

Studi Pendahuluan Perbandingan Terapi Salin Hipertonik 3% dengan Manitol 20% Intravena terhadap Luaran Anak Sindrom Ensefalitis Akut

Dyah Kanya Wati, I Gusti Ngurah Made Suwarba, Anlidy Permatasari Gunawijaya
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar

Latar belakang. Terapi osmotik merupakan pilihan terapi penting dalam sindrom ensefalitis akut. Manitol adalah salah satu jenis terapi osmotik yang telah banyak digunakan, namun penggunaannya dapat menyebabkan ketidaknormalan elektrolit, seperti hiponatremia dan hipokloremia.

Tujuan. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan salin hipertonik dan manitol pada anak-anak dengan sindrom ensefalitis akut.

Metode. Penelitian ini menggunakan desain studi klinis pendahuluan untuk mengevaluasi perbedaan dalam durasi penurunan kesadaran, mortalitas, kadar natrium serum, dan osmolaritas darah pada pasien sindrom ensefalitis akut yang diberikan salin hipertonik dan manitol. Pendekatan acak digunakan untuk mengelompokkan setiap sampel. Analisis univariat dan bivariat dilakukan menggunakan perangkat lunak analisis statistik.

Hasil. Sembilan pasien secara acak dikelompokkan pada salin hipertonik, dan sembilan pasien dikelompokkan pada manitol dari total 18 subjek dengan usia median 49,5 (5-194) bulan. Kelompok manitol memiliki kadar natrium awal signifikan lebih tinggi ($p=0,009$). Antara kedua kelompok perlakuan, tidak terdapat perbedaan dalam durasi penurunan kesadaran maupun mortalitas. Perubahan kadar natrium dan osmolaritas menunjukkan perbedaan signifikan. Antara sebelum dan setelah perlakuan, penurunan natrium pada kelompok salin hipertonik lebih besar daripada kelompok manitol [median (rentang); -6 (-47 to -4) mmol/L vs 1 (-6 to 17) mmol/L], dan perubahan osmolaritas secara signifikan lebih tinggi [Mean SD; -32,6 ± 26,9 mOsm/kg vs 4,7 ± 13,5 mOsm/kg].

Kesimpulan. Salin hipertonik dapat dianggap efektif dan aman seperti manitol dalam pengobatan non-traumatik sindrom ensefalitis akut pada anak. **Sari Pediatri** 2023;25(4):209-14

Kata kunci: salin, hipertonik, manitol

Introduction Study of 3 Percent Hypertonic Saline Versus 20 Percent Mannitol Intravenous for Pediatric in Acute Encephalitis Syndrome

Dyah Kanya Wati, I Gusti Ngurah Made Suwarba, Anlidy Permatasari Gunawijaya

Background. Osmotherapy is an essential therapeutic option in Acute encephalitis syndrome. Mannitol is an osmotherapy that has been widely utilized. However, it can lead to electrolyte abnormalities, such as hyponatremia and hypochloremia.

Objective. This study aims to compare the effects of hypertonic saline and mannitol in children with Acute encephalitis syndrome.

Methods. This study used a preliminary clinical trial study design to evaluate differences in the duration of decreased consciousness, mortality, serum sodium levels, and blood osmolarity in Acute encephalitis syndrome patients who were given Hypertonic saline and mannitol. The block randomization approach is used to group each sample. Univariate and bivariate analysis will be accomplished with statistical analysis software.

Result. Nine patients were randomly assigned to Hypertonic saline, and nine patients were assigned to mannitol from 18 subjects with a median age of 49.5 (5-194) months. The mannitol group had a significantly higher early sodium level ($p=0.009$). Between the two treatment groups, there is no difference in the length of decreased consciousness or mortality. Changes in sodium and osmolarity were found to be significantly different. Between before and after treatment, the sodium reduction in the Hypertonic saline group was larger than the mannitol group [Median (range); -6 (-47 to -4) mmol/L vs 1 (-6 to 17) mmol/L], and the osmolarity change was substantially higher [Mean SD; -32.6 ± 26.9 mOsm/kg vs 4.7 ± 13.5 mOsm/kg].

Conclusion. Hypertonic saline can be considered effective and safe as mannitol in the treatment of non-traumatic origin Acute encephalitis syndrome in children. **Sari Pediatri** 2023;25(4):209-14

Keywords: hypertonic, saline, mannitol

Alamat korespondensi: Dyah Kanya Wati, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Jl. Diponegoro, Denpasar, 80113, Bali, Indonesia. Email: dyahkanyawati@umud.ac.id, md_suwarba@umud.ac.id, anlidyap@gmail.com

Sindrom ensefalitis akut (SEA) merupakan permasalahan kesehatan masyarakat yang signifikan di Asia, terutama di negara-negara berkembang. Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*, WHO) mendefinisikan SEA sebagai munculnya demam tiba-tiba disertai dengan perubahan dalam status mental atau kehilangan kesadaran, disertai dengan kejang. Malaria, meningitis bakterial, sepsis, dan gangguan non-infeksi seperti ensefalitis autoimun memiliki gejala yang serupa dengan SEA.¹ Penyebab signifikan ensefalitis di Asia adalah virus *Japanese Encephalitis* (JE). Tingkat kematian kasus sekitar 30%, dan 30-50% pasien akan mengalami konsekuensi neurologis atau psikologis jangka panjang.^{2,3}

Edema otak dapat disebabkan oleh infeksi dan peradangan pada otak, seperti ensefalitis. Salah satu metode penting dalam mengelola edema otak dan telah digunakan sejak awal tahun 1960-an adalah osmoterapi. Osmoterapi bekerja dengan meningkatkan osmolaritas darah mengakibatkan perpindahan cairan.⁴

Manitol masih menjadi pilihan utama dalam osmoterapi untuk pengobatan edema otak di Indonesia. Namun, manitol dapat menyebabkan ketidaknormalan elektrolit seperti hiponatremia, hipokloremia, hiperkalemia, asidosis, peningkatan *osmolarity gap*, dan kelebihan cairan.^{4,5} Dalam kasus ensefalitis, pemberian manitol dapat ditunda jika terjadi hiponatremia. Hiponatremia sering ditemukan pada pasien ensefalitis dengan prevalensi sebesar 27,8%.¹ Osmoterapi lainnya yang telah banyak digunakan di luar Indonesia adalah salin hipertonic (HTS) yang dapat digunakan pada kasus edema otak dengan hiponatremia atau hipovolemia.

Dalam sebuah studi tahun 2004 pada anak-anak dengan peningkatan tekanan intrakranial di Turki, para peneliti menemukan durasi koma signifikan lebih pendek pada kelompok yang menerima HTS (rerata 88,6±42,5 jam dan 87,5±26,1 jam) dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima manitol (rerata 123,0±48,2 jam). Tingkat kematian juga secara signifikan lebih rendah pada kelompok yang menerima manitol (50%).⁶ Hasil yang berbeda diperoleh dalam studi di Chennai; durasi koma dan tingkat kematian tidak berbeda signifikan diantara kedua kelompok.⁷

Banyak studi telah dilakukan pada orang dewasa dengan edema otak akibat trauma kepala, sedangkan penelitian pada anak-anak dengan penyebab non-traumatik masih kurang. Hal ini mendorong studi

ini dilakukan lebih lanjut dan membandingkan efek pemberian HTS dan manitol pada anak-anak dengan peningkatan tekanan intrakranial, terutama yang disebabkan oleh sindrom ensefalitis akut.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain studi uji klinis pendahuluan untuk menentukan perbedaan antara pemberian 3% salin hipertonic dan 20% manitol terhadap durasi penurunan kesadaran dan mortalitas pada anak-anak dengan SEA. Penelitian ini dilakukan di Unit Gawat Darurat Anak, *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU), dan *Intermediate Ward* (IW) di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dan Rumah Sakit Umum Sanjiwani Gianyar dari Januari hingga Desember 2020.

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien SEA dengan penurunan kesadaran berusia satu bulan hingga 18 tahun dan orang tua yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Sampel dengan SEA tetapi memiliki kontraindikasi terhadap pemberian manitol atau HTS seperti gagal jantung kongestif berat, kelebihan cairan yang signifikan, hiponatremia berat dan hipernatremia berat dieksklusikan dari penelitian ini. Pasien dengan *space-occupying lesion* (SOL), kelainan struktural intrakranial seperti hidrosefalus, dan yang telah menerima osmoterapi karena pertimbangan khusus dan kemudian beralih ke regimen osmoterapi lainnya juga dieksklusikan dari sampel penelitian.

Durasi kehilangan kesadaran didefinisikan sebagai interval waktu dari mulai osmoterapi hingga pemulihan kesadaran subjek, sesuai dengan definisi operasional kehilangan kesadaran. Kadar natrium serum diperoleh melalui tes darah, yang dilakukan sebelum dan setelah pemberian osmoterapi. Osmolaritas darah diperoleh melalui perhitungan berdasarkan kadar natrium darah, urea darah, dan glukosa darah selama tes darah vena bukan tes darah perifer, menggunakan kalkulator medis *MedCalc* untuk mendapatkan hasil osmolaritas darah. Osmolaritas darah dihitung sebelum dan setelah pemberian osmoterapi. Dosis osmoterapi adalah dosis tertinggi dari 3% HTS dan 20% manitol yang diberikan kepada subjek.

Analisis perbandingan rata-rata digunakan untuk menilai efek 3% HTS terhadap durasi kehilangan kesadaran dibandingkan dengan 20% manitol. Uji

statistik yang digunakan untuk membandingkan rata-rata durasi penurunan kesadaran antara kelompok perlakuan adalah Uji T Independen ketika distribusi data normal. Jika distribusi data tidak normal, maka digunakan uji nonparametrik *Mann-Whitney*. Proporsi mortalitas di setiap kelompok disajikan dalam tabel 2x2 dan kemudian diuji menggunakan Uji *Chi-square*. Jika terdapat nilai hitungan yang diharapkan <5, maka akan digunakan Uji *Fisher Exact*.

Penelitian ini dilakukan sesuai dengan Deklarasi Helsinki dan mendapatkan persetujuan serta klarifikasi etika dari Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah.

Hasil

Sebanyak 17 subjek terkumpul dalam penelitian ini. Karakteristik subjek tertera pada Tabel 1. Dari total subjek tersebut, sembilan subjek menerima HTS, dan sembilan subjek menerima manitol 20%. Usia median adalah 82 (5-194) dan 32 (14-167) untuk kelompok hipertonic dan manitol, masing-masing. Berat rata-rata adalah 22,6±14,1 dan 19,4±13,5 untuk kelompok hipertonic dan manitol, masing-masing. Karakteristik laboratorium pasien tertera pada Tabel 2.

Kami menghitung selisih rata-rata skala koma Glasgow (GCS) antara sebelum dan sesudah perlakuan

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Total (n=18)	Salin hipertonic (n=9)	Manitol 20% (n=9)
Usia (bulan), median (rentang)	49,5 (5-194)	82 (5-194)	32 (14-167)
Jenis kelamin, Laki-laki, n (%)	8 (44,4)	5 (55,6)	3 (33,3)
Berat (kg), rata-rata ±SD	22,6±14,1	25,8±14,8	19,4±13,5
Kesadaran, koma, n (%)	13 (72,2)	6 (66,7)	7 (77,8)
Diagnosis			
Ensefalitis	14 (77,8)	8 (88,9)	6 (66,6)
Meningitis	3 (16,7)	0 (0)	3 (33,3)
Meningoensefalitis	1 (5,6)	1 (11,1)	0 (0)
Dosis pengobatan (mg/kgBB), median (rentang)		1,0 (0,6-1,0)	0,5 (0,5-1,0)
GCS sebelum perlakuan, rata-rata ±SD	7,1±2,6	7,2±3,0	7,0±2,2

SD: standard deviasi; GCS: *glasgow coma scale*; BB: berat badan

Tabel 2. Karakteristik laboratorium

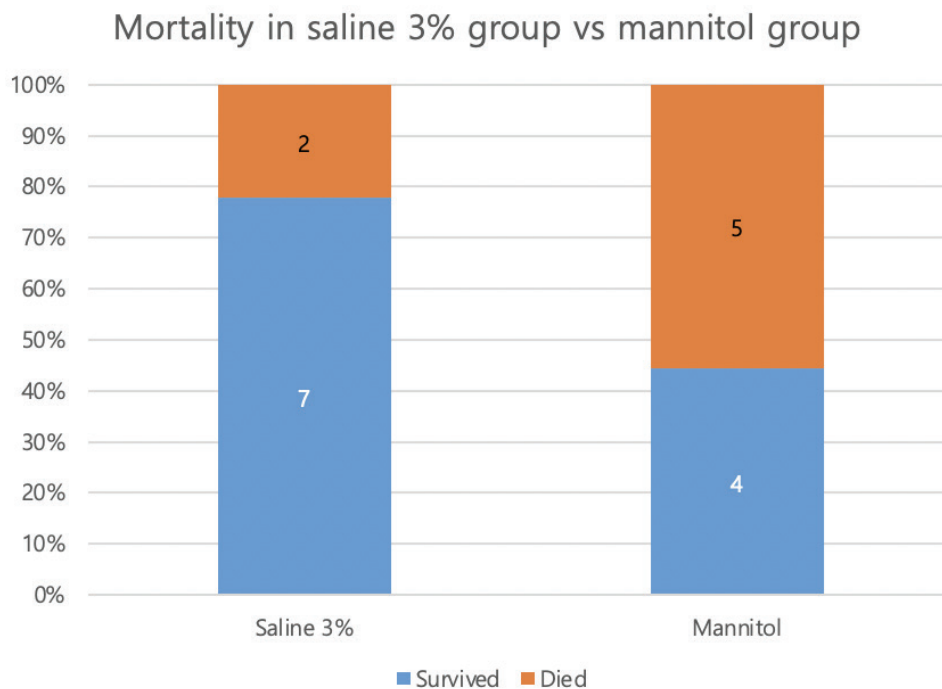
Karakteristik	Salin hipertonic (n=9)	Manitol 20% (n=9)	p
Natrium awal (mmol/L), median (rentang)	130 (106-134)	136 (130-142)	0,009*
Natrium akhir (mmol/L), median (rentang)	136 (132-177)	137 (119-137)	0,718
Osmolaritas awal (mOsm/kg), rata-rata ±SD	263,6±25,4	282,4±9,6	0,082
Osmolaritas akhir (mOsm/kg), median (rentang)	284,9 (274,8-379,8)	286 (249,1-286)	0,302

SD: standard deviasi; mOsm/kg: miliosmole/kilogram; *p<0.05 (dianggap bermakna)

Tabel 3. Analisis variabel

Karakteristik	Salin hipertonic (n=9)	Manitol 20% (n=9)	p
Perbaikan GCS (Beda rata-rata, IK 95%)	-3,778 (-5,571 - (-1,984))	0,000 (-2,745-2,745)	0,001* 1,00
Durasi penurunan kesadaran (jam), median (rentang)	66 (22-72)	68 (14-144)	0,536
Mortalitas, meninggal, n (%)	2 (22,2)	5 (55,6)	0,167
Perubahan natrium (mmol/L), median (rentang)	-6 (-47-4)	1 (-6-17)	0,008*
Perubahan osmolaritas (mOsm/kg), rata-rata ±SD	-32,6±26,9	4,7±13,5	0,002*

IK 95%: interval kepercayaan 95% *p<0,05 dianggap bermakna



Gambar 1. Mortalitas pada kelompok salin 3% vs kelompok manitol

pada masing-masing kelompok. Pada kelompok larutan garam hipertoniik, selisih rata-rata adalah $-3,778$ (IK 95% $-5,571 - (-1,984)$), yang secara statistik signifikan ($p=0,001$). Sementara itu, pada kelompok manitol, tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik seperti yang tertera pada Tabel 3.

Pada kelompok HTS vs manitol 20%, kadar natrium awal adalah 130 ($106-134$) vs 136 ($130-142$), sedangkan kadar natrium akhir sedikit lebih tinggi di setiap kelompok yaitu 136 ($132-177$) vs 137 ($119-137$). Osmolaritas awal dan akhir juga mengikuti pola yang sama dengan natrium, osmolaritas awal pada larutan garam hipertoniik vs manitol 20% adalah $263,6 \pm 25,4$ vs $282,4 \pm 9,6$, dan osmolaritas akhir adalah $284,9$ ($274,8-379,8$) vs 286 ($249,1-286$). Durasi penurunan kesadaran pada kelompok HTS lebih rendah daripada kelompok manitol (66 jam vs 68 jam), tetapi hasil ini tidak signifikan ($p>0,05$). Angka kematian pasien pada kelompok hipertoniik lebih rendah daripada kelompok manitol (dua orang meninggal vs lima orang meninggal), tetapi hasil ini tidak signifikan secara statistik (Tabel 3).

Pembahasan

Osmoterapi merupakan cara paling cepat dan efektif untuk mengurangi edema otak. Gradien osmotik digunakan dalam terapi osmotik untuk mengeluarkan air dari otak. Agen osmotik yang paling sering digunakan adalah manitol yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1960 dan telah tetap menjadi agen osmotik utama dalam pengobatan edema otak. Telah terbukti bahwa manitol tidak menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit yang merugikan ketika digunakan dalam pengobatan edema otak.⁸

Salin hipertoniik telah berkembang menjadi pengganti manitol dan digunakan untuk mengobati hipertensi pada otak yang tidak merespon dengan baik. Setelah perdarahan subaraknoid, trauma otak, dan berbagai penyakit otak lainnya, termasuk edema otak dalam kasus kegagalan hati akut, HTS telah dilaporkan dapat meredakan tekanan intrakranial pada perawatan intensif.⁹

Terjadi perbedaan dalam kadar natrium awal antara dua kelompok perlakuan dalam data kami, dengan pasien di kelompok HTS memiliki kadar natrium awal yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok manitol, tetapi tidak ada perbedaan pada kadar natrium akhir. Oleh karena adanya kontraindikasi untuk dimasukkan ke dalam kelompok manitol, mungkin terdapat bias yang cenderung memasukkan pasien dengan kadar natrium rendah ke dalam kelompok HTS. Namun, kadar natrium akhir tidak berbeda, menunjukkan bahwa terapi salin isotonik efektif dalam menghasilkan kadar natrium darah yang stabil pada rentang 150-170 mmol/L, yang berdasarkan studi dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik.¹⁰

Durasi DOC dalam penelitian ini adalah 66 (22-72) jam (HTS) dan 68 (14-144) jam (manitol). Penelitian ini juga menemukan perbedaan signifikan dalam perbaikan GCS sebelum terapi HTS dan setelah terapi HTS, tetapi tidak berbeda signifikan dalam kelompok manitol. Hasil yang serupa diperoleh dari Upadhyay dkk¹⁰ yang menyatakan bahwa durasi koma lebih pendek pada kelompok HTS daripada manitol ($77,5 \pm 13,0$ vs. $98,6 \pm 21,2$). Hasil ini berbeda dari penelitian Kumaraguru,⁷ dimana mereka menyatakan bahwa durasi koma pada kelompok manitol lebih rendah daripada kelompok HTS ($59,89 \pm 29,67$ jam vs $78,91 \pm 50,84$ jam). Hasil serupa ditemukan dalam RCT terbaru yang menggunakan 57 sampel dan secara signifikan meningkatkan kesadaran pada kelompok HTS dibandingkan dengan manitol.¹¹ Meta-analisis terbaru dari 12 studi terkontrol pada cedera otak traumatis pada orang dewasa menunjukkan tidak ada perbedaan antara larutan garam isotonik dan manitol dalam hal penurunan mortalitas dan perbaikan skor koma. Namun, para penulis menyimpulkan bahwa hasil ini mungkin terpengaruh oleh ukuran sampel yang terbatas dan variasi data yang beragam.¹²

Dalam penelitian ini, tingkat kematian lebih rendah pada kelompok HTS dibandingkan manitol. Hasil ini serupa dengan hasil penelitian Yildizdas dkk⁶ yang menyatakan bahwa kelompok HTS memiliki tingkat kematian yang signifikan lebih rendah daripada kelompok manitol. Kumaraguru dkk⁷ juga memiliki hasil serupa, dimana empat kematian terjadi dalam kelompok salin isotonik vs. lima kematian dalam kelompok manitol, tetapi hasil ini tidak signifikan secara statistik. Rameshkumar dkk¹¹ menyebutkan bahwa tingkat kematian dalam kelompok HTS lebih rendah daripada kelompok manitol. Dibandingkan dengan

manitol, sebuah evaluasi sistematis terhadap dampak osmoterapi pada anak-anak dengan ensefalopati akut menunjukkan bahwa pemberian HTS secara infus kontinu terkait dengan penurunan tekanan intrakranial yang lebih signifikan, manfaat yang berlangsung lebih lama, dan penurunan tingkat kematian.⁵

Penelitian ini tidak dapat menyelidiki ukuran objektif edema otak pada pasien SEA, seperti pengukuran tekanan intrakranial. Penelitian selanjutnya sebaiknya menyesuaikan dosis dan durasi infus HTS untuk mencapai hasil terbaik dengan dampak yang paling minimal. Uji coba harus memperhatikan jenis etiologi yang dimiliki oleh peserta karena penyebab yang berbeda dari edema otak memiliki patofisiologi yang berbeda.

Kesimpulan

Terapi SEA dengan asal non-traumatik pada anak-anak dianggap efektif dan aman seperti manitol. Terapi salin hipertonik mungkin lebih disukai dalam situasi seperti hiponatremia, saat manitol tidak dapat digunakan. Namun, penelitian di masa depan sebaiknya menyesuaikan dosis dan durasi infus HTS untuk mencapai hasil terbaik dengan dampak yang kurang merugikan.

Ucapan terima kasih

Peneliti ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada para dokter residen dan perawat dari Rumah Sakit Sanglah dan Rumah Sakit Sanjiwani di Bali atas partisipasi mereka dalam pengumpulan data untuk penelitian ini.

Daftar pustaka

1. Misra UK, Kalita J, Singh RK, Bhoi SK. A study of hyponatremia in acute encephalitis syndrome: a prospective study from a tertiary care center in India. *J Intensive Care Med* 2019;34:411-7. doi.org/10.1177/0885066617701422.
2. Solomon T. Neurological aspects of tropical disease: japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:405-15. doi.org/10.1136/jnnp.68.4.405.
3. Subanada IB, Kari IK. Akurasi rapid test serum fase akut simpan dalam mendiagnosis *Japanese Encephalitis*. *J Ilm Kedokt Med* 2013;44:22-6.

4. Torre-Healy A, Marko NF, Weil RJ. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension. *Neurocrit Care* 2012;17:117-30. doi.org/10.1007/s12028-011-9649-x.
5. Gwer S, Gatakaa H, Mwai L, Idro R, Newton CR. The role for osmotic agents in children with acute encephalopathies: a systematic review. *BMC Pediatr* 2010;10:23. doi.org/10.1186/1471-2431-10-23.
6. Yildizdas D, Altunbasak S, Celik U, Herguner O. Hypertonic saline treatment in children with cerebral edema. *Indian Pediatr* 2006;43:771-9.
7. Kumaraguru D, Poovazhagi V, Shanthy S, Ramachandran P, Jeyachandran P. Effectiveness of 3% saline versus mannitol in children with cerebral oedema of non traumatic etiology. *J Pediatr Sci* 2012;4:1-6. doi.org/10.17334/jps.3027.
8. Rautaray SS, Sarkar PD, Agrawal BK. Study of the effect of mannitol on serum electrolytes before and after three days in stroke patients. *Biomed Res* 2008;19:177-80.
9. Himmelseher S. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:414-26.
10. Upadhyay P, Tripathi V, Singh R, Sachan D. Role of hypertonic saline and mannitol in the management of raised intracranial pressure in children: A randomized comparative study. *J Pediatr Neurosci* 2010;5:18. doi.org/10.4103/1817-1745.66673.
11. Rameshkumar R, Bansal A, Singhi S, Singhi P, Jayashree M. Randomized clinical trial of 20% manitol versus 3% hypertonic saline in children with raised intracranial pressure due to acute CNS infections*. *Pediatr Crit Care Med* 2020;21:1071-80.
12. 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;42:499-509.