

PENELITIAN

## Perbandingan Pemberian Mannitol 20 % Dosis 0.5g/Kgbb dengan Natrium Laktat Hipertonik Dosis 1.5 ml/Kgbb Terhadap Efek Relaksasi Otak pada Pasien Cedera Otak Traumatik yang Dilakukan Kraniotomi

Muhammad Yusuf Hisam, Sudadi\*, Sri Rahardjo \*

Peserta PPDS I Anestesiologi & Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

\*Konsultan Anestesiologi & Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Tindakan perioperatif pada cedera otak traumatik yang dilakukan operasi kraniotomi bertujuan mengendalikan tekanan intrakranial yang terlihat dengan relaksasi otak, menjaga hemodinamik pre, durante dan post operasi. Salah satu cara mengendalikan tekanan intrakranial ialah dengan pemakaian agen yang mampu menaerik air yaitu Na laktat hipertonik atau mannitol. Tujuan penelitian ini ialah membandingkan tingkat relaksasi otak pada pasien cedera otak traumatik yang dilakukan operasi kraniotomi yang diberikan cairan Mannitol 20 % dengan dosis 0,5 gr/kgBB dibanding dengan cairan Na laktat hipertonik dosis 1,5 ml/Kg BB preoperasi.

**Metode :** Desain penelitian ini ialah uji klinis acak terkontrol desain parallel dengan RCT. Subyek penelitian ialah subyek dengan COT yang dilakukan kraniotomi RSUP dr. Sardjito yang telah memenuhi kriteria inklusi dan telah memberikan informed consent. Subyek tersebut diperlakukan sesuai dengan prosedur penelitian dengan dibagi dua kelompok yaitu kelompok 1 ialah kelompok diberikan larutan Na laktat hipertonik dosis 1.5 ml/kgBB, dan kelompok 2 mendapatkan larutan mannitol 20% 0.5g/kgBB. Kriteria Inklusi ialah pasien dengan COT, ASA 1,2,3 E, usia 1-65 tahun, pasien tidak dalam kondisi syok. Kriteria eksklusi: subyek dengan on going bleeding, multiple trauma, hiponatremi <130, hipernatremi >150, hipovolemi berat, gagal ginjal, hipertensi tidak terkontrol, DM, dan GDS >180 mg/dl

**Hasil:** Dinilai dengan brain relaxation score penggunaan Na laktat hipertonik dengan dosis 1.5 ml/kgBB yang diberikan preoperasi mempunyai efektifitas yang lebih baik untuk merelaksasi otak pada pasien dengan cedera otak traumatik yang dilakukan operasi kraniotomi dibanding dengan larutan mannitol 20% dengan dosis 0.5g/kgBB,  $p=0.000$ . Luaran sekunder yaitu tekanan arteri rata-rata, laju jantung yang diukur pada menit 15,30,60 menit mempunyai luaran yang berbeda dan signifikan secara statistik  $p<0.05$ , walaupun secara klinis tidak mempunyai perbedaan yang bermakna (range 20%). Untuk Laju jantung pada menit 60 tidak terdapat perbedaan signifikan  $p=0.125$ . dan efek diuresis yang dihasilkan mempunyai perbedaan yang signifikan setelah diukur selama 60 menit  $p=0.0001$  dengan hasil efek diuresis pada kelompok mannitol lebih banyak.

**Kesimpulan:** Na laktat hipertonik dengan dosis 1.5 ml/kgBB mempunyai efek lebih merelaksasi otak dibanding dengan mannitol 20% dosis 0.5g/kgBB pada pasien COT yang dilakukan kraniotomi

**Kata kunci :** cedera otak traumatik, kraniotomi, tekanan intrakranial, relaksasi otak, Na laktat hipertonik, mannitol

### ABSTRACT

**Background.** Perioperative management in traumatic brain injury patients who undergo craniotomy aims controlling intracranial pressure, proven by brain relaxation and controlled pre, during and post surgery blood pressure. One of technique used to control intracranial pressure is administration osmotherapy agents such as hypertonic sodium lactate or mannitol. This study aims comparing brain relaxation level in TBI patients undergo craniotomy surgery who got 0.5 g/kgBW of mannitol 20% and 1,5 ml/kgBW hypertonic

sodium lactate preoperatively.

**Method.** This is a randomized controlled trial parallel designed study. Study subjects are traumatic brain injury underwent craniotomy in Sardjito Hospital fulfilled inclusion criterias and gave informed consent. Those subjects were divided into 2 groups; group 1 was administered with 1,5 ml/kg hypertonic sodium lactate, and group 2 was administered with 0.5 g/kg of mannitol 20%. Inclusion criterias: TBI patients, PS ASA 1,2,3 E, age 1-65 years old, and not in shock condition. Exclusion criterias: on going bleeding, multiple trauma, hyponatremia < 130, hypernatremia > 150, severe hypovolemia, renal failure, uncontrolled hypertension, DM, and glucose level > 180 mg/dl.

**Result.** Administration 1,5 ml/kg hypertonic sodium lactate preoperatively was proven more effective to brain relaxation in TBI patients underwent craniotomy compared to 0.5 g/kg of mannitol 20%,  $p = 0.000$ . Secondary outcome, including mean arterial pressure and heart rate measured in 15, 30, 60 minutes, showed significant statistic difference with  $p$  value < 0.05, eventhough clinically insignificant ( range 20%). Heart rate in 60 minutes had no significant difference between 2 groups with  $p = 0.125$ , and diuretic effect showed significant difference measured after 60 minutes with  $p = 0.0001$ , that mannitol group had more diuretic value.

**Keywords.** traumatic brain injury , craniotomy , intracranial pressure , brain relaxation, Na lactate hypertonic mannitol

## A. Latar Belakang

Penatalaksanaan cedera otak traumatik yang komprehensif termasuk penanganan perioperatif serta durante operatif membantu terhadap hasil prediksi keluaran pasien baik morbiditas maupun mortalitasnya<sup>1</sup>. Tindakan perioperatif pada cedera otak traumatik yang dilakukan operasi kraniotomi salah satunya tujuannya adalah menjaga hemodinamik pre, durante dan post operasi dengan tiga target yaitu mengendalikan tekanan intrakranial dan volume otak, melindungi jaringan saraf dari iskemia dan cedera serta mengurangi perdarahan.<sup>2,3</sup> Salah satu tindakan untuk menurunkan tekanan intrakranial dengan membuat komponen durameter, parenkhim otak relaks/ *slack brain* atau "kempis" selama operasi dengan salah satu cara dengan memberikan osmotik diuretik (mannitol) maupun cairan Na hipertonik.<sup>2,3</sup> Upaya terapi untuk mencegah, menghambat kaskade cedera otak sekunder dengan tidak memperberat tekanan intrakranial.<sup>4</sup> Intervensi dari mannitol maupun Natrium hipertonik terbukti menjadi salah satu terapi untuk mengurangi tekanan intrakranial yang diakibatkan edema serebri akibat trauma kepala.<sup>4,6</sup>

Mannitol merupakan obat diuretik osmotik, yang sudah lama digunakan, diberikan secara intravena, paling sering dipakai sebagai osmoterapi, meningkatkan osmolaritas plasma dan menarik cairan normal dari dalam sel otak yang osmolarnya rendah ke intravaskuler yang

osmolar tinggi, untuk menurunkan edema, namun memiliki beberapa kekurangan.<sup>5,6,7</sup> Na laktat hipertonik (NLH) memperlihatkan penurunan TIK dan memperbaiki tekanan perfusi serebral, mengurangi edema cerebri, sehingga tingkat relaksasi otak yang dapat dinilai langsung sewaktu pembukaan tulang cranium maupun durameter dapat mencerminkan terjadi penurunan tekanan intrakranial.<sup>7</sup> Na laktat hipertonik sangat bermanfaat karena memperbaiki fungsi neuronal, laktat sendiri merupakan substrat yang mudah dimetabolisme menjadi sumber energi setelah terjadi trauma guna memenuhi kebutuhan energi otak dalam menjaga homeostasis ion.<sup>6,7,8</sup>

Dengan dasar perbandingan efek relaksasi otak yang merefleksikan secara langsung penurunan tekanan intrakranial sekaligus memutus proses pemburukan dari cedera otak traumatik primer menjadi cedera otak traumatik sekunder menjadi salah satu latar belakang penelitian ini. Mannitol 20 % dengan dosis 0,5 gr/KgBB pre operasi atau Natrium laktat hipertonik dosis 1,5 ml/KgBB pre operasi dapat diberikan pada pasien cedera otak traumatik yang dilakukan kraniotomi untuk menurunkan tekanan intra kranial dengan menilai tingkat relaksasi otak. Sehingga muncul pertanyaan penelitian bagaimana tingkat relaksasi otak pada pasien cedera otak traumatik yang diberikan mannitol dibandingkan dengan pada pasien cedera otak traumatik yang diberikan natrium laktat hipertonik yang diberikan pada periode pre operasi.

## B. Metode Penelitian

Sampel penelitian adalah populasi target yang memenuhi kriteria dan setuju untuk ikut dalam penelitian. Pemilihan sampel dengan non probability sampling yang memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi dengan jangka waktu 4 bulan. Kriteria Inklusi subyek penelitian ini ialah pasien dengan cedera otak traumatik yang akan menjalani operasi kraniotomi, dengan kriteria cedera otak sedang, berat dengan status fisik ASA 1E, ASA-2E, ASA-3E Usia 1 – 65 tahun, pasien tidak dalam kondisi syok, pasien dengan perdarahan yang masih berlanjut (*ongoing bleeding*), pasien dengan multiple trauma, hiponatremia dengan  $[Na^+] < 130$  meq/L, hipernatremia dengan  $[Na^+] > 150$  meq/L, hipovolemia berat, gagal ginjal, ada riwayat hipertensi yang tidak terkontrol, ada riwayat DM yang tidak terkontrol, kadar glukosa darah  $> 180$  mg/dl. Kriteria drop out ialah terjadi perdarahan lebih dari 40% estimasi volume darah pasien selama periode observasi. Setelah mendapatkan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan ijin penelitian dari RSUP Dr Sardjito. Penderita yang memenuhi kriteria penelitian menjalani prosedur persiapan operasi bedah saraf emergensi. Randomisasi dilakukan secara acak sebelum pasien tiba di kamar operasi. Setelah tiba di kamar operasi, dipastikan terpasang IV line dengan lancar, monitor elektrokardiogram, mesin anesthesia dengan ventilator, tekanan darah non invasif, *pulse* oksimetri dan capnograph. Diberikan premedikasi midazolam 2,5 mg, analgesia dengan fentanyl 2 mcg/kgBB. Induksi dengan propofol 2 mg/kgBB, setelah reflex bulu mata pasien hilang dan ventilasi dipastikan, dilakukan injeksi pelumpuh otot rocuronium 0,6 mg/kgBB. Ventilasi dilakukan selama 3 menit, kemudian dilakukan injeksi Lidokain 1% 1,5 mg/kgBB. Ventilasi dilanjutkan selama 1 menit. Dilakukan tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal. Tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakeal dilakukan dalam waktu tidak lebih dari 30 detik dan hanya

dengan sekali kesempatan. Dilakukan pengukuran dan pencatatan hemodinamik basal. Setelah intubasi dipasang kapnograph, diukur EtCO<sub>2</sub> pasien, kemudian disesuaikan sampai target 30-35 mmHg. Setelah target EtCO<sub>2</sub> tercapai, diberikan larutan Na laktat hipertonik 0,5M 1,5 ml/kgBB atau mannitol 20% 0,5 mg/Kg BB melalui infus dalam 15 menit. Pemeliharaan anestesi dilakukan dengan inhalasi isofluran 1 volume%, oksigen 2 L/ menit, fentanyl 1 – 1,5 µg/KgBB/jam rocuronium intermitent. Dilakukan ventilasi control dengan menggunakan mesin anesthesia, selama 15 menit, dengan PEEP 3-5 mmH<sub>2</sub>O, volume tidal 8 ml/kgBB, volume semenit 80 – 120 ml/kgBB/menit dan *Peak Inspiratory Pressure* maksimal 30 mmHg, frekuensi pernafasan diatur sedemikian rupa dengan target ETCO<sub>2</sub> dipertahankan 33-35 mmHg. Cairan pemeliharaan diberikan sesuai kebutuhan pasien dengan komposisi NaCl 0,9%: RL = 3:1, perdarahan diganti koloid dengan volume yang sama bila perdarahan tidak melampaui *maximal allowable blood loss* (MABL), atau digantikan dengan darah lengkap dengan volume yang sama bila perdarahan melampaui MABL. Diuresis digantikan dengan kristaloid sebesar 2/3 dari volume diuresis. Pencatatan hemodinamik dilakukan pada 5 menit pertama setelah pemberian infus larutan hipertonik laktat atau mannitol, dan pada jam 1 ke – 2 setelahnya. Diuresis dicatat pada jam ke-1 setelah akhir pemberian larutan hipertonik atau mannitol.

Penilaian *brain relaxation score* dinilai ketika operator sudah membuka tulang kranium, terlihat durameter dan membuka durameter. Episode hipotensi yaitu penurunan TAR  $> 20\%$  dari TAR basal atau TAR  $< 65$  mmHg diterapi dengan pemberian cairan dan atau efedrin 5 – 10 mg IV. Apabila hipotensi masih belum teratasi, fentanyl kontinu dikurangi menjadi 0,5 µg/kgBB/jam. Apabila terjadi episode hipertensi dan takikardi diberikan fentanyl 1 µg/kgBB/iv bolus, bila masih terjadi dapat diulangi dengan dosis yang sama dan atau menaikkan dosis isofluran atau menaikkan dosis fentanil kontinyu 1,5 µg/kgBB/jam. Bradikardi ditangani dengan mengurangi infuse fentanyl menjadi 0,5 µg/kgBB/jam atau bila masih bradikardi diberikan atropin

0,01 mg/kgBB/iv. Setelah selesai operasi diberikan reverse neostigmin 0,04 mg/kgBB + sulfas atropine 0,4 mg untuk tiap 1 mg neostigmin atau penilaian klinis perlu tidaknya di ektubasi

**C. Hasil Penelitian**

Tabel 1 karakteristik dan Demografi

Variabel	Kelompok NLH (n=11)	Kelompok M (n=11)	P
Umur <sup>a</sup>	28.3±6.6	27.5±5.11	0.93
10-15	3(21.2%)	2(18.18%)	
15-50	7(63.3%)	7(63.3%)	
>50	2(18.18%)	3(21.2%)	
Jenis Kelamin <sup>b</sup>			0.64
Laki-laki	8 (727%)	7(63.3%)	
Perempuan	3(27.3%)	4(36.7%)	
Et CO <sub>2</sub> awal			0.904
30 mmhg	6	5	
31 mmhg	4	5	
32	1	1	
ASA <sup>b</sup>			0.4
I	6(54.5%)	7(63.3%)	
II	5(45.5%)	4(36.7%)	
GCS Awal <sup>b</sup>			0.34
Ringan	0	0	
Sedang	10	11	
Berat	1	0	

<sup>a</sup> Data dalam mean ± standar deviasi <sup>b</sup>Data dalam nomer dan frekuensi

Analisa statistic (a) un paired t test (b) *chi-square test* \* Nilai p<0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Dari demografi penelitian seperti umur, jenis kelamin, Et CO<sub>2</sub> awal, status ASA serta GCS awal secara statistik memperlihatkan bahwa p> 0,05, dengan makna subyek tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga data awal adalah homogen dan dapat dilakukan penelitian

Tabel 2. uji relaksasi otak kelompok mannitol dan Na laktat hipertonik

Variabel Hasil	Kelompok NLH (n=11)	Kelompok M (n=11)	P
Jenis relaksasi			
Relaks (1-2)	11 (100%)	9(81.8%)	0.000*
Tidak Relaks (3-4)	0(0%)	2(18.2%)	

Uji *chi square*,\* Nilai p<0,05 = berbeda bermakna secara statistik

Tingkat relaksasi otak diukur dengan *brain relaxation score*. Disajikan dengan data yang langsung terkait pada pasien dengan cedera otak traumatik yang diterapi dengan mannitol atau Na laktat hipertonik. Cedera otak traumatik yang diberikan Mannitol dengan skore relaksasi otak. Jumlah pasien yang diteliti 11 untuk mannitol dan 11 pasien untuk Na laktat Hipertonik, mempunyai skore relaksasi sempurna, cukup, kencang dan buldging. Cedera otak traumatik yang diberikan Na laktat hipertonik dengan skore relaksasi otak 1/2/3/4 sesuai *Brain Relaxation Score*<sup>15,16</sup>. Untuk jenis relaksasi baik dengan skor 1-2, dan relaksasi tidak baik skor 3-4/dan duji dengan *chi-square* untuk uji proporsi. Dengan jumlah proporsi 11 subyek pada kelompok NLH pasien COT mempunyai relaksasi sebesar 100%, sedangkan pada kelompok M dengan hasil relaksasi baik sebesar 81,8%, sedangkan yang tidak cukup relaks sebesar 18.2%. Nilai signifikansi sebesar 0.000 atau dibawah 5% (p<0,05) sehingga terdapat perbedaan hasil yang signifikan terhadap dua perlakuan

**Tekanan Arteri Rerata (TAR)**

Tabel 3. Perbandingan tekanan arteri rerata (TAR) sebelum dengan sesudah pemberian larutan laktat hipertonik dosis 1,5 ml/kgBB

Waktu	N	Min	Maks	Mean	SD	P
To	11	62	107	81.64	12.7	0.77
T1	11	69	87	77.00	5.86	0.502
T2	11	63	90	76.18	8.256	0.972
T3	11	64	86	75.09	6.640	1.000

\* Uji paired sample test, p < 0,05 dinyatakan bermakna

Dari data yang diteliti pada subyek secara statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada perubahan tekanan arteri rerata (TAR) pada kelompok subyek yang mendapatkan larutan NLH setelah menit ke 15 (T1) p=0.502, setelah menit 30 menit (T1) p=0.972 menit 60 (T3) p=1.000 tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik

Tabel 4. Perbandingan tekanan arteri rerata (TAR) sebelum dengan sesudah pemberian larutan Manitol 20% dosis 0,5g/kgBB

Waktu	N	Min	Maks	Mean	SD	P
To	11	62	80	71.00	6.82	1.000
T1	11	53	82	68.00	8.07	0.502
T2	11	57	89	67.55	8.58	0.777
T3	11	56	76	66.73	6.86	0.540

\* Uji paired sample test,  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna

Dari data yang diteliti pada subyek secara statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada perubahan tekanan arteri rerata (TAR) pada kelompok subyek yang mendapatkan larutan M setelah menit ke 15 (T1)  $p=0.502$ , menit ke 30 (T2)  $p=0.777$ , dan setelah menit menit 60 (T3),  $p=0.540$ , tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik

Hasil penelitian efek pemberian larutan laktat hipertonik 0,5 M atau mannitol 20% dibandingkan secara horizontal terhadap perubahan TAR dicatat tiap 15 menit (TAR1), TAR 30 menit (TAR2), mulai dari saat sebelum penginfusan sampai 60 menit setelahnya (TAR3), dapat dilihat pada Tabel dan diuji dengan Anova test.

Tabel 5. Tekanan arteri rata-rata (mmHg) selama bedah kraniotomi kelompok Na laktat hipertonik dan kelompok mannitol

TAR/MAP	Na laktat hipertonik (n=11)	Mannitol (n=11)	P
TAR awal	81,64±12.7	71,0±6.28	0.24
TAR 15 menit	77,00±5.86	68 ± 8.0	0.007*
TAR 30 menit	76,18±8.26	67,55±8.58	0.026*
TAR 60 menti	75,09±6,64	66,7±6,18	0,0001*

Data disajikan dalam mean dan standar deviasi

\* Uji Anova test,  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna

Dari data tersebut tekanan arteri rata-rata basal pada subyek yang diteliti setelah dilakukan perlakuan pemberian mannitol atau Na laktat hipertonik dan dilakukan uji statistik dengan

pengujian Anova terdapat perbedaan yang bermakna  $p < 0.05$ . Namun secara klinis tidak mempunyai makna yang signifikan, karena nilai yang didapati masih dalam rentang nilai yang ditoleransi.

Tabel 6. Perbandingan laju jantung (LJ) sebelum dengan sesudah pemberian larutan laktat hipertonik 0,5

Waktu	N	Min	Maks	Mean	SD	P
LJ 0	11	75	118	94.82	16.074	0.210
LJ 1	11	65	109	87.64	13.471	0.210
LJ 2	11	55	105	83.91	16.646	0,502
LJ 3	11	70	102	87.64	11.201	1.000
LJ 4	11	73	103	87.36	10.993	1.000

Uji N par sample test,  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna

Dilakukan pengukuran pada subyek kelompok NLH, dari statistik menunjukkan tidak perbedaan signifikan untuk laju jantung 15 menit (LJ1) setelah perlakuan  $P=0.210$ , serta untuk menit ke 30 (LJ2), 45 menit (LJ3) dan 60 menit (LJ4) post perlakuan tidak terdapat perubahan yang signifikan secara statistik  $p > 0.05$

Tabel 7. Perbandingan laju jantung (LJ) sebelum dengan sesudah pemberian larutan Mannitol 20%

Waktu	N	Min	Maks	Mean	SD	P
LJ 0	11	83	121	100.18	11.626	1.000
LJ 1	11	87	113	102.00	8.210	0.977
LJ 2	11	76	110	83.91	5.501	0.540
LJ 3	11	80	118	100.82	9.067	1.000
LJ 4	11	73	110	95.36	12.008	0.777

Data disajikan dalam mean dan standar deviasi

Uji N par sample test,  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada subyek yang diteliti dengan kelompok M memperlihatkan data statistik yaitu tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna/signifikan untuk laju jantung setelah diukur 15 menit (LJ1), 30 menit (LJ2), 45 menit (LJ3), dan 60 menit (LJ4)  $p > 0.05$  setelah pemberian.

Tabel 8. Tren laju jantung pada kelompok mannitol dan kelompok Na laktat hipertonik

LJ	NLH n =11	Mannitol n=11	P
LJ awal	94,82±13.47	100,8±11,62	0.381
LJ 15menit	87,64±13,42	102,00±8,2	0,007*
LJ 30menit	83,91±16.646	98.55±9.867	0,023*
LJ 45menit	87,64±11,201	100,82±9,8	0,008*
LJ 60menit	87,36±10,9	95,36±13,38	0,125

Uji Annona ,p<0,05 dinyatakan bermakna

Penelitian tersebut terdapat perbedaan yang significant pada kedua perlakuan baik yang diberi mannitol maupun Na laktat hipertonik, LJ1 (15 menit post perlakuan) LJ 2 (30 menit post perlakuan) LJ 3 (pada menit 60) dan LJ4 pada menit 60. Pada laju jantung data awal sebelum dilakukan pemberian cairan tidak ada perubahan yang signifikan, namun setelah diberikan pada menit setelah menit ke 15, 30, 45 menit secara statistik mempunyai perbedaan yang significant p<0,005. Ketika menit ke 60 pada dua perlakuan tersebut secara statistik tidak berubah secara bermakna.

Tabel 9. Tren jumlah urine yang terukur pada kelompok mannitol dan Na laktat hipertonik

Urin	Na laktat hipertonik (n=11)	Mannitol (n=11)	P
Urin 15 menit	25,90±21,88	39,54±15,56	0.108
Urin 30 menit	109,09±59.70	151.81±48.33	0,08
Urin 60 menit	246.81±124.42	466.36±101.02	0,0001*

Uji Annona, p<0,05 dinyatakan bermakna

**D. Diskusi**

Pemberian cairan larutan Na laktat hipertonik 0,5M atau mannitol 20% memiliki efek pada proses diuresis. Pencatatan jumlah urin dilakukan tiap 15 menit, 30 menit dan 1 jam dimulai dari saat penginfusan larutan laktat hipertonik 0,5M atau mannitol 20%. Produksi urin dicatat setiap 15 menit (U1), 30 menit (U2) dan 60 menit (U3). Dari data tersebut didapatkan tidak ada perbedaan signifikan perubahan antara 2 kelompok pada menit ke 15 dan 30 setelah pemberian. Namun setelah 60 menit terdapat perbedaan yang signifikan p=0.0001 (p<0.05). Pada 60 menit setelah perlakuan tren produksi urin didapatkan

lebih banyak pada pemberian mannitol dibanding dengan Na laktat hipertonik.

Karakteristik subyek penelitian sebagai berikut: umur, jenis kelamin, EtCO<sub>2</sub> awal, ASA subyek, GCS yang dilakukan tidak mempunyai perbedaan yang signifikan sehingga layak untuk diperbandingkan atau dinyatakan homogen p>0.05. Untuk insiden kejadian COT berdasarkan umur menurut data penelitian kami di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta terbanyak pada usia produktif yaitu usia 15-50 tahun yaitu sebesar 63.3%, hal tersebut sesuai yang diamati oleh Lemke (2006) mengenai angka insidensi kejadian COT, yaitu usia produktif merupakan kelompok terbanyak yang mengalami kejadian COT. Usia merupakan faktor yang mempengaruhi mortalitas dan morbiditas. Banyak literatur menyebutkan penderita cedera kepala usia anak-anak lebih memiliki prognosis lebih baik dibandingkan dengan orang dewasa. Tetapi pengaruh signifikan ini tidak bisa menjelaskan hubungan penderita cedera otak yang dikelompokkan dengan usia dengan komplikasi sistemik yang terjadi<sup>8</sup>. Peningkatan usia merupakan faktor independen kuat dengan outcome yang buruk pada penderita usia di atas 60 tahun.<sup>9</sup> Adanya korelasi negatif antara usia yang bertambah dan penyembuhan pada cedera otak traumatik berat. Didalam beberapa penelitian, usia merupakan salah satu variabel yang mempengaruhi penyembuhan. Penderita-penderita cedera otak traumatik diatas umur 65 tahun akan mempunyai angka mortalitas dua kali lebih besar dibandingkan penderita-penderita yang berumur dibawah 65 tahun.<sup>8</sup>

Subyek menjalani randomisasi, serta tahapan prosedur yang telah ditetapkan dari preoperasi, pra intubasi, intubasi dan pengukuran EtCO<sub>2</sub> sebagai tolak ukur. EtCO<sub>2</sub> disesuaikan sesuai target normokapnia, berkisar 30-35 mmHg. Dengan penyeragaman target tersebut diharapkan dapat meminimalisir faktor-faktor perancu/pengganggu hasil. Kandungan karbondioksida yang termonitor oleh kapnograph merefleksikan kandungan CO<sub>2</sub> didalam darah dengan range berkisar 1-5 mmHg dengan yang terdapat dalam darah (PaCO<sub>2</sub>). Dengan kondisi normokapnia subyek yang diteliti

diharapkan mempunyai dasar yang sama, dan sebagai langkah awal dalam mengendalikan faktor perancu lain yaitu sebagai usaha mengendalikan tekanan intrakranial.

Dalam kurun waktu 4 bulan (Mei - Agustus 2014) telah didapatkan 22 subyek penelitian yaitu subyek dengan cedera otak traumatik yang dilakukan operasi kraniotomi di kamar bedah UGD RSUP dr Sardjito Yogyakarta. Subyek-subyek penelitian diamati secara prospektif dan diperlakukan sesuai standar operasional prosedur anestesi penanganan pasien-pasien bedah syaraf yang akan menjalani operasi. Penanganan meliputi tindakan preoperasi, durante operasi di kamar operasi UGD dan penanganan post operasi di ruang RR atau PACU RSUP Dr Sardjito. Pasien sebelum dioperasi cito di kamar operasi UGD, dilakukan preparasi sesuai prosedur penelitian. Pasien diperlakukan sama dengan fokus prosedur *brain protection* dengan perlakuan optimalisasi, stabilisasi pra anestesi. Dengan termasuk pemberian mannitol atau Na laktat hipertonik ini diharapkan *insult secondary systemic* yang mengakibatkan cedera otak sekunder dapat dicegah sehingga outcome yang buruk dapat dicegah.

Keluaran primer pada penelitian ini ialah relaksasi otak yang dapat terklasifikasikan menjadi 4 tingkat, dan diketahui setelah operator bedah membuka tulang cranium atau membuka duramater. Hal tersebut didapatkan setelah para penilai tingkat relaksasi (peneliti dan *surgeon*) diuji kappa terlebih dahulu, dengan menggunakan persamaan persepsi. Dengan nilai 1 memberikan pengertian keadaan relaksasi parenkim otak atau duramater yang terlihat sewaktu tulang cranium dibuka dalam keadaan sangat rileks, nilai 2 memberikan makna bahwa tingkat relaksasi otak cukup, nilai 3 dalam keadaan tegang, nilai 4 jika dalam pengamatan duramater atau parenkim otak buldging. Pada tingkat relaksasi yang dianggap relaks ialah pada skor 1 dan 2 dan jika terdapat skor 3 dan 4 dapat di kategorikan tidak relaks<sup>15</sup>.

Dari 11 subyek yang diteliti dengan menggunakan Natrium laktat hipertonik dosis 1,5 ml/kgBB memperlihatkan 100% memperlihatkan

tingkat relaksasi yang baik. Dengan rincian 2 subyek yang mempunyai tingkat relaksasi 1, yaitu sangat rileks, dan 9 subyek dengan tingkat relaksasi cukup. Untuk 11 subyek kelompok yang menggunakan perlakuan osmotik diuretik mannitol memperlihatkan hanya 81.8% persen mempunyai relaksasi baik, dan 18.2% yang tidak mempunyai relaksasi kurang baik. 9 subyek mempunyai tingkat relaksasi cukup nilai skor 2 dan 2 pasien mempunyai tingkat relaksasi tegang nilai skor 3. Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna pada perbandingan pemakaian mannitol dengan Na laktat hipertonik  $p=0.000$ . Dengan makna secara statistik mempunyai perbedaan yang signifikan, sehingga makna pasien ketika memakai agen osmotherapi yaitu Na laktat hipertonik dalam usaha menurunkan tekanan intrakranial atau membuat otak relaks pada cedera otak traumatik yang menjalani kraniotomi lebih mempunyai efek lebih baik. Hal tersebut sesuai yang diteliti oleh Ichai dkk (2009) yang memperlihatkan Na hipertonik mempunyai efek lebih baik dalam menurunkan tekanan intrakranial. Dari luaran sekunder penelitian yaitu dilakukan penilaian hemodinamik dan diuresis. Pengukuran pertama dilakukan berdasarkan perbandingan linier pada setiap kelompok. Pada kelompok NLH dilakukan pengukuran dan didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna sehingga masih dalam range stabil. Kestabilan hemodinamik perbedaan tidak bermakna kelompok M dan NLH diukur TAR pada dalam 15 menit, 30 menit, dan 60 menit dan laju jantung dihitung sampai 60 menit pada setiap kelompok yang diteliti.

Pada subyek yang diteliti dalam satu perlakuan, memperlihatkan bahwa tekanan arteri rata-rata mempunyai kestabilan dan fluktuatif bekisar 10-20% setelah diuji dan dibandingkan pada kedua kelompok secara statistik berbeda, namun secara klinis tidak bermakna. Perubahan tekanan rerata pada kelompok NLH setelah 15 menit post pemberian  $p=0.502$ , secara statistik tidak bermakna, pada menit ke 30 post pemberian  $p=0,977$ , dan setelah menit ke 60  $p=1.00$ . sehingga dapat disimpulkan subyek yang mendapat perlakuan NLH tidak terdapat perubahan secara

bermakna secara statistik. Perubahan tekanan rerata subyek yang diperlakukan pada kelompok M juga tidak terdapat perubahan yang bermakna range 10-20%, dengan nilai  $p=0.502$ , menit ke 30  $p=0.329$ , menit ke 60  $p=0.682$  sehingga dapat dinyatakan perubahan rerata pada subyek yang diteliti berdasarkan data baseline masih dalam batas yang ditoleransi.

Pengukuran hemodinamik dalam subyek yang diteliti memang mempunyai banyak variable yang terkait, termasuk keterkaitan individu subyek dengan perlakuan tindakan anestesi maupun bedah yang mempunyai andil dalam perubahan hemodinamik. Kedalaman anestesi juga terkait dengan perubahan hemodinamik yang terjadi. Dengan perlakuan yang sama, diharapkan meminimalisir faktor-faktor perancu tersebut. Perbedaan perubahan laju jantung juga dibandingkan secara linier pada setiap kelompok uji. Pada kelompok uji dengan Na laktat hipertonik memperlihatkan pada menit 15 setelah pemberian ( $p=0.21$ ), menit ke 30 ( $p=0.502$ ), menit ke 45 ( $p=1.00$ ) dan menit ke 60 ( $p=0.21$ ). Hal tersebut mempunyai makna statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada laju jantung setelah diberikan larutan Na laktat hipertonik. Pada kelompok uji dengan Mannitol pada 15 menit post pemberian ( $p=0.977$ ), menit 30 ( $p=0.540$ ), menit 45 ( $p=1.00$ ) dan menit ke 60 ( $p=0.777$ ) sehingga secara statistik dapat disimpulkan tidak terdapat perubahan yang bermakna. Dengan perbedaan tidak kurang dari 20% dari *baseline*, sehingga masih dalam rentang yang direkomendasikan dan tidak berpengaruh terhadap kejadian hipoperfusi otak. Dengan dasar kestabilan hemodinamik tersebut dan volume yang diberikan larutan laktat hipertonik ini, maka larutan ini lebih dianjurkan pada kondisi pasien dengan gangguan hemodinamik atau yang berpotensi terjadi gangguan hemodinamik

Didapatkan uji hasil, bahwa terdapat perbedaan yang bermakna tekanan arteri rata-rata setelah 15 menit, 30 dan 60 menit paska pemberian cairan Na laktat hipertonik jika dibandingkan dengan mannitol secara horizontal ( $p<0.05$ ). Pada penelitian ini dibuktikan dengan hasil pengukuran TAR dan LJ, dimana tekanan arteri

rata-rata antara mannitol dan Na laktat hipertonik mempunyai perbedaan setelah 15, 30 dan 60 *post* menit pemberian. Setelah diberikan cairan Na laktat hipertonik mempunyai kecenderungan kestabilan yang baik. Terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik  $p=0.007$  setelah 15, 30 dan  $p=0.026$  menit setelah pemberian larutan NLH dan larutan Efektivitas natrium dalam menarik air dan mengisi ruang intravaskuler memberikan jaminan kondisi hemodinamik serta status volume pasien yang lebih stabil. Hal tersebut seperti penelitian yang dilakukan oleh Fisher et al (1992), dalam penelitiannya melaporkan Na hipertonik mampu menurunkan tekanan intrakranial secara efektif tanpa terdapat perubahan hemodinamik yang drastis dan kerusakan renal. Sehingga cairan Na laktat hipertonik dapat diberikan dengan tujuan mempertahankan hemodinamik tetap baik, walaupun terdapat edema.

Pengukuran diuresis/produksi urin yang ditimbulkan oleh larutan mannitol dan Na laktat hipertonik. Efek diuresis yang terlihat pada penelitian ini terjadi kenaikan jumlah diuresis yang bermakna secara statistik pada menit ke 30 dan 60 setelah pemberian. Akan tetapi efek diuresis yang disebabkan larutan laktat hipertonik ini tidak sebanyak yang disebabkan oleh mannitol, seperti dijelaskan pada hasil penelitian Shella (2013). Penelitian Shella menyatakan bahwa pemberian larutan natrium laktat hipertonik akan meningkatkan kadar natrium plasma yang kemudian akan menstimulasi pelepasan anti diuretik hormon (ADH) sehingga terjadi absorpsi air oleh ginjal. Mekanisme ini yang mendasari hasil diuresis yang walaupun meningkat jumlahnya secara bermakna tetapi lebih sedikit diuresis yang dihasilkan dibandingkan efek diuresis yang disebabkan manitol.

Semua subyek penelitian memberikan hasil luaran GCS yang membaik setelah perlakuan dan diteliti di ruang *recovery room* dan ruang *post anesthetic care unit*. Subyek penelitian yang diteliti dengan Na laktat hipertonik semuanya memberikan outcome luaran GCS yang meningkat dan pulih sadar yang baik. Dan semua subyek penelitian berakhir dengan *outcome* yang baik



dan semuanya balik ke bangsal. Cepat pulih sadar dari pembiusan memberikan prediksi membaiknya proses cedera otak traumatik.

Terdapat beberapa kelemahan dalam penelitian ini, seperti alat ukur TIK yang objektif seperti alat monitoring TIK, sehingga relaksasi otak hanya diukur dari *brain relaxation score* saja. Penelitian ini tidak menggunakan parameter alat ukur kedalaman anestesi dengan menggunakan BIS (*bispectral index*) atau *IOC (index of consciousness)* sehingga faktor kedalaman anestesi yang dapat mempengaruhi relaksasi otak tidak dapat dinilai dalam penelitian ini.

Pemberian cairan pre operasi Na laktat hipertonic dosis 1,5 ml/Kg BB mempunyai efek luaran yaitu relaksasi otak lebih baik dibanding pemberian cairan pre operasi mannitol 20 % dengan dosis 0,5 gr/kgBB pada pasien cedera otak traumatik yang dilakukan kraniotomi. Larutan Na laktat hipertonic ini memberikan efek kestabilan hemodinamik yang lebih baik dari mannitol, dan memberikan efek samping diuresis yang tidak lebih banyak dari mannitol. Semua pasien yang menjadi subyek memberikan hasil luaran GCS yang lebih baik. Penanganan proteksi otak selama periode perioperative akan memberikan luaran yang baik. Dengan relaksasi yang lebih baik, hemodinamik yang stabil akan memberikan luaran *outcome* yang lebih baik.

#### E. Daftar Pustaka

1. Lingsma HF., Roozenbeek B., Steyerberg EW, Murray GD., Maas AIR. , 2010, Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol.* 90: 543-54
2. Bisri. T, 2012, *Penanganan Neuroanestesia dan critical care cedera otak Traumatik*, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, Bandung
3. Kass IS, Cottrell JE, 2010, Pathophysiology of Brain Injury, in Cottrell JE, Smith DS, eds, *Anesthesia and neurosurgery*, 4 th ed. St Lois, Mosby
4. Park E, Bell JD, Baker AJ, 2008, Traumatic brain Injury: Can the consequences be stopped?. *Canadian Medical Association Journal* 178 (9): 1163-70
5. Patanwala AE., Amini A., Erstas BL, 2010. Use of hipertonic saline injection in trauma. *Am J Health-system Pharm.* 67:22:1-8
6. Brain Trauma Foundation, 2011, Guidelines for the Management of severe traumatic brain injury 3 rd Edition, [www.braintrauma.org](http://www.braintrauma.org), di unduh 6 agustus, 2013
7. C Ichai, G Armando, JC Orban, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, Grimaud D, Leverage X, 2009, Sodium laktate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Medicine* Mar. 35(3): 471-9
8. Wahjoepurnomo. EJ, 2005, *Cedera Kepala*, FK Univ. Pelita Harapan, Tangerang
9. Leverage XM, Mustafa I, 2002, Laktate: a key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Critical Care.* 6: 284 – 5.
10. Jennet B, 1974, Assesment of the severity of head injury, *J Neurol Neurosurg Psychiatric.* Edisi 36: 647-655
11. Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, 2000, Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hipertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma* 17:41–51.
12. Harutjunyan L, Holz C, Rieger A, Menzel M, Grond S, Soukup J. 2005, 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* 9:R530–40
13. Shella, 2013, *Efek pemberian infus larutan laktat hipertonic 0,5M 2,5 ml/kgBB akan mempengaruhi kadar laktat pada pasien cedera otak traumatic sedang yang menjalani prosedur kraniektomi*, Makasar: FK UNHAS

14. Utomo BA, Fuadi I, Bisri T. 2010, *The effect of laktate in natrium laktate hipertonik to cognitive function in mild head injury patient*. Thesis, Universitas Padjadjaran
  15. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vaviala M, Souter M, Lee L, Kincaid MS, Britz, Lam, 2007, Effect of Equiosmolar Solution of Manitol Versus Hypertonic Saline on Intraoperative Brain Relaxation. *Anesthesiology*, 107: 697-704
  16. Quentin C, Charbonneau S, Moumdjian R, Lallo A, Bouthilier A, Fournier-Gosselin MP, Bojanowski M, Ruel M, Sylvestre MP, Girard F, 2013, A comparison of two doses of mannitol on brain relaxation during supratentorial brain tumor craniotomy: a randomized trial, *Anesth Analg*, 116(4):862-8
-