertensi intrakranial sebesar 22% tanpa ada gangguan hemodinamik.<sup>12</sup>

Mannitol menimbulkan perubahan reologi darah dan peningkatan curah jantung, yang berguna untuk memperbaiki oksigenasi otak dan menimbulkan vasokonstriksi arteri serebral dan sebagai konsekuensinya akan menyebabkan penurunan volume darah otak dan tekanan intrakranial. Selain itu, mannitol juga dapat menimbulkan dehidrasi sedang setelah terapi hiperosmoler dengan tujuan memperbaiki edema otak, pada dehidrasi yang berat dapat menimbulkan keadaan hiperosmolar dan gangguan pada ginjal. Mannitol mampu menurunkan produksi cairan serebrospinal hingga 50% melalui *Monro-Kellie* serta dapat menurunkan tekanan intrakranial dalam jangka waktu yang lama.<sup>12</sup>

**Tabel 1. Osmolaritas dan dosis mannitol**

Larutan	Osmolaritas	Dosis
Mannitol 15%	1150	0,5–2 gr/kg
Mannitol 20%	1400	0,25–1/2 gr/kg

Dikutip dari: Castillo LB<sup>14</sup>

Mannitol diberikan secara infus selama 15–20 menit. Selama pemberian infus mannitol terjadi penurunan serum natrium, kalium, klorida, bikarbonat, hemoglobin, hematokrit dan terjadi peningkatan osmolaritas serum, perubahan ini terjadi lebih banyak sesuai dengan besarnya dosis mannitol.<sup>6</sup>

Osmolaritas normal pada serum 290 mOsm/l dan normal BBB *osmotic gradient* adalah 3 mOsm/L. *Gradient* ini dipertahankan oleh BBB. Peningkatan

osmolaritas darah sebanyak 10 mOsm/L akan memindahkan air sebanyak 100–500 mL dari jaringan otak. Serum osmolaritas harus dipertahankan antara 300–315 mOsm/L. Apabila nilai osmolaritas kurang dari 300 mOsm/L tidak akan efektif, akan tetapi apabila nilai osmolaritas lebih dari 315 mOsm/L akan terjadi disfungsi renal dan neurologis.<sup>6</sup>

Suatu penelitian yang dilakukan pada hewan coba anjing menunjukkan bahwa bila mannitol diberikan dengan kecepatan 2 mL/kgbb/menit dengan dosis: 1 gr/kg terjadi peningkatan osmolaritas sebesar 40 mOsm/L, 0,75 gr/kg terjadi peningkatan 32 mOsm/L, 0,5 gr/kg terjadi peningkatan 21 mOsm/L, 0,25 gr/kg terjadi peningkatan 10 mOsm/L.

Efek mannitol yang lain adalah mengurangi viskositas darah yang akan menimbulkan refleksi vasokonstriksi dan menurunkan TIK. Autoregulasi viskositas ini tergantung pada intaknya autoregulasi. Viskositas yang berkurang akan mengakibatkan darah menjadi lebih encer dan pengeluaran CO<sub>2</sub> dari jaringan otak menjadi lebih mudah. Mannitol yang bersifat osmotik diuretik mampu mengurangi produksi dari *liquor cerebro spinal* (LCS). Pada daerah cedera otak, BBB menjadi rusak, mannitol akan masuk sambil membawa air dan meningkatkan edema otak. Efek ini kemungkinan kecil terjadi dan lambat, akan tetapi menjadi masalah pada pengulangan dosis mannitol.<sup>6,12,13</sup>

Mannitol merupakan obat terpilih dalam osmoterapi untuk cedera otak sejak tahun 1960-an. Merupakan obat yang mudah disiapkan dan digunakan, larutan stabil, *inert*, tidak dimetabolisme, bebas melalui ginjal tanpa di reabsorpsi, dan rendah dalam toksisitas. Efek mannitol pada SSP telah diuraikan dengan baik, tapi mekanismenya masih belum dimengerti dengan lengkap. Pemberian cepat mannitol 15–20% menimbulkan efek yang sama cepat, mencapai maksimum intensitas setelah 30–45 menit, dan kembali ke nilai dasar setelah 2–12 jam. Osmolaritas meningkat 15–25 mOsm/L. Koefisien refleksi sawar darah otak adalah 0,9. Efek sistemik dan serebral ini disebabkan karena mekanisme sirkulasi, diuretik, dan reologik.<sup>12-14</sup>

Pada infus akut 15–20% mannitol meningkatkan curah jantung dan *filling pressure*, dan secara cepat tapi sementara meningkatkan tekanan arteri dan CPP. Curah jantung meningkat 30%, meningkatkan CBF. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mannitol secara kuat mempengaruhi resistensi vaskuler sistemik disebabkan efek reologiknya. Ini meningkatkan transpor oksigen di level sistemik dan serebral.<sup>14</sup>

Mannitol adalah *scavenger* radikal bebas dan mempunyai efek mikrosirkulasi yang kuat, meningkatkan aliran darah kapiler. Efek-efek ini telah diuraikan untuk sirkulasi serebral, dan selintas serta berdasarkan pada peningkatan volume kapiler, satu gambaran yang membedakan mannitol dari molekul osmotik aktif lainnya, seperti urea dan gliserol, yang sudah tidak digunakan lagi di klinis.<sup>14</sup>

Mannitol mengurangi TIK. Meskipun demikian, diketahui adanya efek dual dan paradoksikal, terutama bila ada kerusakan BBB yang nyata. Pada konteks ini, ada resiko tinggi yang ekstrem dari suatu paradoksikal “*reverse*” *gradient* osmotik, yang kemudian membawa ke arah peningkatan TIK yang lambat. Satu penelitian klinis, mannitol menimbulkan penurunan TIK 25%. Penelitian klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa setelah pemberian mannitol 15%, tekanan intrakranial menurun 5 mmHg. Pada manusia, CPP umumnya membaik setelah pemberian mannitol. Osmolaritas dan kadar natrium yang tinggi mengurangi efek ini. Air ditarik dari daerah yang normal dan iskemia. Akan tetapi, laporan klinis menunjukkan bahwa pengulangan dosis mannitol pada pasien dengan sawar darah otak rusak dapat menimbulkan *reverse osmotic gradient* dan peningkatan TIK, dan disebut *paradoxical reverse osmotic gradient*. Selanjutnya, dalam beberapa situasi klinis, terutama bila terdapat deviasi *midline*, penggunaan mannitol yang tidak terkendali akan memperburuk deviasi disebabkan peningkatan dalam *transhemispheric pressure gradient*. Hal ini sekunder terhadap penurunan tekanan intrakranial yang lebih besar di hemisfer yang sehat dibanding daerah abnormal. Fenomena ini terutama terlihat pada penyakit fokal dan tidak mengubah TIK rata-rata.<sup>12-14</sup>

Mannitol digunakan untuk mengelola hipertensi intrakranial dengan autoregulasi yang masih utuh dan pola hipoperfusi. Juga untuk mengelola emergensi bedah saraf dengan massa intraserebral yang dapat dievakuasi, dimana operasi direncanakan akan segera dilakukan.<sup>14</sup> Keuntungan mannitol untuk menurunkan TIK membawa kearah penggunaannya yang luas dalam bedah saraf sejak tahun 1960-an. Efek klasiknya adalah efek hiperosmotik mannitol menyebabkan pengambilan air dari otak yang edematus, akan tetapi, mekanisme ini telah dipertanyakan berdasarkan beberapa pengamatan berikut:

- a) TIK turun sebelum terjadi penurunan kandungan air pada *substantia alba* otak.
- b) Ketika TIK turun secara maksimal, tidak ada perubahan yang nyata pada kandungan air di *substantia alba*.

- c) TIK tetap tinggi walaupun ada pengurangan air di substansia alba dengan pemberian albumin intravena.

Segera setelah pemberian mannitol, ada sedikit peningkatan air di substansia alba diikuti dengan penurunan secara bertahap dengan nilai terendah terjadi setelah 60 menit dan levelnya secara nyata lebih kurang daripada sebelum infus mannitol ( $p < 0,025$ ). Pencatatan TIK secara simultan menunjukkan bahwa TIK turun 84% pada 11 menit (ketika kandungan air pada substansia alba tidak menurun). Pada 19 menit saat TIK pada titik terendah, air pada substansia alba hanya hilang 33%. TIK kemudian naik pada menit ke 20 seraya kandungan air pada substansia alba menurun sampai  $< 40\%$ . TIK terus naik dan kandungan air substansia alba terus menurun mencapai nilai minimum pada 60 menit.<sup>15</sup>

Banyak hipotesis untuk menerangkan mekanisme penurunan TIK oleh mannitol. Salah satunya adalah perubahan hemodinamik serebral akibat mannitol. Mannitol telah terbukti dapat meningkatkan CPP dan tekanan mikrosirkulasi. Penelitian oleh Kirkpatrick dkk., mannitol meningkatkan CPP 18% dan menurunkan TIK 21% tanpa mempengaruhi tekanan darah arterial. Aliran velositas arteri serebri media meningkat 15,6% dan maksimum pada akhir infus dan kemudian menurun. Ada berbagai kemungkinan untuk menerangkan peningkatan CBF: 1) meningkat karena meningkatnya CPP, 2) vasodilatasi serebral, 3) perbaikan reologi yang meningkatkan aliran. Diluar ini, reologi memegang peran utama disebabkan karena turunnya resistensi vaskular serebral secara nyata sekali mannitol diinfuskan maka CBF akan meningkat, sebab itu CPP sendiri tidak dapat menerangkan peningkatan CBF. Bila vasodilatasi serebral merupakan mekanisme utama dalam peningkatan CBF, maka kemudian mannitol akan menyebabkan peningkatan TIK yang tidak selalu terlihat. Karena itu efek utama mannitol mungkin mengurangi viskositas yang menyebabkan peningkatan CBF dan pasokan oksigen otak. Mekanisme autoregulasi yang *intact* menyebabkan vasokonstriksi dengan penurunan CBV dan TIK. Rosner dkk., menemukan bahwa efek serebrovaskular mannitol lebih dalam pada CPP yang lebih rendah dengan kemungkinan reaktivitas vasokonstriksi yang lebih besar. Pada CPP yang lebih rendah, ada substansial vasodilatasi sebelum mannitol yang menyebabkan pemberian mannitol lebih efektif menurunkan TIK melalui autoregulasi vasokonstriksi.<sup>15</sup>

Beberapa penelitian membandingkan efisiensi mannitol dengan salin hipertonic untuk menurunkan TIK. Banyak penelitian eksperimental telah menemukan bahwa larutan salin hipertonic

ekuivalen dengan mannitol dalam menurunkan TIK. Freshman membandingkan 250 mL saline 7,5% dengan 250 mL mannitol 20% pada biri-biri, keduanya menyebabkan penurunan TIK yang sama. Vialet membandingkan mannitol 20% dengan salin 7,5% pada pasien dengan cedera kepala berat, dia memberikan 2 mL/kgBB kedua larutan tersebut untuk menurunkan TIK  $< 25$  mmHg. Mereka menemukan bahwa salin hipertonic lebih baik dibanding mannitol dalam menurunkan mortalitas. Suarez menggunakan 30 mL saline 23,4% dan menemukan sama efektifnya dengan 220 mL mannitol 20%. Mereka menemukan salin 23,4% efektif sebagai *rescue* terapi pada pasien dengan hipertensi intrakranial yang refrakter. Mereka menganjurkan bahwa mannitol mungkin akan kehilangan reputasinya oleh salin hipertonic sebagai osmoterapi di garis depan. Paczynski dalam *review* artikelnya tentang osmoterapi menguraikan bahwa mannitol akan dicabut sebagai obat osmoterapi ideal.<sup>15</sup>

Mannitol adalah cairan hipertonic dengan osmolaritas 1098 mOsm/L. Diuretik merupakan cara kedua terapi kenaikan tekanan intrakranial dengan memberikan mannitol dan atau furosemid. Efek utama mannitol mungkin dengan membuat suatu perbedaan tekanan osmotik sehingga air keluar dari intraseluler dan interstitiil dan masuk ke intravaskuler. Mannitol lebih lambat menurunkan tekanan intrakranial jika dibandingkan dengan hiperventilasi. Mannitol dapat menurunkan tekanan intrakranial sebanyak 26% atau lebih dalam waktu 5 menit dan permulaan penurunan tekanan intrakranial tidak bergantung pada adanya diuresis. Selama infus mannitol terjadi penurunan serum natrium, kalium, klorida, bikarbonat, haemoglobin, hematokrit dan terjadi peningkatan osmolaritas serum. Perubahan-perubahan ini terjadi lebih banyak sesuai dengan besarnya dosis mannitol. Pada pemakaian singkat misalnya di kamar operasi, perubahan-perubahan ini sudah kembali normal begitu pasien tiba di ruang pemulihan. Pada penggunaan yang lama, semua jenis osmotik diuretik dapat menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit.<sup>6</sup>

Khasiat mannitol yang lain yaitu mengurangi viskositas darah, yang akan menimbulkan refleksi vasokonstriksi dan menurunkan tekanan intrakranial. Autoregulasi viskositas ini bergantung pada autoregulasi. Juga, dengan mengurangi viskositas darah, darah menjadi lebih encer dan pengeluaran CO<sub>2</sub> dari jaringan otak akan lebih baik. Demikian pula, osmotik diuretik akan mengurangi volume cairan serebrospinal. Mannitol juga bekerja sebagai pembersih radikal bebas. Hal ini telah dipikirkan dalam menyebabkan *ischemic brain*



*swelling*. Pada daerah cedera otak, sawar darah otak menjadi rusak, mannitol akan masuk sambil membawa air dan meningkatkan edema otak. Efek ini kemungkinan kecil terjadi, dan terjadinya lambat, tetapi akan menjadi masalah pada pengulangan dosis mannitol.

Mannitol diberikan dalam konsentrasi 20%, dan dosis bervariasi dari 0,25–1 gr/kgBB. Mannitol diberikan perlahan-lahan selama 15–25 menit. Pada tekanan intrakranial yang menetap, mannitol dapat diberikan dengan dosis 0,5 gr/kgBB, kemudian diulangi bila perlu setiap 4 jam.

Masalah penggunaan Mannitol adalah:

1) Efeknya berkurang pada pengulangan dosis:

Mannitol menembus sawar darah otak yang *intact* secara lambat, dan pada sawar darah otak yang rusak akan lebih mudah menembus. Oleh karena itu, perbedaan osmotik akan berkurang. Selanjutnya, osmolaritas intraseluler akan meningkat sebagai jawaban terhadap meningkatnya osmolaritas ekstraseluler dan plasma. Dengan demikian, dibutuhkan kenaikan plasma osmolaritas untuk mempertahankan perbedaan tersebut.

2) Terjadi asidosis sistemik dan gagal ginjal disebabkan peningkatan osmolaritas plasma. Osmolaritas plasma harus diperiksa secara reguler dan osmolaritas serum dipertahankan di bawah 320 mOsm/L untuk menghindari komplikasi ini. Umumnya, komplikasi gagal ginjal terjadi bila osmolaritas 350–360 mOsm/L.

3) *Rebound* tekanan intrakranial bila mannitol dihentikan:

Fenomena ini sering didiskusikan, tetapi jarang menimbulkan masalah klinik. Secara teori, bila pengobatan mannitol dihentikan, pengurangan tiba-tiba osmolaritas plasma dan adanya peningkatan osmolaritas pada cairan di dalam jaringan otak akan menyebabkan kenaikan tekanan intrakranial. Untuk menghindari hal ini, mannitol diberikan dalam dosis 0,25 gr/kg secara perlahan-lahan.<sup>6</sup>

#### 4.3 NaCl hipertonik

Hipertonik salin pertama digunakan pada tahun 1988 oleh Worthley dkk., dimana salin hipertonik digunakan pada 2 orang pasien yang tidak berespon pada terapi mannitol. Sejak itulah hipertonik salin direkomendasikan sebagai obat pilihan selain mannitol untuk menurunkan hipertensi intrakranial.

NaCl hipertonik, lebih berguna pada pasien tertentu, misal hipertensi intrakranial refrakter atau yang memerlukan pemulihan cepat dari volume

intravaskuler dan penurunan tekanan intrakranial. Kerugian utama dari NaCl hipertonik adalah terjadinya hipernatremia. Pada suatu penelitian pasien bedah saraf selama operasi elektif tumor supratentorial, volume yang sama mannitol 20% dan NaCl 7,5% dapat mengurangi *brain bulk* dan tekanan cairan serebrospinal, tapi serum Na meningkat selama pemberian NaCl hipertonik dan mencapai puncak 150 meq/L.<sup>6</sup>

**Tabel 2. Osmolaritas dan dosis hipertonik salin (HS)**

Larutan	Osmolaritas	Dosis
Salin hipertonik 3%	1195	1,4 ml/Kg
Salin hipertonik 7,5%	2560	1,2 ml/kg
Salin hipertonik 10%	3410	0,9 ml/kg
Salin hipertonik 24%	8008	0,7 ml/kg

Dikutip dari: Castillo LB<sup>14</sup>

Dosis pemberian salin hipertonik yang dianjurkan sesuai dengan konsentrasi yang akan diberikan. Pemberian 231 mL mannitol 20% dan 100 mL salin hipertonik 7,45% memiliki nilai yang ekuimolar. Pemberian salin hipertonik hampir sama dengan mannitol yaitu diberikan secara intravena secara bolus lebih dari 20 menit. Salin hipertonik selain digunakan sebagai terapi hipertensi intrakranial digunakan juga untuk resusitasi pada pasien syok.

Efek samping yang ditimbulkan oleh salin hipertonik adalah miolisis pontin, tubular nekrosis akut, hipernatremia, edema pulmonal, *rebound* edema serebral, dehidrasi, serta gangguan koagulasi. Pada saat dilakukannya salin hipertonik sebagai terapi harus diperhatikan mengenai osmolaritas plasma dan kadar natrium karena memiliki efek berbahaya.<sup>17</sup>

**Tabel 3. Osmolitas dan kadar Sodium**

Rentang fisiologis	Osmolalitas serum 270–295 mOsm/kg Sodium serum 136–145 mEq/kg
Level yang digunakan bila ada resiko hipertensi intrakranial	Osmolalitas serum 300–320 mOsm/kg Sodium serum 146–155 mEq/kg
Nilai yang berbahaya	Osmolalitas serum 320–360 mOsm/kg Sodium serum 155–160 mEq/kg

Dikutip dari: Himmelseher.<sup>8</sup>

Larutan salin hipertonik dengan peningkatan konsentrasi telah dimasukkan kembali ke dalam pengelolaan pasien sejak lebih dari 20 tahun lalu, terutama untuk resusitasi pasien dengan cedera

berat dan syok perdarahan. Dalam *setting* eksperimental dan klinis, larutan ini menyebabkan peningkatan osmolaritas plasma, dengan efek yang sebanding dengan mannitol, dan pengurangan kandungan air sekunder terhadap peningkatan tajam sodium plasma, suatu efek yang menetap paling sedikit 18–24 jam. Hal ini disebabkan fakta bahwa level adekuat dari air intraserebral dan stabilitas sirkulasi diatur dan dipertahankan oleh hemisfer yang cedera dan tidak cedera.<sup>11</sup> Penggunaan larutan salin hipertonic dengan peningkatan konsentrasi yang progresif (3%, 5%, 7,5%, 10% dan 23,5%), osmolaritas akan meningkat secara bertahap, sehingga memerlukan pemberian dengan volume yang menurun.<sup>16-17</sup>

NaCl hipertonic 3% adalah larutan garam yang memiliki osmolaritas 1026 mOsm/L dengan kandungan natrium 513 mEq/L dan klorida 513 mEq/L. Larutan NaCl hipertonic mungkin lebih efektif dalam menurunkan TIK dan mempunyai efek yang lebih lama daripada mannitol. Pemakaian NaCl hipertonic (3–7,5%) seperti halnya mannitol, mempunyai efek osmotik pada otak, dan akan menurunkan tekanan intrakranial. NaCl hipertonic juga menurunkan produksi cairan serebrospinal, akan tetapi adanya efek hipernatremia berefek buruk pada miokardium, ginjal, dan fungsi fisiologis lainnya. Sebagai tambahan, NaCl hipertonic memberikan proteksi sawar darah otak dan menguntungkan untuk melawan respons inflamasi cedera otak. Seperti halnya mannitol, NaCl hipertonic mempunyai efek menambah volume plasma tapi tidak berhubungan dengan efek sebagai osmotik diuresis. Kerugian NaCl hipertonic adalah asidosis metabolik non-anion gap, konsentrasi Na serum >160 mmol/L akan memperburuk *outcome*, dan belum diketahuinya dosis optimal (telah digunakan NaCl 3%, 5%, 7,5% dan 23%).<sup>6,16,17</sup>

Penggunaan salin hipertonic meningkat sebagai alternatif pemberian mannitol. Tersedia padarentan konsentrasi 1,7%–29,2% membuat sulit mengambil kesimpulan, berapa dosis optimal dan konsentrasi berapa yang diperlukan untuk mengendalikan TIK. Salin hipertonic menimbulkan penurunan edema serebral dengan memindahkan air keluar sel, mengurangi tekanan jaringan dan ukuran sel menghasilkan penurunan TIK. Efek yang baik pada kandungan air otak setelah pemberian salin hipertonic telah ditunjukkan dengan pengurangan pergeseran lateral pada serial CT-*scan* pasien COT. Salin hipertonic memperbaiki CBF, dan secara tidak langsung TIK, dengan menurunkan volume sel endotel, meningkatkan diameter lumen kapiler, dan mengurangi ukuran eritrosit sehingga akan memperbaiki reologi darah.

Selanjutnya, salin hipertonic mempunyai keuntungan dalam mengendalikan TIK yang refrakter terhadap mannitol. Keuntungan lain dari salin hipertonic yang melebihi mannitol adalah efektif sebagai volume ekspander tanpa hiperkalemia dan gangguan fungsi ginjal.<sup>1</sup>

#### V. Apakah Mannitol masih perlu digunakan dalam terapi hipertensi intrakranial?

Berbagai penelitian dilakukan untuk dapat menunjukkan keuntungan dan kerugian pemberian mannitol dan salin hipertonic. Penelitian pemberian larutan hiperosmotik ini dilakukan pada pasien ataupun hewan coba dengan cedera otak traumatika ataupun pada tumor otak. *The Brain Trauma Foundation* tahun 1997 *Evidence base guideline* untuk terapi hipertensi intrakranial dengan menggunakan mannitol 0,25–1 gr/kg sebagai dosis efektif.

Miski dkk., melakukan penelitian yang membandingkan mannitol 20% dengan salin hipertonic 23,4% dengan kontrol NaCl 0,9%. Hasil salin hipertonic lebih efektif dalam menurunkan hipertensi intrakranial. Task pada tahun 1999 yang merupakan gabungan dari *The Brain Trauma Foundation guideline*, *the American Association of Neurological Surgeons* dan *Join Section in Neurotrauma and Critical Care* menganjurkan menggunakan mannitol pada hipertensi intrakranial.

Pada tahun 2008 Francony dkk., melakukan penelitian pada manusia yang mengalami cedera otak traumatika berat dan stroke. Pada penelitian ini dibandingkan pemberian mannitol 20% dengan salin hipertonic 7,45%. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa mannitol lebih menurunkan TIK, lebih mengontrol TIK dibandingkan dengan salin hipertonic.

Battison dkk. di tahun 2005 membandingkan pemberian mannitol 20% dan salin hipertonic 3% pada pasien dengan cedera otak traumatik berat dengan menggunakan parameter penurunan tekanan intrakranial dan kontrol tekanan intrakranial. Penelitian ini menunjukkan hasil tidak berbeda nyata. Bhardwaj A melakukan penelitian pada cedera kepala berat yang diberikan mannitol 20% dan salin hipertonic 3% menunjukkan hasil hipernatremia dan kejadian miolisis pontin pada salin hipertonic 3%. Murphy dkk., melakukan suatu penelitian yang membandingkan antara pemberian mannitol dan salin hipertonic menimbulkan *rebound* edema cerebri.

#### VI. Simpulan

Berdasarkan *The Brain Trauma Foundation* mannitol tetap digunakan sebagai terapi utama

dalam pengelolaan hipertensi intrakranial, tetapi saline hipertonik dapat digunakan sebagai obat pilihan atau alternatif pada hipertensi intrakranial yang menetap setelah pemberian mannitol.

Setelah operasi pengangkatan *space-occupying lesions* (SOL) obat yang paling banyak digunakan untuk menurunkan tekanan intrakranial adalah mannitol. Hampir 83% RS pusat di US menggunakan osmotik diuretik pada lebih dari 50% pasien dengan cedera kepala berat. Satu penelitian di UK menunjukkan bahwa semua pusat bedah saraf menggunakan mannitol untuk pasien dengan kenaikan TIK. Sejumlah penelitian gagal menunjukkan efektifitas mannitol dalam menurunkan mortalitas pada cedera kepala. Akan tetapi, efektifitas mannitol untuk cedera kepala pada kondisi kritis sudah pasti tanpa membutuhkan penelitian RCT lagi.

#### Daftar Pustaka

1. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK. Traumatic brain injury: intensive care management. *Br J Anaesth* 2007; 99:32–42
2. Tolani K, Bendo AA, Sakabe T. Anesthetic management of head trauma. Dalam: Niewfield P, Cottrell JE, penyunting. *Handbook of Neuroanesthesia*, edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2012,98–114.
3. Manoach S, Labaze GI, Charchaflied JG. Traumatic brain injury, stroke, and brain death. Dalam: Niewfield P, Cottrell JE, penyunting. *Handbook of Neuroanesthesia*, edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2012,418–36.
4. Bendo AA. Perioperative management of adult patient with severe head injury. Dalam: Cottrell JE, Young WL, penyunting. *Cottrell and Young's Neuroanesthesia*. Philadelphia: Mosby Elsevier;2010,317–25.
5. Bullock MR, Povlishock JT. *Journal of Neurotrauma* 2007; vol 24, supp 1.
6. Bisri T. Pengelolaan Neuroanestesia dan Critical Care: Cedera Otak Traumatik. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran;2012,143–66,187–208.
7. Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, dkk. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2008;36:795–800.
8. Seppelt I. Intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Indian J Crit Care Med*. 2004;8(2):120–26.
9. Hirsch KG, Spock T, Koenig MA, Geocadin RG. Treatment of elevated intracranial pressure with hyperosmolar therapy in patients with renal failure. *Neurocrit Care*. 2012;17:388–94
10. Davies NJH, Cashman JN. Lee's synopsis of anesthesia, edisi ke-13. United Kingdom: Elsevier Butterworth Heinemann;2006:161
11. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effect, and complication of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37(S):186–202.
12. Wakai A, Roberts IG, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 4
13. Myburgh JA, Lewis SB. Mannitol for resuscitation in acute head injury: effects on cerebral perfusion and osmolality. *Critical Care and Resuscitation* 2000;2:14–18
14. Castillo LB, Bugeo GA, Paranhos JL. Mannitol or hypertonic saline for intracranial hypertension? A point of view. *Crit Care Resusc* 2009;11:151–54
15. Wani AA, Ramzan AU, Nizami F, Malik NK, Kirmani AR, Bhatt AR, Singh S. Controversy in use of mannitol in head injury. *Indian Journal of Neurotrauma (IJNT)* 2008;5(1):11–13
16. Himmelseher S. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2007;20:414–26
17. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill III JC, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med*. 2011; 39:554–59
18. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, Griessenauer CJ, Shoja MAM, Tubbs RS, Fisher W. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg*. 2012;116:210–21.