



Akreditasi PP IAI-2 SKP

Terapi Hiperosmolar dalam Tata Laksana Cedera Otak Traumatis

Martin Susanto**Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia; Puskesmas Petang II, Bali, Indonesia****ABSTRAK**

Latar Belakang: Cedera otak traumatis merupakan salah satu penyebab kematian dan kecacatan tertinggi di dunia. Angka mortalitas pasien cedera kepala dengan tekanan intrakranial di bawah 20 mmHg adalah 18,4%, sedangkan angka mortalitas setinggi 55,6% dilaporkan pada pasien dengan tekanan intrakranial melebihi 40 mmHg. Terapi hiperosmolar dengan manitol atau *saline* hipertonis merupakan tata laksana medis utama untuk menangani peningkatan intrakranial akibat cedera otak traumatis. Tinjauan sistematis ini bertujuan membandingkan efektivitas kedua terapi hiperosmolar tersebut dalam tata laksana cedera otak traumatis. **Metode:** Penelitian ekstensif dilakukan pada *database* PubMed, DOAJ, dan Cochrane dengan kriteria inklusi publikasi dalam dua puluh tahun terakhir. Artikel penelitian dalam bentuk meta-analisis, uji klinis, dan uji acak terkontrol lebih diutamakan. Kriteria eksklusi adalah pernyataan tidak jelas, korelasi yang tidak relevan dengan topik utama, atau fokus pada penyakit lain. **Hasil:** Sebelas penelitian menyimpulkan bahwa efektivitas *saline* hipertonis sebanding dengan manitol, enam penelitian menunjukkan bahwa *saline* hipertonis lebih unggul. **Simpulan:** *Saline* hipertonis layak dipertimbangkan sebagai alternatif untuk manitol, direkomendasikan untuk pasien dengan hipovolemia, hiponatremia, atau gagal ginjal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mendapatkan dosis terapi dan konsentrasi *saline* hipertonis yang optimal.

Kata kunci: Cedera otak traumatis, manitol, *saline* hipertonis, tekanan intrakranial

ABSTRACT

Background: Traumatic brain injury is one of the leading causes of death and disability worldwide. Mortality rate of head injuries with intracranial pressure below 20 mmHg was reported 18.4%, whereas those with intracranial pressure more than 40 mmHg had a 55.6% mortality rate. Hyperosmolar therapy with mannitol or hypertonic saline is the mainstay of medical management for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain injury. This systematic review aimed to compare the effectiveness of these two hyperosmolar therapies in the management of traumatic brain injury. **Methods:** The PubMed, DOAJ, and Cochrane databases were used to perform extensive study, with the inclusion criteria of publications in the last twenty years. Meta-analyses, clinical trials, and randomized controlled trials were included. Unclear statements, irrelevant correlation with the main topic, or focusing more on other diseases were the exclusion criteria. **Results:** Eleven researches stated that the effectiveness of mannitol and hypertonic saline are comparable, six researches showed that hypertonic saline was better. **Conclusion:** Hypertonic saline should be considered as a preferable alternative to mannitol, recommended for patients with hypovolemia, hyponatremia, or renal failure. Further studies are required to find the optimal therapeutic dose and concentration of hypertonic saline. **Martin Susanto. Hyperosmolar Therapy in the Management of Traumatic Brain Injury**

Keywords: Hypertonic saline, intracranial pressure, mannitol, traumatic brain injury



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Peningkatan tekanan intrakranial (TIK) sangat umum terjadi setelah cedera otak traumatis yang parah dan sering dipicu oleh edema otak.¹ Peningkatan tekanan intrakranial (TIK) berat akibat cedera otak traumatis telah dikaitkan dengan peningkatan morbiditas, mortalitas, dan luaran gangguan fungsional.^{1,2} Cedera otak traumatis merupakan salah satu

penyebab kematian dan kecacatan tertinggi di dunia.^{1,2} Angka mortalitas pasien cedera kepala dengan TIK di bawah 20 mmHg adalah 18,4%, sedangkan angka mortalitas setinggi 55,6% dilaporkan pada pasien dengan TIK melebihi 40 mmHg.^{2,3} Brain Trauma Foundation merekomendasikan bahwa manajemen TIK harus segera dilaksanakan jika TIK melebihi 20 mmHg, dan merekomendasikan pengukuran

TIK untuk memandu terapi.^{2,4} Pedoman terkini menyarankan intervensi yang lebih konservatif, misalnya, elevasi tubuh bagian atas, drainase cairan serebrospinal, sedasi dan paralisis, hiperventilasi, barbiturat, hipotermia, dan terapi hiperosmolar sebelum akhirnya melakukan kraniektomi dekompresi.^{1,2} Terapi hiperosmolar dengan manitol atau *saline* hipertonis menjadi tata laksana medis utama

Alamat Korespondensi email: martinsoesanto@yahoo.com

untuk peningkatan tekanan intrakranial.^{4,5} Terapi hiperosmolar digunakan untuk mengurangi peningkatan tekanan intrakranial, meningkatkan tekanan perfusi serebral, dan mungkin meningkatkan aliran darah serebral.¹

Manitol masih menjadi pilihan utama terapi hiperosmolar untuk menangani tekanan intrakranial yang meningkat pada kasus cedera otak traumatis, namun dalam penggunaannya telah muncul ketidakpuasan dan kekhawatiran karena berbagai efek samping serius. *Saline* hipertonis kini mendapat perhatian luas untuk diajukan sebagai alternatif manitol, dan beberapa penelitian terbaru menunjukkan efektivitasnya yang makin baik.³ Tinjauan sistematis ini bertujuan membandingkan efektivitas kedua terapi hiperosmolar ini dalam tata laksana cedera otak traumatis.

METODE

Penelitian ekstensif dilakukan di *database* PubMed, DOAJ, dan Cochrane dengan kriteria inklusi publikasi dalam dua puluh tahun terakhir (2002-2022). Kata kunci berikut digunakan untuk melakukan penyelidikan lebih lanjut: "mannitol" atau "hypertonic" atau "saline" atau "intracranial" atau "pressure" atau "traumatic" atau "brain" atau "injury". Seratus tiga puluh artikel diidentifikasi sebagai studi yang berpotensi relevan. Artikel-artikel penelitian dalam bentuk meta-analisis, uji klinis, dan uji kontrol acak diutamakan; didapatkan total 24 penelitian. Tujuh artikel dikeluarkan karena kesamaan isi dengan artikel lain, pernyataan tidak jelas atau inkonklusif, tidak relevan dengan topik utama, atau lebih fokus pada penyakit lain daripada cedera otak traumatis; sehingga didapatkan 17 studi yang memenuhi kriteria inklusi. Telaah untuk membandingkan efikasi manitol dengan *saline* hipertonis untuk pengobatan peningkatan TIK pada cedera otak traumatis dibuat berdasarkan studi yang termasuk dalam tinjauan sistematis ini.

HASIL

Tabel 2. Sesuai lampiran dari penelitian yang didapatkan.

Enam studi menyimpulkan bahwa *saline* hipertonis lebih efektif dibandingkan manitol untuk pengobatan peningkatan tekanan intrakranial.⁶⁻¹¹ Patil dan Gupta menyatakan bahwa tiga senyawa osmotik menunjukkan efektivitas yang sebanding

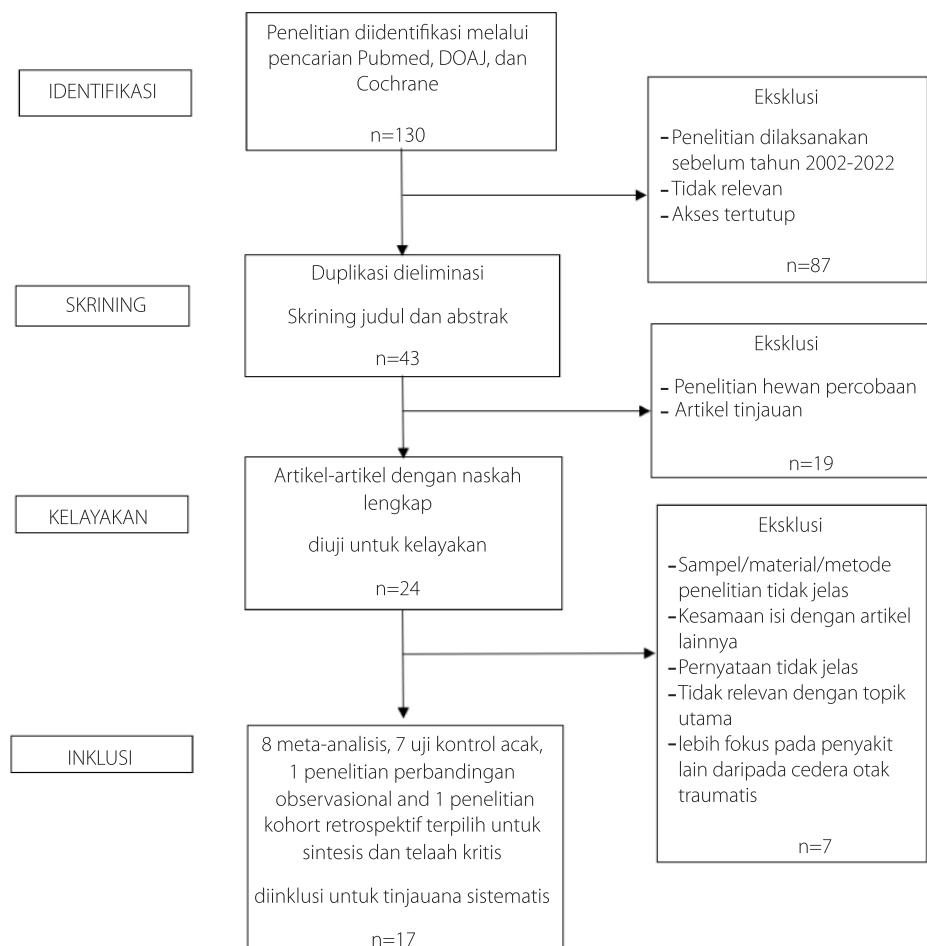
dalam mengurangi TIK jika beban osmotik sama, tetapi *saline* hipertonis 3% tampaknya lebih efektif, diikuti oleh kombinasi manitol 10% plus gliserol 10% dan terakhir manitol 20%. *Saline* hipertonis 3% dengan dosis bolus inisial 1,4 mL/kg dapat direkomendasikan untuk pasien hipovolemia, hiponatremia, atau gagal ginjal.⁶ Shi, *et al*, menemukan *saline* hipertonis 3% memiliki efek pada tekanan intrakranial yang lebih berkelanjutan dan secara efektif dapat meningkatkan tekanan perfusi serebral.⁷ Untuk manajemen hipertensi intrakranial pasca-trauma refrakter, Viallet, *et al*, menyatakan bahwa larutan *saline* hipertonis 7,5% merupakan pengobatan awal yang efektif dan aman; 2 mL/kg *saline* hipertonis 7,5% lebih efektif daripada 2 mL/kg manitol

20% untuk pengobatan episode hipertensi intrakranial refrakter pada pasien trauma kepala berat.⁸ Sebagian besar penelitian dibatasi oleh ukuran sampel dan perbedaan metodologi, seperti konsentrasi dan dosis yang bervariasi, dan inklusi pasien bukan cedera otak traumatis.

Sebelas studi lain menyimpulkan bahwa manitol dan *saline* hipertonis efektif menurunkan TIK, dalam konsentrasi ekuimolar menghasilkan efek yang sebanding pada penurunan TIK, perbaikan tekanan perfusi serebral, penurunan angka kematian, relaksasi otak, dan hemodinamika sistemik.^{1-3,12-19} Studi Tattro, *et al*, menghasilkan tidak ada perbedaan signifikan secara statistik pada

Tabel 1. Formulasi PICO

Patient/Problem (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Peningkatan tekanan intrakranial pada pasien cedera otak traumatis	<i>Saline</i> hipertonis	Manitol	Penurunan tekanan intrakranial pada cedera otak traumatis
Tipe pertanyaan Klinis	Intervensi		
Desain Studi	Meta-analisis, uji klinis, dan uji kontrol acak		



Gambar. Diagram alir proses indentifikasi dan seleksi studi



titik akhir primer pengurangan absolut TIK pada 30, 60, dan 120 menit setelah infus terapi hiperosmolar dengan 30 mL NaCl 23,4% atau dengan 0,5 g/kg manitol.¹³ Han, *et al*, juga mencatat bahwa *saline* hipertonus tidak memiliki efek signifikan pada keluaran yang menguntungkan, kematian, TIK 90-120 menit setelah penghentian infus, tekanan perfusi serebral 90-120 menit setelah penghentian infus, dan durasi perbaikan TIK per hari dibandingkan manitol.¹ Gu, *et al*, menyebutkan bahwa pemakaian *saline* hipertonus tampaknya lebih disukai untuk kasus hipertensi intrakranial refrakter.¹⁸ Lebih lanjut, Francony, *et al*, menginformasikan bahwa manitol memberikan efek tambahan pada sirkulasi otak melalui kemungkinan peningkatan reologi darah.¹⁴ Chen, *et al*, menekankan hanya bukti-bukti lemah yang menunjukkan bahwa *saline* hipertonus tidak lebih baik daripada manitol dalam efikasi dan keamanan pengelolaan jangka panjang cedera otak traumatis akut.²

Dalam hal pengobatan cedera otak traumatis berat dengan hipertensi intrakranial, empat studi menyimpulkan bahwa *saline* hipertonus dan manitol secara signifikan mempunyai efektivitas yang sama dalam mengobati pasien perdarahan intraserebral dengan cedera otak traumatis berat.^{3,14-16} Huang, *et al*, menunjukkan dosis bolus berulang 0,63 mL/kgBB *saline* hipertonus 10% dan 2 mL/kgBB manitol 20% tampaknya secara signifikan dan sama efektif untuk mengobati perdarahan intraserebral pada pasien dengan cedera otak traumatis berat.³ Lebih lanjut, Huang dan Yang menyatakan bahwa 0,42 mL/kgBB *saline* hipertonus 15% bolus dan 2 mL/kgBB manitol 20% dalam dosis beban osmotik yang sama menghasilkan efek yang sama dalam manajemen peningkatan TIK pasien cedera otak traumatis berat dalam hal onset tindakan, pengurangan TIK maksimum, dan durasi aksi.¹⁴ Jagannatha, *et al*, menekankan bahwa keuntungan fisiologis awal *saline* hipertonus dibanding manitol yang langsung terlihat tidak berarti akan bermanfaat jangka panjang pada pengendalian tekanan intrakranial, tekanan perfusi serebral, atau kematian pasien cedera otak traumatis.¹⁵

Kochanek, *et al*, melakukan perbandingan observasional pada anak-anak dengan cedera otak traumatis berat dan menemukan bahwa pemberian bolus *saline* hipertonus 3% dikaitkan

dengan penurunan TIK dan peningkatan tekanan perfusi serebral, sedangkan manitol hanya dikaitkan dengan peningkatan tekanan perfusi serebral.⁹ Sedangkan studi Kumar, *et al*, menemukan bahwa pemberian manitol 20% dan 2,5 mL/kgBB *saline* hipertonus 3% bolus mempunyai efektivitas yang sama untuk penanganan peningkatan tekanan intrakranial pada anak-anak dengan cedera otak traumatis yang parah.¹⁶

DISKUSI

Penelitian pertama menyebutkan bahwa cairan hipertonus mungkin menurunkan tekanan intrakranial dan menyusutkan jaringan saraf dilaporkan oleh Weed dan McKibben pada tahun 1919.^{7,20} Kemudian pada tahun 1935, Fay menginvestigasi '*The Treatment of Acute and Chronic Cases of Cerebral Trauma, By Methods of Dehydration*' dengan menguji larutan natrium dan magnesium hipertonus intravena. Hingga pada awal tahun 1960-an, setelah pengenalan pemantauan TIK pada cedera kepala, manitol mulai digunakan secara lebih luas dan menjadi agen pilihan.²⁰ *Saline* hipertonus pertama kali mendapat perhatian sebagai alternatif yang berpotensi lebih efektif dalam resusitasi awal syok hemoragik, karena manfaat perbaikan kelangsungan hidup ketika digunakan untuk pasien cedera kepala dengan syok hemoragik.²

Manitol biasanya diberikan sebagai bolus 0,25 g/kgBB sampai 1 g/kgBB, dapat diulang setiap 2 hingga 6 jam. Pemberian manitol bolus intravena menurunkan TIK dalam 1 sampai 5 menit dengan efek puncak pada 20 sampai 60 menit.²¹ Manitol bekerja melalui sifat diuretik osmotiknya yang menarik cairan edema dari parenkim serebral, berujung kepada pengurangan kadar air otak dan tekanan cairan serebrospinal. Proses ini memerlukan waktu 15 hingga 30 menit hingga gradien terbentuk.²¹⁻²² Selain itu, juga mengurangi TIK melalui perubahan dinamika cairan darah atau rheologi darah.²² Ekspansi volume plasma dan penurunan hematokrit dan viskositas darah terjadi segera setelah infus manitol, yang dapat meningkatkan aliran darah serebral dan pada keseimbangan meningkatkan pengiriman oksigen ke otak. Infus manitol menginduksi vasokonstriksi serebral, yang mempertahankan aliran darah serebral konstan, dan penurunan TIK lebih besar.²¹

Manitol telah menjadi agen osmotik 'gold

standard' yang direkomendasikan selama hampir satu abad, tetapi timbul kekhawatiran dilematis karena menyebabkan hipotensi, terutama pada pasien hipovolemik, serta fenomena *rebound* dengan peningkatan TIK, bersama dengan toksitas ginjal karena peningkatan osmolalitas serum.^{3,17} Osmolaritas serum sebaiknya dipertahankan kurang dari 320 mOsm untuk menghindari efek samping terapi, seperti hipovolemia, hiperosmolaritas, dan gagal ginjal.²¹

Selama beberapa dekade terakhir, *saline* hipertonus telah menjadi alternatif, dan penelitian terbaru menunjukkan efektivitas yang bisa diperbandingkan.³ Konsentrasi *saline* hipertonus yang digunakan saat ini bervariasi 3,0% hingga 23,4%, dosis *saline* hipertonus adalah dari 1,0 hingga 4,0 mL/kgBB.^{7,21} Hingga saat ini, belum ada kesepakatan konsentrasi terapeutik untuk pengobatan dengan dehidrasi *saline*.⁷ *Saline* hipertonus menciptakan kekuatan osmotik untuk menarik air dari ruang interstisial parenkim otak ke dalam kompartemen intravaskular melalui sawar darah-otak yang utuh, mengurangi volume intrakranial dan TIK.²¹ Manitol relatif dikontraindikasikan pada pasien hipovolemik karena efek diuretik, sedangkan efek diuretik *saline* hipertonus hanya sedikit dan dengan demikian dapat mempertahankan stabilitas hemodinamik dan tekanan perfusi serebral.²¹⁻²²

Efek samping *saline* hipertonus termasuk kelainan hematologi dan elektrolit, seperti perdarahan sekunder akibat penurunan agregasi trombosit dan waktu koagulasi yang berkepanjangan, hipokalemia, dan asidosis hiperkolemik.²¹ Namun temuan-temuan ini jarang terjadi.⁴ Hiponatremia harus disingkirkan sebelum pemberian *saline* hipertonus karena peningkatan konsentrasi natrium serum yang cepat meningkatkan risiko mielinolisis pontin sentral.^{4,21}

SIMPULAN

Sebelas studi menunjukkan bahwa efektivitas *saline* hipertonus sebanding dengan manitol untuk penanganan peningkatan tekanan intrakranial. *Saline* hipertonus layak dipertimbangkan sebagai alternatif untuk manitol, direkomendasikan untuk mengobati pasien hipovolemia, hiponatremia, atau gagal ginjal. Diperlukan penelitian-penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan dosis dan konsentrasi terapeutik *saline* hipertonus yang optimal.



Konflik Kepentingan :

Penulis menyatakan tidak adanya konflik kepentingan

Pendanaan :

Tinjauan sistematis ini dilaksanakan tanpa bantuan pihak ketiga, jaminan, atau sumber pendanaan lainnya

Kontribusi :

Penulis menegaskan tanggung jawab tunggal untuk: konsepsi studi dan desain, pengumpulan data, analisis dan interpretasi hasil, dan persiapan naskah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Han C, Yang F, Guo S, Zhang J. Hypertonic saline compared to mannitol for the management of elevated intracranial pressure in traumatic brain injury: A meta-analysis. *Front Surg*. 2022;8:765784.
2. Chen H, Song Z, Dennis JA. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD010904.
3. Huang X, Yang L, Ye L, He S, Wang B. Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(38):e22004.
4. Boone MD, Oren-Grinberg A, Robinson TM, Chen CC, Kasper EM. Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: What have we learned? *Surg Neurol Int*. 2015;6:177.
5. Marko NF. Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. *Crit Care* 2012;16(1):113.
6. Patil H, Gupta R. A comparative study of bolus dose of hypertonic saline, mannitol, and mannitol plus glycerol combination in patients with severe traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2019;125:221-8.
7. Shi J, Tan L, Ye J, Hu L. Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: A systematic and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(35):e21655.
8. Viale R, Albanèse J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, et al. Isovolume hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1683-7.
9. Kochanek PM, Adelson PD, Rosario BL, Hutchison J, Ferguson NM, Ferrazzano P, et al. Comparison of intracranial pressure measurements before and after hypertonic saline or mannitol treatment in children with severe traumatic brain injury. *JAMA Netw Open* 2022;5(3):e220891.
10. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill 3rd 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(3):554-9.
11. Schwammbeck F, Voellger B, Chappell D, Eberhart L. Hypertonic saline versus mannitol for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2021;33(1):10-20.
12. Tatro HA, McMillen JC, Hamilton LA, Rowe AS. 23.4% Sodium chloride versus mannitol for the reduction of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: A single-center retrospective cohort study. *2021;55(8):988-94*.
13. 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. *Crit Care Med*. 2008;36(3):795-800.
14. Huang X, Yang L. Comparison of 20% mannitol and 15% hypertonic saline in doses of similar osmotic burden for treatment of severe traumatic brain injury with intracranial hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. Journal of Southern Medical University* 2014;(12):723-6.
15. Jagannatha AT, Sriganesh K, Devi BI, Rao GSU. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long-term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. *J Clin Neurosci*. 2016;27:68-73.
16. Kumar SA, Devi BI, Reddy M, Shukla D. Comparison of equiosmolar dose of hyperosmolar agents in reducing intracranial pressure-a randomized control study in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(6):999-1005.
17. Miyoshi Y, Kondo Y, Suzuki H, Fukuda T, Yasuda H, Yokobori S. Effects of hypertonic saline versus mannitol in patients with traumatic brain injury in prehospital, emergency department, and intensive care unit settings: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020;8:61.
18. Gu J, Huang H, Huang Y, Sun H, Xu H. Hypertonic saline or mannitol for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurg Rev*. 2019;42(2):499-509.
19. Rickard AC, Smith JE, Newell P, Bailey A, Kehoe A, Mann C. Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. *Emerg Med J*. 2014;31(8):679-83.
20. Diringer MN. New trends in hyperosmolar therapy?. *Curr Opin Crit Care* 2013;19(2):77-82.
21. Rangel-Castilla L, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin*. 2008;26(2):521-41, x.
22. Singla A, Mathew PJ, Jangra K, Gupta SK, Soni SL. A comparison of hypertonic saline and mannitol on intraoperative brain relaxation in patients with raised intracranial pressure during supratentorial tumors resection: A randomized control trial. *Neurol India*. 2020;68(1):141-5.

LAMPIRAN
Tabel 2. Penelitian hasil dari pencarian sesuai dengan kriteria inklusi

Penulis	Tahun	Desain Studi	Sample	Analisis Statistik	Hasil	Kesimpulan
Kochanek, et al.	2022	Pene lit ian per b a n d i n g a n observasional	518	Saline hipertonus (HS) diamati menurunkan tekanan intrakranial (TIK) dan meningkatkan tekanan perfusi serebral (TPS) (rata-rata [SD] ICP, 1,03 [6,77] mm Hg; $p < 0,001$; mean [SD] CPP, 1,25 [12,47] mm Hg; $p < 0,001$), sedangkan manitol diamati meningkatkan TPS (rata-rata [SD] CPP, 1,20 [1,43] mm Hg; $p = 0,009$). Pada hasil utama, HS dikaitkan dengan penurunan TIK yang lebih besar dibandingkan manitol (yang tidak disesuaikan, -0,85; 95% CI, -1,53 hingga -0,19), tetapi tidak ada hubungan setelah penyesuaian (yang disesuaikan, -0,53; 95% CI, -1,32 hingga 0,25; $p = 0,18$).	✓	Selama krisis peningkatan tekanan intrakranial, saline hipertonus (SH) dikaitkan dengan kinerja yang lebih baik daripada manitol.
Schwimmbeck, et al.	2021	Tinjauan sistematis dan meta-analisis	464 (dari 12 studi)	Tidak ada perbedaan TIK pada 30 sampai 60 menit setelah pengobatan (berbeda rata [MD]: -0,19 mm Hg, 95% CI: -0,54, 0,17; $p=0,30$), TIK secara signifikan lebih rendah setelah HS dibandingkan dengan manitol pada 90 hingga 120 menit (MD: -2,33 mm Hg, 95% CI: -3,17, -1,50; $p<0,00001$). Tekanan perfusi serebral lebih tinggi antara 30 sampai 60 dan 90 sampai 120 menit setelah pengobatan dengan HS dibandingkan dengan setelah pengobatan dengan manitol (MD: 5,48 mm Hg, 95% CI: 4,84, 6,12; $p<0,00001$ dan 9,08 mm Hg, 95% CI : 7,54, 10,62; $p<0,00001$, berturut-turut).	✓	Ada indikasi bahwa SH mungkin lebih unggul dari manitol dalam pengobatan peningkatan TIK terkait cedera otak traumatis.
Shi, et al.	2020	Meta-analisis	544 (dari 10 studi)	Tidak ada perbedaan signifikan dalam penurunan tekanan intrakranial dan onset obat antara 2 kelompok setelah intervensi (semua $p > 0,05$). Ada perbedaan signifikan secara statistik antara kelompok saline hipertonus dan kelompok manitol dalam hal durasi efek mengurangi tekanan intrakranial (95% CI: 0,64 hingga 1,05, $Z = 8,09$; $p <0,00001$) dan tekanan perfusi serebral setelah intervensi (95% CI: 0,15 hingga 0,92, $Z = 2,72$; $p = 0,007$).	✓	Saline hipertonus 3% memiliki efek yang lebih berkelanjutan pada tekanan intrakranial dan secara efektif dapat meningkatkan tekanan perfusi serebral.
Patil, et al.	2019	Uji kontrol acak	120	Ketiga obat menurunkan TIK di bawah 15 mm Hg ($p <0,0001$). Perubahan maksimum TIK terjadi setelah dosis bolus saline hipertonus 3% diikuti oleh kombinasi manitol 10% ditambah glicerol 10% dan kemudian manitol 20% (60% vs 57% vs 55%, masing-masing). Tekanan arteri rata-rata dan tekanan perfusi serebral meningkat setelah dosis bolus obat studi. Perubahan maksimum terjadi setelah infus saline hipertonus 3% diikuti oleh kombinasi manitol 10% ditambah glicerol 10% dan 20% manitol ($p <0,0349$ dan $<0,0013$, masing-masing).	✓	Saline hipertonus 3% tampaknya lebih efektif diikuti oleh kombinasi manitol 10% ditambah glicerol 10% dan terakhir manitol 20%.
Kamel, et al.	2011	Meta-analisis	112 (dari 5 studi)	Dalam model efek acak, risiko relatif kontrol tekanan intrakranial adalah 1,16 (interval kepercayaan 95%, 1,00 hingga 1,33), dan perbedaan dalam penurunan tekanan intrakranial rata-rata adalah 2,0 mm Hg (95%CI -1,6 hingga 5,7). Salin hipertonic lebih disukai daripada manitol. Tingkat heterogenitas ringan di antara uji coba yang disertakan.	✓	Saline hipertonus lebih efektif daripada manitol untuk pengobatan peningkatan tekanan intrakranial.
Vialet, et al.	2003	Uji kontrol acak	20	Jumlah rata-rata infus zat terlarut osmotik adalah $3,7 \pm 5,3$ pada kelompok manitol dan $3,3 \pm 4,1$ pada kelompok larutan garam hipertonic (tidak signifikan). Jumlah rata-rata ($6,9 \pm 5,6$ vs $13,3 \pm 14,6$ episode) episode hipertensi intrakranial per hari dan durasi harian (67 ± 85 vs 131 ± 123 menit) episode hipertensi intrakranial secara signifikan lebih rendah pada kelompok larutan garam hipertonic ($p <0,01$). Tingkat kegagalan klinis juga signifikan lebih rendah pada kelompok larutan garam hipertonic: 1 dari 10 pasien vs 7 dari 10 pasien ($p <0,01$).	✓	Ketika zat terlarut hipertonic diperlukan untuk pengobatan episode hipertensi intrakranial refrakter pada pasien dengan trauma kepala berat, meningkatkan beban osmotik dengan memberikan 2 mL/kg (berat badan) saline 7,5% (361 ± 13 mOsm) lebih efektif daripada memberikan 2 mL/kg (berat badan) manitol 20% (175 ± 12 mOsm).
Han, et al.	2022	Meta-analisis	1392 (dari 17 studi)	Saline hipertonus memiliki kegagalan pengobatan yang secara signifikan lebih rendah (OR, 0,38; 95% CI, 0,15 hingga 0,98; $p = 0,04$), tekanan intrakranial lebih rendah 30-60 menit setelah penghentian infus (MD, -1,12; 95% CI, -2,11 hingga -0,12; $p = 0,03$), dan tekanan perfusi serebral yang lebih tinggi 30-60 menit setelah penghentian infus (MD, 5,25; 95% CI, 3,59 hingga 6,91; $p <0,001$) dibandingkan dengan manitol pada subjek dengan cedera otak traumatis. Namun, saline hipertonus tidak berpengaruh signifikan pada hasil yang menguntungkan (OR, 1,61; 95% CI, 1,01 hingga 2,58; $p = 0,05$), mortalitas (OR, 0,59; 95% CI, 0,34 hingga 1,02; $p = 0,06$), tekanan intrakranial 90-120 menit setelah penghentian infus (MD, -0,90; 95% CI, -3,21 hingga 1,41; $p = 0,45$), tekanan perfusi serebral 90-120 menit setelah penghentian infus (MD, 4,28; 95% CI, -0,16 hingga 8,72; $p = 0,06$), dan durasi peningkatan tekanan intrakranial per hari (MD, 2,20; 95% CI, -5,44 hingga 1,05; $p = 0,18$) dibandingkan dengan manitol pada subjek dengan cedera otak traumatis.	=	Saline hipertonus tidak memiliki efek signifikan pada perbaikan keluaran, mortalitas, tekanan intrakranial 90-120 menit setelah penghentian infus, tekanan perfusi serebral 90-120 menit setelah penghentian infus, dan durasi peningkatan tekanan intrakranial per hari dibandingkan dengan manitol pada subjek cedera otak traumatis. Saline hipertonus memiliki kegagalan pengobatan yang jauh lebih rendah, tekanan intrakranial lebih rendah 30-60 menit setelah penghentian infus, dan tekanan perfusi serebral lebih tinggi 30-60 menit setelah penghentian infus dibandingkan manitol pada subjek cedera otak traumatis.

Penulis	Tahun	Desain Studi	Sample	Analisis Statistik	Hasil	Kesimpulan
Tatro, et al.	2021	Penelitian retrospektif kohort	31	Tidak ada perbedaan signifikan secara statistik pada titik akhir primer pengurangan absolut TIK 60 menit setelah infus terapi hiperosmolar yang membandingkan 30 mL natrium klorida 23,4% dengan 0,5 g/kg manitol ($p = 0,2299$). Tidak ada perbedaan signifikan secara statistik untuk setiap titik akhir sekunder.	=	Tidak ada perbedaan dalam hal pengurangan absolut TIK pada menit ke-30, 60, dan 120, masing-masing, setelah pemberian infus agen hiperosmolar atau waktu untuk peningkatan TIK berikutnya.
Miyoshi, et al.	2020	Tinjauan sistematis dan meta-analisis	125 (dari studi) 4	Selama periode pengamatan, kematian diamati pada 16 pasien kelompok <i>saline</i> hipertonus (32,0%) dan 21 pasien kelompok manitol (38,2%). Perbedaan risiko tidak signifikan antara dua strategi infus (rasio risiko gabungan, 0,82; interval kepercayaan 95%, 0,49 hingga 1,37). Juga tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam hasil sekunder lainnya.	=	Tidak ada perbedaan signifikan semua angka kematian antara pasien yang menerima salin hipertonus atau manitol dalam pengendalian tekanan intrakranial.
Huang, et al.	2020	Uji kontrol acak	83	Tidak ada perbedaan signifikan antara HS ekuimolar dan bolus manitol pada besarnya penurunan TIK, durasi efek, dan waktu untuk mencapai TIK terendah ($p > 0,05$). Proporsi bolus berkesiat lebih tinggi untuk HS daripada manitol ($p = 0,016$), seperti peningkatan natrium serum ($p = 0,038$). Osmolalitas serum meningkat segera setelah osmoterapi dengan perbedaan signifikan ($p = 0,017$).		Dosis bolus berulang SH 10% dan manitol 20% tampaknya signifikan dan sama efektifnya untuk mengobati perdarahan intraserebral pada pasien cedera otak traumatis berat. Proporsi dosis efektif SH pada pengurangan TIK mungkin lebih tinggi daripada manitol.
Chen, et al.	2020	Meta-analisis	287 (dari studi) 6	Meta-analisis untuk hasil utama (kematian pada tindak lanjut akhir) dan untuk 'hasil yang buruk' sesuai kriteria GOS yang dikotomis secara konvensional, hanya mungkin untuk dua percobaan. Sintesis hasil jangka panjang dihambat oleh fakta bahwa dua percobaan menghentikan pengumpulan data dalam dua jam dari dosis bolus tunggal agen penurun tekanan intrakranial dan satu saat keluar dari unit perawatan intensif. Hanya tiga uji coba yang mengumpulkan data setelah peserta keluar dari rumah sakit, salah satunya tidak melaporkan kematian dan melaporkan 'hasil buruk' menurut kriteria GOS dengan cara yang tidak biasa. Karena variasi dalam cara pemberian obat (termasuk apakah itu mengikuti atau tidak mengikuti drainase cairan serebrospinal (CSF), serta lama tindak lanjut yang berbeda dan cara melaporkan perubahan tekanan intrakranial, serta tidak ada definisi seragam 'tekanan intrakranial tidak terkontrol', meta-analisis untuk hasil ini dan laporan hasil secara naratif tidak dilakukan. Penelitian-penelitian cenderung melaporkan kedua metode efektif mengurangi peningkatan tekanan intracranial, tetapi <i>saline</i> hipertonus memiliki peningkatan manfaat, biasanya menambahkan bahwa faktor pra-perawatan perlu dipertimbangkan (misalnya natrium serum dan hemodinamik sistem dan otak). Tidak ada percobaan yang menyediakan data untuk hasil lain yang penulis minati. Hanya satu percobaan yang disertakan melaporkan data efek samping, <i>rebound phenomenon</i> , yang hanya ada pada kelompok pembanding (manitol). Tak satu pun percobaan melaporkan data edema paru atau gagal ginjal akut selama pengobatan. Secara keseluruhan, penulis penelitian-penelitian tampaknya belum berusaha mengumpulkan data efek samping.	=	Berdasarkan data yang terbatas, hanya bukti lemah yang menunjukkan bahwa <i>saline</i> hipertonus tidak lebih baik daripada manitol dalam efisiensi dan keamanan pengelolaan jangka panjang cedera otak traumatis akut.
Kumar, et al.	2019	Uji kontrol acak	30	Rerata penurunan tekanan intrakranial pada kelompok manitol adalah 7,13 mmHg dan pada kelompok <i>saline</i> hipertonus adalah 5,67 mmHg, perbedaannya tidak bermakna secara statistik, $p = 0,33$. Insiden kematian atau kelangsungan hidup dalam keadaan vegetatif adalah 23,07% pada kelompok manitol dan 16,66% pada kelompok <i>saline</i> hipertonus, perbedaannya tidak signifikan secara statistik, $p = 0,69$.	=	Baik manitol dan <i>saline</i> hipertonus sama-sama efektif untuk pengobatan peningkatan tekanan intrakranial pada anak-anak dengan cedera otak traumatis parah.
Gu, et al.	2019	Meta-analisis	438 (dari studi) 12	Perbandingan HS dan manitol menunjukkan bahwa hasil keduanya cukup berimbang dalam peningkatan keluaran fungsional ($RR = 1,17$, 95% CI 0,89 hingga 1,54; $p = 0,258$) dan mengurangi tekanan intrakranial ($MD = -0,16$, 95% CI: -0,59 hingga 0,27; $p = 0,473$) dan mortalitas ($RR = 0,78$, 95% CI 0,53 hingga 1,16; $p = 0,216$). Risiko relatif gabungan dari kontrol TIK yang berhasil adalah 1,06 (95% CI: 1,00 hingga 1,13; $p = 0,044$), menunjukkan bahwa HS lebih efektif daripada manitol dalam manajemen TIK. Baik natrium serum ($WMD = 5,30$, 95% CI: 4,37 hingga 6,22; $p < 0,001$) dan osmolalitas ($WMD = 3,03$, 95% CI: 0,18 hingga 5,88; $p = 0,037$) meningkat setelah injeksi <i>saline</i> hipertonus.	=	Hasilnya tidak memberikan rekomendasi khusus untuk memilih <i>saline</i> hipertonus atau manitol sebagai lini pertama untuk pasien dengan peningkatan TIK yang disebabkan cedera otak traumatis. Namun, untuk hipertensi intrakranial refrakter, <i>saline</i> hipertonus tampaknya lebih disukai.

Penulis	Tahun	Desain Studi	Sample	Analisis Statistik	Hasil	Kesimpulan
Jagannatha, et al.	2016	Uji kontrol acak	38	Kelompok manitol mengalami peningkatan TIK yang progresif selama periode penelitian ($p=0,01$). Peningkatan serupa tidak terlihat pada kelompok HS ($p=0,1$). Persentase waktu TIK tetap di bawah ambang batas 20 mmHg pada hari ke-6 lebih tinggi pada kelompok HS (63% berbanding 49%; $p=0,3$). Durasi kebutuhan inotrop pada kelompok HS lebih sedikit dibandingkan kelompok manitol ($p=0,06$). Kemiringan penurunan TIK sebagai respons terhadap dosis bolus pada nilai dasar TIK lebih tinggi dengan HS dibandingkan dengan manitol ($p=0,0001$). Mortalitas di rumah sakit cenderung lebih rendah pada kelompok HS (3 berbanding 10; $p=0,07$), sedangkan mortalitas pada 6 bulan tidak berbeda antara kelompok (6 berbanding 10; $p=0,41$). Skor Skala Hasil Glasgow dikotomisasi pada 6 bulan sebanding antara kelompok ($p = 0,21$).	=	Keuntungan fisiologis HS atas manitol tidak diterjemahkan ke dalam manfaat jangka panjang pada kontrol TIK/TPS atau kematian pasien dengan cedera otak traumatis.
Huang, et al.	2014	Uji kontrol acak	33	Rata-rata penurunan TIK adalah 8,7 mm Hg pada 28,7+9,3 menit setelah pengobatan manitol dibandingkan dengan 9,3 mm Hg pada 23,6+7,1 menit setelah pengobatan dengan <i>saline</i> hipertonis ($p>0,05$). Durasi rata-rata efeknya adalah 270 menit untuk manitol dan 318 menit untuk <i>saline</i> hipertonis ($p>0,05$).	=	Pengobatan dengan <i>saline</i> hipertonis 15% dan manitol 20% dalam dosis beban osmotik yang sama menghasilkan efek yang sama dalam pengelolaan peningkatan TIK pada pasien cedera otak traumatis berat dalam hal onset tindakan, pengurangan TIK maksimum, dan durasi tindakan.
Rickard, et al.	2014	Meta-analisis	171 (dari 6 studi)	Perbedaan rata-rata terukur pengurangan TIK, menggunakan larutan natrium hipertonis dibandingkan dengan manitol, adalah 1,39 mm Hg (95% CI 0,74 hingga 3,53).	=	Bukti menunjukkan bahwa kedua agen efektif menurunkan TIK. Ada kecenderungan yang mendukung penggunaan larutan natrium hipertonis pada pasien cedera otak traumatis.
Francony, et al.	2008	Uji kontrol acak	20	Kedua perlakuan secara merata dan durasi mengurangi TIK selama percobaan. Pada 60 menit setelah dimulainya infus, TIK berkurang 45% +/- 19% dari nilai dasar (rata-rata +/- sd) pada kelompok manitol vs 35% +/- 14% dari nilai dasar di HS kelompok. Tekanan perfusi serebral dan diastolik dan kecepatan aliran darah rata-rata meningkat konsisten pada kelompok manitol, menghasilkan nilai indeks pulsatilitas yang lebih rendah pada waktu percobaan yang berbeda ($p <0,01$ vs. HS). Tidak ada perubahan besar dalam tekanan oksigen jaringan otak setelah setiap perawatan. Manitol menyebabkan peningkatan signifikan yang lebih besar dalam output urin ($p <0,05$) daripada HS, tetapi tidak ada perbedaan dalam kebutuhan pengisian vaskular antara kedua perawatan. HS menyebabkan peningkatan signifikan kadar natrium dan klorida serum pada 120 menit setelah dimulainya infus ($p <0,01$).	=	Infus ekuimolar tunggal manitol 20% sama efektifnya dengan SH 7,45% dalam menurunkan TIK pasien cedera otak. Manitol memberikan efek menguntungkan pada sirkulasi otak melalui kemungkinan peningkatan reologi darah.