

Profil Kadar Natrium Serum pada Pemberian Manitol 20% dan Natrium Laktat Hipertonik Intravena pada Tikus Jantan Wistar

Niko Pamillian Ariesti, Juni Kurniawati, Sudadi

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada-RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang dan Tujuan: Penggunaan cairan hiperosmoler dalam waktu lama berpengaruh terhadap peningkatan natrium serum. Natrium laktat hipertonik sebagai cairan baru berbasis natrium belum memiliki *evidence base* yang menyatakan bahwa penggunaan jangka panjang aman pada peningkatan tekanan intrakranial (TIK). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian natrium laktat hipertonik terhadap perubahan natrium pada tikus wistar jantan dibandingkan dengan manitol

Subjek dan Metode: Penelitian ini adalah penelitian laboratorik eksperimental pada hewan coba menggunakan rancangan *simple random sampling*. Didapatkan 36 tikus wistar jantan dengan usia dan berat badan 14,22±0,43 minggu dan 301,56±25,10gr pada kelompok A dan 14,17±0,38 minggu dan 277,61±18,85gr pada kelompok B. Manitol atau natrium laktat hipertonik diberikan selama 5 hari dan dinilai perubahan kadar natrium pasca pemberian

Hasil: Perubahan kadar natrium tertinggi pada kelompok natrium laktat hipertonik dibandingkan manitol terjadi pada hari pertama dibandingkan kadar natrium sebelum perlakuan, sebelum perlakuan 5,06±4,25 dan setelah perlakuan 5,67±2,96 mEq/L ($p=0,222$) dan perubahan terendah didapatkan pada hari ketiga dibandingkan hari kedua (0,22±3,51 vs 0,22±2,29 mEq/L) ($p=0,568$). Rerata tertinggi pada kelompok natrium laktat hipertonik dibandingkan manitol adalah 147,83±3,35 vs 147,83±3,35 mEq/L dan rerata terendah adalah 145,83 ±2,07 vs 146,06 ±2,92.

Simpulan: Pada penelitian hewan coba ini pemberian natrium laktat hipertonik dan manitol akan meningkatkan kadar natrium secara bermakna dibandingkan sebelum perlakuan, tetapi tidak diikuti dengan perubahan yang bermakna pada hari pertama sampai dengan hari kelima.

Kata kunci: Hipernatremia, hipertonik, laktat, manitol

JNI 2022; 11 (2):67–73

Profile of Serum Sodium Levels on Intravenous Administrations of 20% Mannitol and Hypertonic Sodium Lactate in Male Wistar Rats

Abstract

Background and Objective: Prolonged use of hyperosmolar solution associated with mortality. Hypertonic sodium lactate as a new sodium-based solution does not yet have an evidence base that states that long-term use is safe in increasing ICP. Knowing the effect of hypertonic sodium lactate on alterations sodium level in male wistar rats compared to mannitol

Subject and Method: This research is an animal experimental laboratory study using a simple random sampling design. Thirty six male wistar rats were obtained with age and body weight 14.22±0.43 weeks and 301.56±25.10gr in the group A and 14.17±0.38 weeks and 277.61±18.85gr in the group B. Both groups were given hypertonic sodium lactate or mannitol for 5 days and assessed on changes sodium level after administration.

Results: The highest alterations sodium levels in the hypertonic sodium lactate group compared to mannitol occurred on the first day 5.06±4.25 compared to sodium levels before treatment 5.67±2.96 mEq / L ($p = 0.222$) and the lowest changes were obtained at the third day compared to the second day (0.22±3.51 vs 0.22±2.29 mEq / L) ($p = 0.568$). The highest mean in the hypertonic sodium lactate group compared to mannitol was 147.83±3.35 vs 147.83±3.35 mEq / L and the lowest mean was 145.83±2.07 vs 146.06±2.92.

Conclusion: In this experimental animal study, hypertonic sodium lactate and mannitol increased sodium levels significantly compared to before treatment, but were not followed by significant changes on the first day to the fifth day.

Key words: Hypernatremia, hypertonic, lactate, manitol

JNI 2022; 11 (2):67–73

I. Pendahuluan

Saat ini cairan hiperosmolar yang sering dipakai sebagai manajemen pada peningkatan tekanan intrakranial (TIK) adalah manitol, salin hipertonik dan natrium laktat hipertonik. Tujuan pemberian cairan pada pasien bedah saraf adalah untuk mempertahankan sirkulasi stabil, mencegah hipovolemia, hipervolemia, hiposmoler dan hiperglikemia. Pemulihan tekanan sistemik sangat penting pada pasien cedera otak traumatik.¹ Manitol merupakan diuretik osmotik yang paling sering direkomendasikan sebagai agen lini pertama untuk mengurangi TIK selama beberapa dekade.² Efek samping manitol adalah ketidakseimbangan elektrolit yang diakibatkan lambatnya eliminasi dan akumulasi manitol pada serum.³ Pemberian manitol berulang yang menyebabkan hilangnya air melalui proses osmotik diuresis dihubungkan dengan kejadian peningkatan kadar natrium. Pada penelitian retrospektif pada tahun 2006, penggunaan manitol sebagai terapi TIK berefek pada kejadian hipernatremia (24,3%).⁴ Pada penelitian tahun 2010, dinyatakan bahwa penggunaan manitol pada pasien dengan peningkatan TIK menyebabkan hipernatremia pada 10% dari total pasien yang diteliti pada hari pertama dan 10–21% pada pemberian manitol sampai dengan hari ketujuh.⁵

Pada cedera otak traumatik, hipernatremia dikaitkan dengan lama rawat *Intensive Care Unit* (ICU) dan peningkatan risiko kematian. Pada penelitian tahun 2008, mortalitas pada pasien cedera otak traumatik dengan hipernatremia mencapai angka 65%.⁶ Semakin tinggi kadar natrium pada pasien dengan cedera otak traumatik mempengaruhi mortalitas secara signifikan.⁷ Kejadian hipernatremia umumnya muncul pada minggu pertama pasca trauma dan dikaitkan dengan penggunaan cairan hiperosmoler sebagai penatalaksanaan peningkatan TIK.⁸ Natrium laktat hipertonik merupakan cairan alternatif untuk menurunkan tekanan intrakranial. Laktat dikenal sebagai kunci metabolit interseluler atau interorgan antara glikolisis dan fosforilasi oksidatif yang dapat diproduksi dan digunakan oleh otak sebagai sumber energi dalam kondisi

patologis.⁹ Sebuah data eksperimental pada hipokampus tikus menunjukkan bahwa laktat merupakan substrat yang lebih baik dari glukosa dan mampu memperbaiki defisit fungsi kognitif baik secara signifikan dibandingkan dengan NaCl 3% pada 24 jam dan 30 hari setelah pembedahan pada nilai orientasi, registrasi, perhatian, mengingat dan bahasa.¹ Kandungan natrium yang tinggi, akan meningkatkan efek natriuresis yang dipicu oleh respon vagal dengan mensekresikan *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP) dengan tujuan untuk menormalkan tekanan darah dan menurunkan kadar natrium atau air.^{10,11} Pada penelitian pada tikus pada tahun 2007, penggunaan cairan berbasis natrium dengan konsentrasi tinggi akan mengaktifkan *Transient Receptor Potential Vanilloid type 1* (TRPV1) yang akan meningkatkan natriuresis dan diuresis.¹² Penggunaan natrium laktat hipertonik yang menambahkan lebih banyak laktat dibandingkan klorida akan meningkatkan *Strong Ion Difference* (SID) atau pH (alkalosis) dan mencegah asidosis hiperkloremia.¹³

Berdasarkan banyaknya angka kejadian pasien dengan peningkatan TIK serta penggunaan manitol sebagai cairan hiperosmolar pada akhirnya dikaitkan dengan peningkatan kadar natrium yang berpengaruh pada angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi dan natrium laktat hipertonik muncul sebagai terapi alternatif yang baru untuk menurunkan TIK. Belum adanya penelitian jangka panjang yang menilai perubahan kadar natrium pada penggunaan natrium laktat hipertonik (berbasis natrium). Oleh karena itu peneliti mencoba membandingkan perubahan kadar natrium antara manitol dan natrium laktat hipertonik pada hewan coba sebagai langkah awal. Hewan coba yang dipakai pada penelitian ini adalah tikus jantan ras wistar. Neuropatologi pada tikus berbeda dibanding neuropatologi pada manusia.

II. Metode

Hewan coba dan protokol penelitian. Penelitian ini adalah penelitian laboratorik eksperimental dengan rancangan acak sederhana. Sebelum dijalankan, penelitian ini sudah mendapatkan

ijin dari komite etik Universitas Gajah Mada. Penelitian ini dilakukan terhadap 36 ekor tikus albino galur wistar dengan jenis kelamin jantan dengan berat badan diatas 250 gram dengan kondisi umum tikus baik, aktif dan tidak ada luka atau jejas di kepala setelah dilakukan masa adaptasi selama 1 minggu. Selama masa adaptasi tikus berada pada kandang yang memadai dan sesuai untuk makanan, tempat tidur, dan peralatan terkait pemeliharaan. Tempat pemeliharaan tersedia sejumlah jumlah air yang mencukupi dan drainase yang sesuai. Pertukaran udara, suhu, kelembaban, kebisingan, intensitas cahaya dan siklus cahaya dipertahankan dalam batas yang sesuai dengan kesehatan dan kesejahteraan hewan.

Pemberian pakan menggunakan standard pabrikan (AD II) untuk memenuhi persyaratan gizi pemeliharaan tikus baik makro dan mikronutrient. Prosedur perlakuan. Pada hari perlakuan tikus dibagi menjadi 2 kelompok (kelompok A sebagai perlakuan dengan menggunakan manitol, kelompok B dengan perlakuan natrium laktat hipertonik). Sebelum dilakukan pemasangan infus dengan kateter intravena nomor 27G pada vena ekor tikus terlebih dahulu diberikan pembiusan dengan ketamine 1mg/100grBB kemudian dilakukan fiksasi dengan silkam 2.0. Kelompok A diberikan manitol melalui infus pada intravena melalui vena kaudal sebanyak 0,5mL/100gr. Kelompok B diberikan natrium laktat hipertonik sebanyak 0,15ml/100gr. Setelah itu tikus dibiarkan kembali ke kandang. Pemberian makanan dan minuman pada tikus selama masa percobaan disesuaikan dengan persyaratan gizi pemeliharaan tikus. Tidak ada batasan volume intake pada tikus selama penelitian berlangsung. Setelah 6 jam dari masa pemberian cairan, dilakukan pengambilan darah menggunakan darah vena melalui sinus orbital pada mata sebanyak 0,5cc. Total pengambilan sampel darah pada tikus adalah 2,5cc selama masa percobaan. Hal ini disesuaikan dengan batas kehilangan darah maksimal tikus dengan berat 250gr adalah 15% dari total volume darah tikus tersebut.

Pengukuran. Darah dikirim ke laboratorium Patologi Klinik FKMK UGM untuk dilakukan

pemeriksaan kadar natrium. Penelitian ini dilakukan pada semua tikus selama 5 hari. Analisis statistik. Pengolahan dan analisis statistik dilakukan dengan membandingkan perubahan kadar natrium pada kedua kelompok. Data dengan skala numerik dilakukan uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk. Analisis data dengan distribusi normal menggunakan *independent T-test* dan *Mann Whitney* jika tidak berdistribusi normal. Peneliti menggunakan *General linear model* (GLM) untuk menilai pengaruh pemberian kedua cairan hyperosmoler perubahan kadar natrium dari hari ke hari yang dilakukan selama 5 hari.

III. Hasil

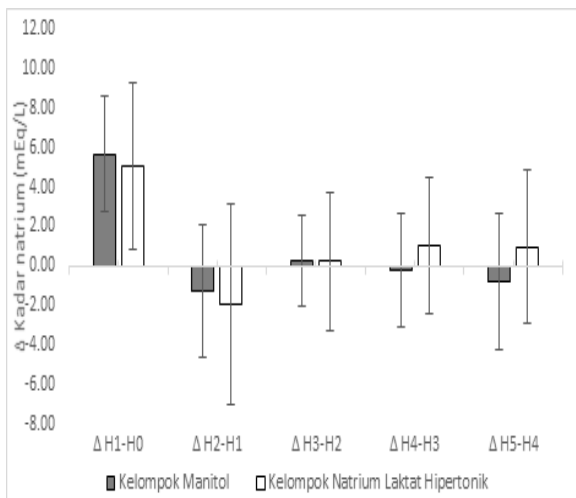
Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada usia dan variasi kadar natrium antara kedua kelompok terhadap usia hewan coba (tabel 1). Terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok terhadap berat badan sebelum dilakukan penelitian ($p < 0,05$), tetapi setelah dilakukan analisis (tabel 2) tidak didapatkan pengaruh perbedaan bermakna

Tabel 1. Data Demografi

	Kelompok		P
	Manitol	Natrium laktat hipertonik	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Usia (minggu)	14,22±0,43	14,17±0,38	0.673
Berat badan tikus (gram)	301,56±25,10	277,61±18,85	0,003*
Kadar natrium (mEq/L)	142,5±2,247	142,5±2,247	0,8812

Keterangan: * $p < 0,05$ (bermakna secara statistik)

pada berat badan antara kedua kelompok terhadap perubahan kadar natrium ($p=0,486$). Setelah dilakukan pemberian cairan hiperosmoler pada kedua kelompok hewan coba didapatkan variasi kadar natrium serum pada kelompok manitol adalah 141–152 mEq/L sejak hari pertama sampai dengan hari kelima, sedangkan



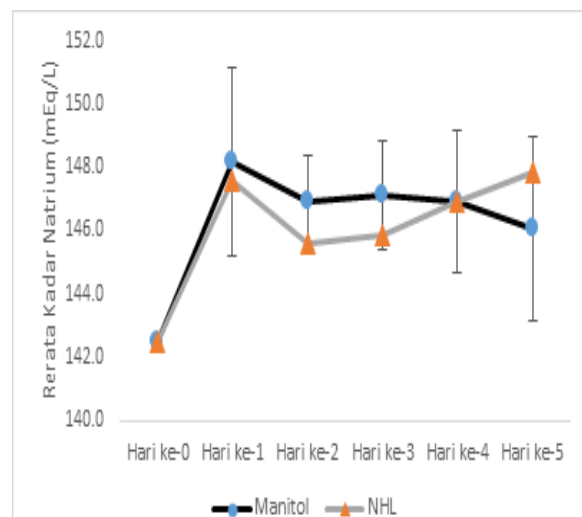
Gambar 1. Perubahan Kadar Natrium

pada kelompok natrium laktat hipertonik adalah 139–156 mEq/L. Perubahan kadar natrium (Δ) antara hari ke hari dapat dilihat pada gambar 1. Perubahan kadar natrium tertinggi pada kelompok manitol terjadi pada hari pertama, dimana terjadi peningkatan kadar natrium serum sebesar $5,67 \pm 2,96$. Keadaan ini serupa pada kelompok natrium laktat dimana pada hari pertama juga terjadi peningkatan kadar natrium serum sebesar $5,06 \pm 4,25$. Pada analisis ini (tabel 2) juga tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pemberian natrium laktat hipertonik terhadap perubahan kadar natrium dibandingkan dengan pemberian manitol ($p > 0,05$).

Kadar rerata natrium serum pada manitol paling tinggi terjadi pada hari pertama ($148,17 \pm 2,96$), sedangkan pada natrium laktat hipertonik terjadi pada hari kelima ($147,83 \pm 3,35$). Perbedaan rerata natrium serum antara manitol dan natrium laktat hipertonik cukup bervariasi pada hari pertama

sampai dengan hari kelima (gambar 2). Kadar natrium serum pada kelompok natrium laktat hipertonik lebih rendah pada 3 hari pertama, sedangkan manitol lebih rendah pada hari kelima.

Gambar 2. Perubahan rerata kadar natrium. Dari analisis statistik menggunakan *Generalized Linear Model* (GLM) (tabel 3) dinyatakan bahwa pemberian perlakuan (cairan hiperosmolar) pada kedua kelompok akan meningkatkan rerata kadar natrium secara signifikan jika dibandingkan dengan sebelum pemberian $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Kebermaknaan hasil ini hanya terjadi jika dibandingkan dengan sebelum pemberian, tetapi secara analisis tidak didapatkan perbedaan bermakna antara penggunaan manitol



Gambar 2. Perubahan Rerata Kadar Natrium

dan natrium laktat hipertonik pasca perlakuan (hari pertama sampai dengan hari kelima) ($p > 0,05$). Pada analisis ini juga tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pemberian natrium

Tabel 2. Analisis hubungan antara penggunaan cairan hiperosmoler (manitol dan natrium laktat hipertonik) dan berat badan terhadap perubahan kadar natrium

No	Hubungan Variabel	P
1	Δ natrium dan Berat badan	0,486
2	Δ natrium dan manitol dan natrium laktat hipertonik	0,189

Keterangan: Uji GLM dengan menilai Wilks' Lambda, dimana (1) tidak terdapat perbedaan bermakna antara berat badan dan perubahan kadar natrium; (2) tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok manitol dan natrium laktat hipertonik terhadap perubahan kadar natrium dari hari kehari; Δ = perubahan kadar natrium

Tabel 3. Analisis Hubungan antara Waktu dan Penggunaan Cairan Hiperosmoler (Manitol dan Natrium Laktat Hipertonik) terhadap Rerata Kadar Natrium

No	Hubungan	P
1	Waktu dan manitol dan natrium laktat hipertonik	0,118
2	Waktu dan perubahan rerata kadar natrium	0,000*

Keterangan: Uji GLM dengan menilai Wilks' Lambda, dimana (1) tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok manitol dan natrium laktat hipertonik terhadap perubahan kadar rerata natrium dari hari kehari; (2) terdapat perbedaan bermakna antara hari sebelum dan setelah pemberian kedua cairan hiperosmoler (manitol dan natrium laktat hipertonik); * $p < 0,05$ (bermakna secara statistik)

laktat hipertonik terhadap perubahan rerata kadar natrium dibandingkan dengan pemberian manitol $p = 0,118$ ($p > 0,05$). (hipertonik); * $p < 0,05$ (bermakna secara statistik)

IV. Pembahasan

Dari hasil penelitian didapatkan perbedaan bermakna antara berat badan pada tikus manitol dan tikus natrium laktat hipertonik ($p < 0,05$). Kondisi ini tidak dapat dikontrol oleh peneliti karena tidak ada perbedaan perlakuan antara kedua kelompok tikus tersebut. Pemberian dosis cairan pada kedua kelompok disesuaikan dengan berat badan tikus dalam gram. Pada analisis menggunakan GLM perbedaan berat badan yang bermakna pada 2 kelompok tidak mempengaruhi hasil penelitian. Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pengaruh berat badan terhadap perubahan kadar natrium serum pada kedua kelompok penelitian $p = 0,486$ secara keseluruhan ataupun jika dilihat dari perubahan kadar natrium dari hari ke hari sampai dengan hari kelima ($p > 0,05$). Penilaian kadar natrium pada kedua kelompok sebelum dilakukan pemberian cairan hiperosmolar menunjukkan rerata kadar natrium yang sama. Pada kedua kelompok memiliki rerata kadar natrium awal $142,5 \text{ mEq/L}$. Melihat dari data penelitian ini (jenis kelamin, usia, dan rerata kadar natrium), tidak didapatkan perbedaan bermakna pada karakteristik sampel antara kelompok manitol dan natrium laktat

hipertonik. Setelah dilakukan analisis pada perbedaan berat badan, didapatkan bahwa tidak ada pengaruh perbedaan berat badan terhadap perubahan kadar natrium. Dari karakteristik tersebut dapat disimpulkan bahwa penelitian ini layak dibandingkan. Luaran primer pada penelitian ini adalah perubahan kadar natrium pada pemberian manitol dan natrium laktat hipertonik pada tikus Wistar jantan. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara pemberian natrium laktat hipertonik dan manitol terhadap perubahan kadar natrium selama 5 hari. Pada awal pemberian kedua cairan hiperosmoler ini sama-sama akan menyebabkan peningkatan kadar natrium, tetapi setelahnya kadar natrium pada kedua kelompok relatif tetap. Pada penelitian ini hipotesis pemberian natrium laktat hipertonik mempunyai pengaruh yang lebih rendah dalam peningkatan kadar natrium pada tikus Wistar jantan dibandingkan dengan pemberian manitol tidak terbukti.

Dilihat dari rerata kadar natrium serum, penggunaan natrium laktat hipertonik dan manitol sama-sama meningkatkan rerata natrium pada tikus jika dibandingkan sebelum penelitian. Hasil penelitian ini menunjukkan pengaruh bermakna pada pemberian manitol ($142,5 \pm 2,25$ vs $148,17 \pm 2,96$) pada hari pertama maupun pemberian natrium laktat hipertonik ($142,5 \pm 2,25$ vs $147,56 \pm 4,25$) dibandingkan hari sebelum perlakuan ($p < 0,05$). Hal ini sesuai dengan teori sebelumnya, dimana peningkatan kadar natrium salah satunya dipengaruhi oleh pemberian cairan hiperosmoler (manitol dan natrium laktat hipertonik).¹⁴ Rerata kadar natrium bervariasi pada kedua kelompok sejak hari pertama sampai dengan hari kelima, dimana pada keduanya memiliki rerata $> 145 \text{ mEq/L}$. Pada natrium laktat hipertonik pada hari pertama sampai dengan hari ketiga rerata kadar natrium lebih rendah dibandingkan manitol, sedangkan pada hari kelima pada kelompok manitol justru lebih rendah. Variasi ini dinilai tidak bermakna pada analisis statistik. Tidak ada perbedaan bermakna antara pemberian natrium laktat hipertonik dan manitol terhadap perubahan rerata natrium dari

hari pertama sampai dengan hari kelima ($p > 0,05$) Adapun faktor lain yang mempengaruhi ketidaksesuaian hasil penelitian dan hipotesis adalah faktor-faktor yang tidak dapat dikontrol dan tidak dinilai oleh peneliti sehingga hal tersebut menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Peningkatan kadar natrium serum pada kelompok natrium laktat hipertonik dapat disebabkan oleh sekresi ANP, regulasi terhadap perubahan osmolaritas dan rangsangan terhadap TRPV1.

Sekresi ANP

Pada penelitian ini kemungkinan terjadi gangguan yang menghambat sekresi ANP sehingga mempengaruhi natriuresis dan diuresis. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran status volume. Pengukuran status volume dapat dilihat dengan cara menilai asupan cairan dan urin *output*. Tidak dilakukan penilaian keadaan tersebut dikarenakan sulitnya mengukur asupan volume dan bentuk kandung yang tidak memadai untuk menjaga kondisi urin tidak menguap. Pengaruh perubahan hemodinamik yang dapat mempengaruhi sekresi ANP juga tidak dapat dinilai pada penelitian ini dikarenakan keterbatasan alat ukur untuk mengukur hemodinamik pada hewan coba di laboratorium.

Osmolaritas

Peningkatan osmolaritas akan menyebabkan meningkatnya respon haus, sekresi *antidiuretic hormone* (ADH) dan sekresi ANP oleh baroreseptor karotis.¹⁵ Tidak tercapainya osmolaritas pada penggunaan natrium laktat hipertonik akan menyebabkan tidak terjadinya peningkatan respon haus pada tikus dan berkurangnya sekresi ADH sehingga tidak terjadinya retensi air. Terbuangnya air dapat menyebabkan gangguan terhadap regulasi natrium, Pada penelitian selanjutnya perlu dipertimbangkan adanya penilaian perubahan osmolaritas untuk melihat pengaruhnya sebagai regulasi untuk mempertahankan cairan.

Aktivasi TRPV1

Aktivasi TRPV1 dipengaruhi oleh penggunaan cairan berbasis natrium dengan konsentrasi yang tinggi, keadaan patologis seperti

penurunan kadar pH, temperatur tubuh, dan peningkatan konsentrasi lipid metabolik. Pada penelitian ini faktor-faktor tersebut belum bias disingkirkan karena tidak dimasukkan dalam variabel penelitian. Jika menilik dari hasil penelitian, baik natrium laktat hipertonik maupun manitol akan meningkatkan kadar natrium secara signifikan dibandingkan sebelum pemberian. Manifestasi yang dapat timbul pada peningkatan kadar natrium adalah kecemasan, letargi, hiperefleksia dan dapat berujung pada kondisi kejang, koma sampai dengan kematian.¹⁵ Manifestasi pada hipernatremia tidak muncul pada penelitian ini. Sehingga dapat dinyatakan bahwa aman diberikan pada hewan coba selama 5 hari.

V. Simpulan

Pada penelitian hewan coba ini pemberian natrium laktat hipertonik dan manitol akan meningkatkan kadar natrium secara bermakna dibandingkan sebelum perlakuan, tetapi tidak diikuti dengan perubahan yang bermakna pada hari pertama sampai dengan hari kelima.

Daftar Pustaka

1. Bisri DY, Bisri T. Pengelolaan Perioperatif Cedera Otak Traumatik. 4th Ed. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. 2018.
2. Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Critical Care Med.* 2008; 36(3): 795–800.
3. Nau R, Desel H, Lassek C, Thiel A, Schinschke S, Rossing R, et al. Slow elimination of mannitol from human cerebrospinal fluid. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 53: 271–74.
4. Aiyagari V, Deibert E, Diringner MN. Hyponatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *Journal of Critical Care.* 2006; 21: 163–72.

5. Seo W, Oh H. Alterations in serum osmolality, sodium, and potassium levels after repeated mannitol administration. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2010; 42(4):201–7.
6. Shehata M, Khaled M, Ragab D, Hegazy MM. Impact of hypernatremia on patients with traumatic brain injury. *Med. J. Cairo Univ.* 2010; 78(1): 317–21.
7. Li M, Hu YH, Chen G. Hypernatremia severity and the risk of death after traumatic brain injury. *Injury, Int. J. Care Injured*. 2013; 44 (9), 1213–18.
8. Rafiq MFA, Ahmed N, Khan AA. Serum electrolyte derangements in patients with traumatic brain injury. *Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013; 25 (1–2): 162–4.
9. Millet A, Cuisinier A, Bouzat P, Batandier C, Lemasson B, Stupar V, Payen JF. Hypertonic sodium lactate reverses brain oxygenation and metabolism dysfunction after traumatic brain injury. *BJA*. 2018; 120(6), 1295–303.
10. Tyagi R, Donaldson K, Loftus CM, Jallo J. Hypertonic saline: a clinical review. *Neurosurgical Review*. 2007; 30(4):277–90.
11. Takei Y. Atrial natriuretic peptide. *Handbook of Hormones*. 2016, 281–82.
12. Zhu Y, Xie C, Wang DH. TRPV1-mediated diuresis and natriuresis induced by hypertonic saline perfusion of the renal pelvis. *Am J Nephrol*. 2007; 27:530–37.
13. Novara T. Perbandingan antara Laktat Hipertonik dan NaCl 0,9% sebagai cairan pengganti perdarahan pada bedah caesar: kajian terhadap hemodinamik, dan strong ions difference. Semarang: departemen Anestesiologi dan terapi Intensif fakultas Kedokteran Diponegoro 2009.
14. Liamis G, Milionis H J, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatremia. *Clinical Kidney Journal*. 2009; 2(5):339–46
15. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Management of patients with fluid & electrolyte disturbances. In: Morgan & Mikhail's *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill Education. 6th edition. USA. 2018: 1929–41.