

Clinical Study

**Επίδραση του υπέρτονου διαλύματος 7,5%
στο Καρδιαγγειακό Σύστημα**

**Γροσομανίδης Β^{2a*}, Φυντανίδου Β^{2b}, Αμανίτη Α^{2a}, Χάτσιου Ε^{1a},
Καραγκούνη Δ^{1a}, Φεγγουδάκη Μ^{1a}, Θεοδοσιάδης Ε^{1a}, Ουραήλογλου Β^{2c}**

¹MD, Anesthesiology

²MD, PhD Anesthesiology

^aΚλινική Ανασθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΙΑ, Θεσσαλονίκη

^bΤμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΙΑ, Θεσσαλονίκη

^cΜονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Πολυγύρου

*Correspondence: Anesthesia and ICU Clinic, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece, Amisou 12, 55131, Kalamaria/Thessaloniki, Greece,
Tel: 00306974430690, email: vgrosoma@auth.gr



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

ABSTRACT

Cardiovascular effects of hypertonic saline solution NaCl 7,5%

Grosomanidis V, Fyntanidou B, Amaniti A, Chatsiou E, Karagkouni D, Fengoudaki M, Theodosiadis E, Ourailoglou V.

Hypertonic solutions combined or not with colloids have been used successfully to restore intravascular volume and to enhance cardiovascular function. The aim of the present study was to investigate the hemodynamic effects of hypertonic saline solution

administration in normovolemic patients.

Forty-five patients who underwent elective surgery were included in the study. After anesthesia induction, initiation of mechanical ventilation and fluid replacement of fasting deficit all patients received 4ml/kg NaCl 7,5% intravenously in the maximum possible infusion rate. Esophageal Doppler Monitoring (ODM II) was used in all patients to assess cardiac function throughout the study period. Measurements were obtained before NaCl 7,5% administration (Phase 1), after completion of NaCl 7,5% administration (Phase 2) and every 5 min thereafter for one hour (Phases 3 to 14). Furthermore, at Phases 1, 2 and 14 sodium plasma levels (Na), hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) were also measured. Altogether recorded parameters included heart rate (HR), blood pressure (BP) (Systolic, Diastolic and Mean), cardiac output (CO), stroke volume (SV), peak velocity (PV), mean acceleration (MA), flow time corrected (FTc), Na, Hb and Hct.

At Phase 1 SV and CO were 62,4ml and 4l/min respectively. Both parameters increased and reached 100ml and 7,3l/min at Phase 2. Thereafter, SV and CO had gradually decreased and at the end of the study their values were 78ml και 5,2l/min respectively. PV increased from 57,7cm/sec (Phase 1) to 77,7cm/sec (Phase 2) and finally to 66 cm/sec at the end of the study (Phase 14). At Phase 1, MA and FTc were 5,7cm/sec² and 0,4sec respectively, then both increased and reached 7,5cm/sec² and 0,5sec respectively (Phase 2) and finally at Phase 14 their values were 6,1cm/sec² and 0,5sec respectively. All before mentioned parameter values increased in a statistically significant manner after NaCl 7,5% administration compared to baseline measurements. The increase remained to be statistically significant throughout the study. HR increased from 64b/min before NaCl 7,5% administration to 74b/min after NaCl 7,5% administration but reached baseline values after 10min. BP (SBP, DBP and MBP) decreased from 118/64mmHg to 92/53mmHg and then reached rapidly baseline values. NaCl 7,5% administration resulted in CO and SV increase and contributed to cardiac function enhancement. This beneficial impact remained statistically significant for 60min throughout the study period. Those positive effects can be attributed to the intravascular volume increase, the vascular resistance decrease and possibly to the enhancement of left heart contractility which are all caused by the hypertonic saline solution administration.

Keywords: Hypertonic saline, hypertonic solutions, intravenous fluid, fluids therapy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το νερό αποτελεί το 60% του βάρους του ανθρώπινου σώματος και το μεγαλύτερο μέρος του βρίσκεται στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα. Η μετακίνηση του ύδατος μεταξύ των διαμερισμάτων γίνεται με ώσμωση, μια διαδικασία η οποία ρυθμίζει, ώστε η κατανομή και η σύνθεση μεταξύ των διαμερισμάτων να παραμένει σταθερή^{1,2}.

Η περιεγχειρητική χορήγηση υγρών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση των χειρουργικών ασθενών, αλλά και σημείο έντονων επιστημονικών αντιπαραθέσεων και διχογνωμιών για το είδος και την ποσότητα των χορηγούμενων διαλυμάτων^{3,4}. Οι χειρουργικοί ασθενείς κατά την περιεγχειρητική περίοδο, χρειάζο-

νται υγρά, και μερικές φορές απαιτούνται μεγάλες ποσότητες για τη διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου και της αιμοδυναμικής σταθερότητας. Ο περιορισμός στη χορήγηση υγρών αλλά και η υπερχορήγηση μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα ικανά να επηρεάσουν την έκβαση^{5,6}.

Τα ενδοφλέβια χορηγούμενα υγρά μπορεί να είναι ισότονα, υπότονα ή υπέρτονα ανάλογα με την ωσμωτική τους πίεση, σε σχέση με αυτή του πλάσματος⁷. Υπέρτονα διαλύματα είναι αυτά των οποίων η ωσμωτική πίεση είναι μεγαλύτερη από 300 mOsm/liter. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ενδοφλέβια διαλύματα είναι τα ισότονα

κρυσταλλοειδή διαλύματα, ο φυσιολογικός ορός και το γαλακτικό Ringer^{8,9}.

Η ιστορία των υπέρτονων διαλυμάτων χλωριούχου νατρίου ξεκινάει εκατό χρόνια νωρίτερα όταν ο Penfield και συν. απέδειξαν ότι η χορήγηση μικρού όγκου διαλύματος NaCl 1,8% ανέταξε μερικώς την πτώση της αρτηριακής πίεσης που προκλήθηκε από απώλεια αίματος σε πειραματικό μοντέλο σκύλου¹⁰.

Παρά τις σποραδικές μελέτες για την αποτελεσματικότητά τους, η χρήση τους παρέμεινε στην αδράνεια μέχρι το 1980 όταν ο Velasco και συν., σε πειραματικό μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας σε σκύλους, κατάφεραν να αποκαταστήσουν άμεσα την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση με τη χορήγηση 4 ml/kg BΣ διαλύματος NaCl 7.5%¹¹. Έκτοτε, πραγματοποιήθηκαν πολλές κλινικές και πειραματικές μελέτες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι περισσότερες από αυτές αφορούν καταστάσεις αιμορραγικού shock στις οποίες χορηγήθηκαν υπέρτονα διαλύματα χλωριούχου νατρίου μόνα τους ή σε συνδυασμό με κολλοειδή διαλύματα, διαφορετικής συγκέντρωσης και με διαφορετική ταχύτητα ροής^{12,13}. Ο όρος αναζωογόνηση με μικρούς όγκους ανήκει στον Nakayama ο οποίος απέδειξε ότι η χορήγηση μικρού όγκου διαλύματος NaCl 7,5% σε πειραματικό μοντέλο αιμορραγικού shock αποκατέστησε άμεσα την καρδιακή παροχή και αύξησε τη συστηματική αρτηριακή πίεση, παρά το ότι ο χορηγούμενος όγκος ήταν πολύ μικρότερος (περίπου 10%) της απώλειας αίματος^{14,15}. Η λογική αυτής της θεραπευτικής

προσέγγισης έγκειται στην κινητοποίηση του ενδογενούς ύδατος από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα προς το ενδαγγειακό λόγω της κλίσης πίεσης που δημιουργείται.

Το υπέρτονο διάλυμα NaCl 7,5% περιέχει 1284meq Na 1284meq Cl και έχει ωσμωτική πίεση 2568 mOsm/l.

Η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση του οδηγεί σε έντονη αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου στο πλάσμα προκαλώντας μια διαμεμβρανική κλίση ωσμωτικής πίεσης. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται μετακίνηση υγρών ενδαγγειακά, αρκετές φορές μεγαλύτερη από τον όγκο που εγχέεται, με τελικό αποτέλεσμα μια παροδική αλλά σημαντική αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου¹⁶. Για κάθε ml υπέρτονου διαλύματος που χορηγείται ο όγκος του πλάσματος αυξάνεται 2–4ml σε αντίθεση με τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα όπου η έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου δεν ξεπερνάει το ένα τρίτο του χορηγούμενου διαλύματος^{17,18}. Υπολογίζεται ότι σε οξεία απώλεια αίματος χρειάζεται περίπου ο τετραπλάσιος όγκος σε υγρά (ανάλογα με την ταχύτητα χορήγησης) για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου¹⁹. Σε αντίθεση, η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου μπορεί να γίνει γρήγορα και αποτελεσματικά με χορήγηση μικρών ποσοτήτων υπέρτονων διαλυμάτων^{20,21}. Αυτό αποτελεί και τη βάση της αναζωογόνησης με μικρούς όγκους.

Η χορήγηση του υπέρτονου διαλύματος προκαλεί αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος

και αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων νατρίου. Η αύξηση αυτή επέρχεται άμεσα, ενώ τα επίπεδα νατρίου επιστρέφουν σύντομα στα φυσιολογικά επίπεδα^{20,22}. Η επίδραση του υπέρτονου διαλύματος στο κυκλοφορικό σύστημα έχει περιορισμένη χρονική διάρκεια λόγω της εξισορρόπησης μεταξύ του εξωκυττάρου και ενδοκυττάρου διαμερίσματος. Σε μια προσπάθεια παράτασης της δράσης του πολλοί ερευνητές πρόσθεσαν κολλοειδή διαλύματα^{20,23,24}. Η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος, εκτός από την αύξηση της καρδιακής παροχής, αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και τη συσταλτικότητα, ενώ μειώνει την ενδοκράνιο πίεση και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις²⁵. Ακόμη, το υπέρτονο διάλυμα βελτιώνει τη μικροκυκλοφορία μέσω της μείωσης του οιδήματος στο ενδοθήλιο²⁶.

Τα υπέρτονα διαλύματα έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε τραυματίες κυρίως σε προνοσοκομειακό επίπεδο ή κατά τη διαδρομή τους προς το ΤΕΠ²⁷. Στο χειρουργείο έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ειδικές καταστάσεις όπως αιμορραγία ή σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση^{22,28,29}.

Η βελτιστοποίηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, με στόχο την εξασφάλιση επαρκούς αιμάτωσης των οργάνων, αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς στόχους κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Το κλασικό monitoring (ΗΚΣκόπιο, παλμικό οξύμετρο, καπνογραφία, έμμεση ή άμεση μέτρηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης) που χρησιμοποιείται στην πλειονότητα

των χειρουργικών επεμβάσεων δεν παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη σφαιρική καρδιακή λειτουργία και την ογκαιμία του ασθενούς³⁰. Η μέτρηση της καρδιακής παροχής δεν αποτελεί monitoring ρουτίνας στις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και οι απόλυτες τιμές της δεν αντανακλούν την επαρκή κυκλοφορία παρά το ότι είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που σχετίζεται με την μεταφορά οξυγόνου³¹.

Πέρα από τη μέτρηση μιας μεμονωμένης παραμέτρου, ο συνδυασμός διαφόρων παραμέτρων και η ανταπόκρισή τους στις θεραπευτικές παρεμβάσεις χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε συνεκτίμηση με τις διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες.

Το οισοφάγιο Doppler είναι ένα μη επεμβατικό monitoring, το οποίο με την τεχνολογία Doppler μετράει τη ροή αίματος στην κατιούσα θωρακική αορτή, ενώ με το αντίστοιχο λογισμικό υπολογίζει τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή³²⁻³⁴. Συγχρόνως, έχει τη δυνατότητα να υπολογίσει τη μέγιστη ταχύτητα ροής στην κατιούσα θωρακική αορτή (Peak Velocity – PV), το διορθωμένο (ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα) χρόνο ροής (Flow Time corrected – FTc) και τη μέση επιτάχυνση (Mean Acceleration – MA). Οι μεταβλητές αυτές σχετίζονται με το προφορτίο, το μεταφορτίο και τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Έτσι ο FTc σχετίζεται άμεσα με το προφορτίο και αντίστροφα με το μεταφορτίο. Χαμηλές τιμές μπορεί να αποτελούν ένδειξη υποβολαιμίας καθώς επίσης και

αύξησης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Η PV σχετίζεται άμεσα με τη συσταλτικότητα και έμμεσα με το μεταφορτίο. Χαμηλές τιμές μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη συσταλτικότητα ή αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Η MA σχετίζεται άμεσα με την συσταλτικότητα^{32,35}. Ωστόσο, καμιά παράμετρος μόνη της δεν αρκεί ούτε είναι ειδική για την εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν στο προφορτίο, στο μεταφορτίο ή στη συσταλτικότητα. Στην κλινική πράξη, μεταβολές σε μια παράμετρο συνοδεύονται από αντιρροπιστικές μεταβολές άλλων παραμέτρων. Ο συνδυασμός διαφορετικών παραμέτρων και η αξιολόγηση τους σε σχέση με το αποτέλεσμα των θεραπευτικών παρεμβάσεων μπορεί να παρέχουν μια ολοκληρωμένη εικόνα της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς στην εκάστοτε χρονική στιγμή.

Σκοπός της παρούσας κλινικής μελέτης ήταν η διερεύνηση των αιμοδυναμικών επιπτώσεων από τη χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 7,5% σε νορμοκαϊμικούς ασθενείς.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε 45 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής στο ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, χορηγήθηκαν μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, την εγκατάσταση μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και την αναπλήρωση του ελλείμματος νηστείας, 4ml/kg διαλύματος NaCl 7,5% στην ταχύτερη δυνατή ταχύτητα που επέτρεπε η φλεβική γραμμή.

Οι ασθενείς μια ημέρα πριν το χειρουργείο κατά την προεγχειρητική αναισθησιολογική επίσκεψη, ενημερώθηκαν και υπέγραψαν το ανάλογο έντυπο συγκατάθεσης. Σε όλους τους ασθενείς την προηγούμενη της επέμβασης (10 ώρες πριν το χειρουργείο) και δύο ώρες πριν τη μεταφορά τους στη χειρουργική αίθουσα, χορηγήθηκαν από το στόμα 3mg βρωμαζεπάμης. Με την άφιξη τους στη χειρουργική αίθουσα και την τοποθέτησή τους στο χειρουργικό τραπέζι, εφαρμόζονταν monitoring (ΗΚΣκόπιο πέντε απαγωγών, παλμικό οξυγονόμετρο), χορηγούνταν οξυγόνο με μάσκα και τοποθετούνταν περιφερική φλεβική γραμμή. Ακολουθούσε άμεσα έναρξη χορήγησης γαλακτικού Ringer, με στόχο την αναπλήρωση του ελλείμματος νηστείας πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και την εγκατάσταση μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.

Για την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκε θειοπεντάλη 3mg/kg, φεντανύλη 5μg/kg, λιδοκαΐνη 1,5mg/kg, και βεκουρόνιο 1+9mg (δόση priming). Μετά τη στοματοτραχειακή διασωλήνωση, εφαρμόστηκε μηχανικός αερισμός (ελεγχόμενου όγκου) με αναπνεόμενο όγκο (Vt) 6-8ml/kg (με στόχο τη διατήρηση νορμοκαπνίας) και PEEP: 5cmH₂O.

Η διατήρηση στην αναισθησία επιτεύχθηκε με τον εισπνεόμενο αναισθητικό παράγοντα (σεβοφλουράνιο) και επαναληπτικές δόσεις βεκουρόνιου και φεντανύλης. Το βάθος της αναισθησίας ελέγχονταν με τη χρήση του διφασματικού δείκτη (BIS) με στόχο τιμές BIS 40-60.

Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και την εγκατάσταση μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, πραγματοποιήθηκε καθετηριασμός της δεξιάς κερκιδικής αρτηρίας (για συνεχή άμεση μέτρηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και λήψη αερίων αίματος) και τοποθετήθηκε ο καθετήρας του οισοφαγείου Doppler (ODM II Abbot Laboratories) για συνεχή μέτρηση της καρδιακής παροχής. Η σωστή θέση του ODM επιβεβαιώνονταν με την εκτίμηση της κυματομορφής της ροής αίματος στην κατιούσα θωρακική αορτή.

Μετρήσεις λαμβάνονταν πριν την έναρξη της χορήγησης (Φάση 1), μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης (Φάση 2) και ανά 5 min για μια ώρα (Φάσεις 3 – 14). Παράλληλα στη φάση 1, στη φάση 2 και στη φάση 14 καταγράφηκαν οι τιμές του Νατρίου, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

Οι παράμετροι (και οι μονάδες μέτρησης τους) οι οποίες καταγράφηκαν ήταν:

- Καρδιακή συχνότητα (HR – b/min)
- Συστηματική αρτηριακή πίεση, συστολική, διαστολική και μέση (SBP, DBP, MBP - mmHg)
- Καρδιακή παροχή (CO – L/min)
- Όγκος παλμού (SV - ml)
- Μέγιστη ταχύτητα ροής στην κατιούσα θωρακική αορτή (PV - cm/sec)
- Μέση επιτάχυνση (MA - m/sec²)
- Διορθωμένος χρόνος ροής (FTc - sec)

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 25. Όλες οι μεταβλητές εκφράστηκαν σε μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις ενώ για το έλεγχο της κανονικότητας της κάθε μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kolmogorov–Smirnov. Για την σύγκριση των τιμών με τη βασική μέτρηση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 45 ασθενείς (29 Α και 16 Γ) ηλικίας $57,7 \pm 12,6$ έτη, BMI $26,4 \pm 4,17$ και κατάταξη κατά ASA – PS 2- 3 (27 =2 και 18 =3), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής υπό γενική αναισθησία. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν 4 ml/kg NaCl 7,5% και ο χρόνος χορήγησης ήταν $5,9 \pm 0,7$ min.

Μετά τη χορήγηση του διαλύματος η HR αυξήθηκε και παρέμεινε αυξημένη για 5min μετά από την ολοκλήρωση της χορήγησης (φάσεις 2 και 3).

Η συστηματική BP (SBP, DBP και MBP) μειώθηκε με τη χορήγηση του υπέρτονου διαλύματος και επανήλθε στα αρχικά επίπεδα άμεσα μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης.

Ο SV και η CO αυξήθηκαν άμεσα μετά τη χορήγηση του διαλύματος NaCl 7,5% και οι τιμές τους παρέμειναν αυξημένες σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας μέχρι το τέλος των μετρήσεων.

Οι τιμές της PV στην κατιούσα θωρακική αορτή, της MA και του FTc αυξήθηκαν και αυτές μετά τη χορήγηση του διαλύματος και παρέμειναν αυξημένες μέχρι το τέλος των μετρήσεων.

Οι μέσες τιμές με τις σταθερές αποκλίσεις των μετρούμενων μεταβλητών καθώς επίσης και η σύγκριση τους με την βασική μέτρηση φαίνονται στον πίνακα.

Πίνακας. Μέσες τιμές, σταθερές αποκλίσεις και σύγκριση με τη βασική μέτρηση των μετρούμενων μεταβλητών στις αντίστοιχες φάσεις των μετρήσεων.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
HR	65,1 (11)	73,8 (13,8)	69,9 (1,4)	64,6 (14)	64,5 (12,4)	63,6 (11,8)	62,9 (2,1)	63,8 (11)	63,4 (11)	62,8 (1,1)	63,5 (11)	63,6 (10,6)	63,1 (11)	63,7 (10)
		p<0.001	p<0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SBP	118 (15)	92,6 (23)	112,5 (8)	114 (19)	114,4 (23)	116,1 (22)	110,4 (20)	111,6 (20)	110,4 (21)	110,7 (20)	111,6 (19)	112,1 (20)	112 (21)	112 (19)
		p<0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DBP	64,8 (17)	53,4 (17,3)	58,8 (17,7)	60,9 (17)	60,7 (17,4)	62,1 (18,2)	59,9 (16,8)	60,7 (17)	60,7 (178)	60,9 (16,4)	62,3 (16)	62,1 (16,7)	62,2 (15)	61,5 (14)
		p<0.001	p<0.005	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
MBP	82,6 (14)	66,5 (18,1)	76,7 (16)	78,6 (16)	78,6 (17,7)	80,1 (17,9)	76,7 (15,7)	77,6 (16)	77,2 (17)	77,5 (15,9)	78,7 (15,)	78,6 (16,1)	78,9 (15)	78,3 (13)
		p<0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SV	62,4 (23)	100,7 (23)	101,6 (23)	104 (29)	106,6 (30)	103,7 (30)	101,5 (30,9)	97,4 (30)	95,7 (28)	92,6 (29,3)	90 (26)	87,1 (25,6)	86 (26)	82,3 (23)
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
CO	4,0 (1,6)	7,3 (1,8)	7 (1,6)	6,8 (1,6)	6,7 (1,6)	6,4 (1,6)	6,2 (1,5)	6,1 (1,5)	5,9 (1,5)	5,6 (1,5)	5,6 (1,5)	5,4 (1,5)	5,3 (1,5)	5,2 (1,5)
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
PV	57,7 (18)	77,7 (18)	74,3 (19)	72,3 (20,8)	73,3 (20)	70,7 (22)	71,4 (21,2)	70,1 (20,7)	69,3 (20)	68,9 (20,2)	68,5 (20)	66 (21,4)	66,5 (20)	66 (19)
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
MA	5,7 (2,1)	7,5 (2,1)	7,2 (1,9)	6,9 (1,9)	6,9 (2,1)	6,8 (2)	6,7 (2)	6,6 (2,1)	6,5 (1,8)	6,5 (1,7)	6,5 (1,7)	6,5 (1,8)	6,3 (1,7)	6,1 (1,7)
			p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05	p<0.05
FTC	0,4 (0,3)	0,5 (0,4)	0,5 (0,3)	0,5 (0,3)	0,5 (0,4)	0,5 (0,4)	0,5 (0,3)	0,5 (0,3)	0,5 (0,4)	0,5 (0,3)	0,5 (0,4)	0,5 (0,5)	0,5 (0,3)	0,5 (0,4)
		p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.01	p<0.01	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05

Τιμές: μέση τιμή (τυπική απόκλιση). Μετρήσεις: 1 βασική, 2 ολοκλήρωση της χορήγησης, 3–14 ανά 5 min μετά το τέλος της χορήγησης για μία ώρα. HR: Καρδιακή συχνότητα (b/min), SBP: Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg), DBP: Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg), MBP: Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg), SV: Όγκος παλμού (ml), CO: Καρδιακή παροχή (L/min), PV: Μέγιστη ταχύτητα ροής στην κατιούσα θωρακική αορτή (cm/sec), MA: Μέση επιτάχυνση (m/sec²), FTC: Διορθωμένος χρόνος ροής (sec).

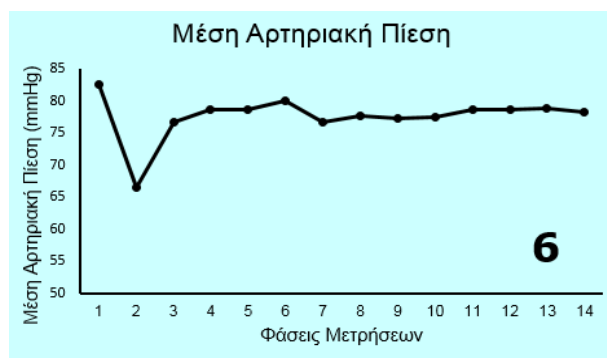
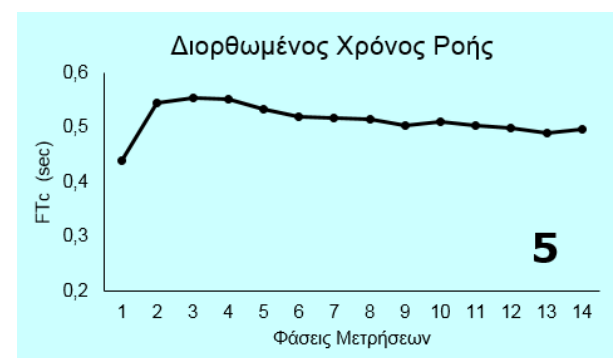
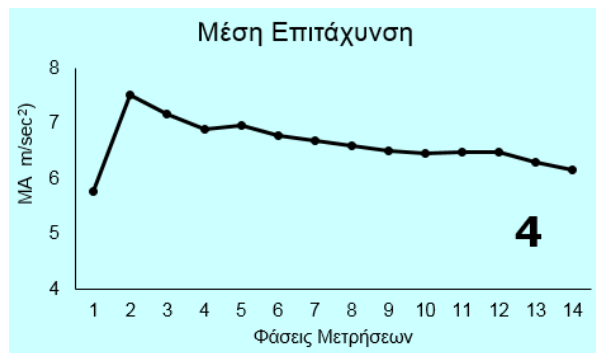
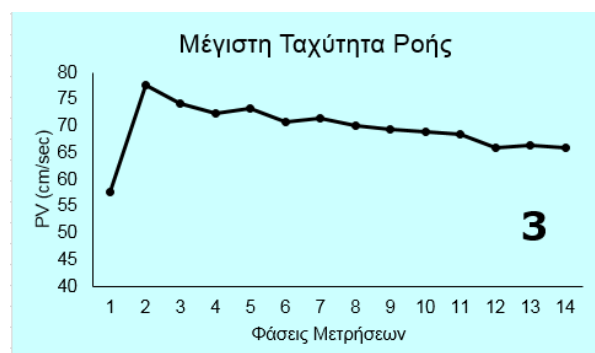
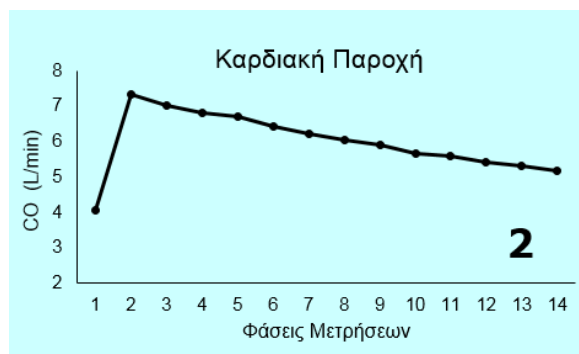
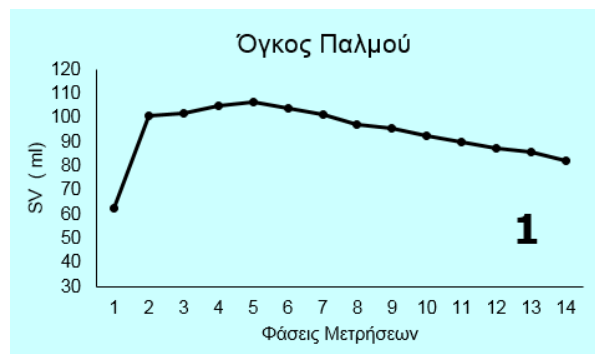
Οι τιμές του Na από 138,3 mmol/l αυξήθηκαν σε 154,5 mmol/l με την ολοκλήρωση της χορήγησης και επανήλθαν στα 141,4 mmol/l στο τέλος των μετρήσεων. Αντίστοιχα οι τιμές του Hct και

της Hb από 38,45% και 13,17 mg/dL πριν την έναρξη της χορήγησης μειώθηκαν σε 33,71% και 11,33 mg/dL στην ολοκλήρωση της χορήγησης ενώ οι τιμές τους στο τέλος των μετρήσεων

ήταν 34,02% και 11,43 mg/dL αντίστοιχα. Η εξέλιξη των τιμών των μεταβλητών SV, CO, PV,

MA FTc και MAP απεικονίζονται διαγραμματικά στο σχήμα.

Σχήμα : Χρονική εξέλιξη των μεταβλητών SV, CO, PV, MA, FTc και ΜΑΠ.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρήση των υπέρτονων διαλυμάτων σε συνδυασμό ή όχι με κολλοειδή διαλύματα υπάρχει εδώ και σαράντα χρόνια με καλά αποτελέσματα^{36,37}. Στην πρόσφατη και παλαιότερη βιβλιογραφία υπάρχει σημαντικός αριθμός κλινικών και πειραματικών μελετών με τις περισσότερες από αυτές να αφορούν υποβολαιμικές καταστάσεις από αιμορραγία. Στη μελέτη αυτή

διερευνήθηκε η αιμοδυναμική δράση του υπέρτονου διαλύματος NaCl 7,5% σε νορμοκαϊμικούς ασθενείς.

Κατά τη στιγμή της χορήγησης, οι ασθενείς ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί, καθώς είχε προηγηθεί η αναπλήρωση του όγκου νηστείας και οι όποιες επιδράσεις, των παραγόντων εισαγωγής στην αναισθησία, και της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής είχαν αποσβεσθεί.

Για τη μελέτη επιλέχθηκε η χρήση του ODM II καθώς είναι λιγότερο παρεμβατικό από τον καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας ενώ από τη μέτρηση της ροής στην κατιούσα θωρακική αορτή, με το ανάλογο λογισμικό που διαθέτει η συσκευή, πέρα από τη μέτρηση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής μπορεί να υπολογιστούν και άλλες παράμετροι δίνοντας τη δυνατότητα για ένα πιο σφαιρικό monitor της καρδιακής λειτουργίας^{30,32,33}.

Η ποσότητα και η ταχύτητα χορήγησης ήταν η προτεινόμενη από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αν και δεν υπάρχει η ανάλογη βιβλιογραφική τεκμηρίωση^{13,38}.

Ο SV και η CO αυξήθηκαν άμεσα μετά τη χορήγηση και παρέμειναν αυξημένα σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας σε σχέση με τη βασική μέτρηση μέχρι το τέλος των μετρήσεων. Σε όλες τις υπάρχουσες μελέτες (πειραματικές και κλινικές) η χορήγηση του υπέρτονου διαλύματος προκαλεί αύξηση της CO²⁹. Η αύξηση αυτή αποδίδεται κυρίως στην αύξηση του ενδαγγειακού όγκου από τη μετακίνηση των ενδογενών υγρών, και αυτό αποτελεί το σημαντικότερο μηχανισμό δράσης του υπέρτονου διαλύματος NaCl 7,5%^{16,18}.

Ο Wolf, σε νορμογκαιμικά ζώα, στα οποία είχε χορηγήσει υπέρτονο διάλυμα, με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του όγκου πλάσματος με την χρήση ισοτόπων κατέγραψε ότι η μέγιστη αύξηση του όγκου συμβαίνει άμεσα με το τέλος της χορήγησης και σταδιακά επανέρχεται στις αρχικές τιμές³⁹. Στην αύξηση του ενδαγγειακού

όγκου συνηγορούν η μείωση του Hct και της Hb και η αύξηση του FTc. Η μέτρηση της Hb και του Hct έχει χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της μεταβολής του ενδαγγειακού όγκου μετά από ενδοφλέβιο χορήγηση υγρών⁴⁰, ενώ αντίστοιχα ο FTc σχετίζεται με το προφορτίο. Ο FTc αν και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (μεταφορτίο, λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας) χρησιμεύει ως δείκτης του προφορτίου^{32,33}. Φυσιολογικές τιμές θεωρούνται τα 0,33-0,36 sec. Τιμές μικρότερες των 0,33 sec αντιστοιχούν σε υποογκαιμία ή αγγειοσύσπαση, ενώ μεγαλύτερες των 0,36 sec σε αγγειοδιαστολή^{32,41}.

Οι μεταβολές στην HR και τη συστηματική BP ήταν παροδικές και συμβαδίζουν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία¹⁶. Η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος προκαλεί αιφνίδια αλλά παροδική πτώση της συστηματικής BP, η οποία αποδίδεται σε περιφερική αγγειοδιαστολή από αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος με ή χωρίς μεταβολές στη συγκέντρωση των ιόντων νατρίου^{42,43}. Η εμφάνιση της υπότασης καθώς επίσης και το μέγεθος της σχετίζεται με την ταχύτητα χορήγησης^{44,42}.

Αν και αναφέρεται ότι ρυθμός χορήγησης 2ml/kg/min είναι ασφαλής, στη μελέτη αυτή καταγράφηκε πτώση της BP παρά τον κατά πολύ αργότερο ρυθμό χορήγησης^{14,45}. Για την αξιολόγηση της χρειάζονται καταγραφές σε μικρότερα χρονικά διαστήματα, καθώς η υπόταση που παρατηρήθηκε ήταν παροδική και στο τέλος της χορήγησης (φάση 2) είχε σχεδόν αναταχθεί. Το

υπέρτονο διάλυμα έχει άμεση (βελτίωση συσταλτικότητας) και έμμεση δράση (αύξηση του προφορτίου) στη λειτουργία της καρδιάς⁴⁶. Η PV καθώς και η MA σχετίζονται με τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Η MA θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης από την PV. Η PV μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας από 100cm/sec στην ηλικία των 20 ετών σε 60 - 70cm/sec στην ηλικία των 70 ετών. Οι μεταβολές των μεταβλητών αυτών με τη χορήγηση του υπέρτονου διαλύματος αποδεικνύουν τη βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας.

Η βελτίωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε απάντηση της χορήγησης υπέρτονου διαλύματος προκαλείται κυρίως από τη συνδυασμένη επίδραση της αύξησης του προφορτίου της αριστερής κοιλίας (γεγονός που αποδεικνύεται από την αύξηση του FTc)^{32,34}, και της μείωσης του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και λιγότερο από την πιθανή θετική ινότροπη δράση του υπέρτονου διαλύματος, η οποία δεν φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική⁴³. Η εξωγενής χορήγηση NaCl 7,5%, αύξησε στατιστικά σημαντικά τις μετρούμενες στο αίμα τιμές του Na άμεσα με τη χορήγηση. Ο ρυθμός και το μέγεθος αύξησης των επιπέδων Na εξαρτάται από την χορηγούμενη ποσότητα και την ταχύτητα χορήγησης^{34,47}. Η αύξηση των επιπέδων Na είναι αυτή που δημιουργεί την ωσμωτική κλίση πίεσης και προκαλεί τη μετακίνηση υγρών και την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου^{47,48}.

Από τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης φαίνεται ότι η χορήγηση 4ml/kg NaCl 7,5% σε νορμοκαιμικούς ασθενείς αυξάνει τον ενδαγγειακό όγκο και βελτιώνει την καρδιακή παροχή. Η επίδραση αυτή ήταν άμεση και, αν και σταδιακά φθίνουσα, διατηρήθηκε για 60 min, όση και η διάρκεια των μετρήσεων. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των υπέρτονων χλωριούχων διαλυμάτων. Από πειραματικές μελέτες είναι γνωστό ότι η χορήγηση των υπέρτονων διαλυμάτων αυξάνει την CO και βελτιώνει την κυκλοφορία. Στις κλινικές μελέτες είναι αδύνατο να επιτευχθεί η ομοιογένεια που υπάρχει στα πειραματικά μοντέλα, και όπως είναι φυσικό, σε αντίθεση με αυτά, πρωταρχικό καταληκτικό σημείο δεν είναι η αρχική αιμοδυναμική βελτίωση αλλά η τελική επιβίωση⁴⁷. Στις μελέτες αυτές δε διαπιστώθηκε υπεροχή των υπέρτονων διαλυμάτων όσον αφορά στην επιβίωση σε σχέση με τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα^{13,29,38,49-51}.

Περιορισμοί της μελέτης αφορούν τους ασθενείς και την κατάσταση ογκαιμίας τους. Το υπέρτονο διάλυμα NaCl χορηγήθηκε, σε θεωρητικά νορμοκαιμικούς ασθενείς, μετά την αναπλήρωση του ελλείματος νηστείας και σε συνθήκες αναισθησίας και μηχανικού αερισμού. Η αιμοδυναμική αυτή επίδραση πιθανόν να είναι μεγαλύτερη σε υποβολαιμικούς ασθενείς και συνθήκες αυτόματης αναπνοής. Με το monitoring που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη δεν ήταν δυνατόν

η καταγραφή της συμπεριφοράς της δεξιάς κυκλοφορίας στην οξεία υπερφόρτωση με όγκο. Ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία πιθανόν να έχουν διαφορετική απάντηση στην ταχεία αύξηση του όγκου ενώ ο μηχανικός αερισμός αποσβένει τις όποιες αρνητικές επιδράσεις στην αριστερή κοιλία.

Από τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης φαίνεται ότι η χορήγηση του διαλύματος NaCl 7,5%, σε νορμογκαιμικούς ασθενείς αυξάνει άμεσα την καρδιακή παροχή και βελτιώνει τις συνθήκες λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Παρά το πλήθος των μελετών, την ανάπτυξη και καθιέρωση νέων monitors παρακολούθησης της ογκαιμίας⁵², η περιεγχειρητική χορήγηση υγρών⁵³ συνεχίζει να παραμένει αντικείμενο επιστημονικών αντιπαραθέσεων και διχογνωμιών⁵⁴. Λαμβάνοντας υπόψη τη διαφορετικότητα του κάθε ασθενούς αλλά και της εκάστοτε κλινικής κατάστασης, με μια λογική προσέγγιση στο πρόβλημα⁵⁵, για την αποφυγή βλαβών από παρατεταμένη υπόταση και υποάρδευση, η χορήγηση του υπέρτονου διαλύματος NaCl 7,5 αποτελεί εφικτή και αποτελεσματική επιλογή για ταχεία βελτιστοποίηση της αιμοδυναμικής εικόνας⁵⁶⁻⁵⁸.

Additional materials: No

Acknowledgements:

Not applicable

Authors' contributions:

GV drafted the paper and is the lead author. FV contributed to planning and the critical revision of the paper. AA contributed to planning and the critical revision of the paper. ChE contributed to planning and the critical revision of the paper. KD contributed to planning and the critical revision of the paper. FM contributed to planning and the critical revision of the paper. ThE contributed to planning and the critical revision of the paper. OV contributed to planning and the critical revision of the paper.

Funding: Not applicable.

Availability of supporting data:

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethical approval and consent to participate:

No IRB approval required.

Consent for publication:

Patient consent obtained

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

Received: August 2021, Accepted: September 2021, Published: September 2021.

REFERENCES

1. Marbach S, Bocquet L. Osmosis, from molecular insights to large-scale applications. Chem Soc Rev 2019 ; 48 :3102-44.

2. Kiil F. Molecular mechanisms of osmosis. *Am J Physiol* 1989 ; 256 : 801-8.
3. De Keijzer I, Kaufmann T, Scheeren T. Which type of fluid to use perioperatively? *J Emerg Crit Care Med* 2019;3:51
4. Myles P, Andrews S, Nicholson J, et al. Contemporary Approaches to Perioperative IV Fluid Therapy. *World J Surg* 2017 ; 41:2457–63.
5. Myles P, Bellomo R, Corcoran T, et al. For the Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med* 2018;378:2263-74.
6. Shin Ch, Long D, McLean D, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes A Hospital Registry Study. *Ann Surg* 2018;267:1084–92.
7. Protheroe R, Nolan J. Which fluid to give?. *Trauma* 2001; 3: 151–60
8. Myburgh J, Mythen M. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369: 1243 -51.
9. Self W, Semler M, Wanderer J, et al. For the SALT-ED Investigators. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378:819-28.
10. Penfield W. The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections. *Am J Physiol* 1919;48:121-8.
11. Velasco I, Pontieri V, Rocha E Silva M. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980;239:664-73.
12. Traverso L, Bellamy RF, Hollenbach S, et al. Hypertonic sodium chloride solutions: Effect on hemodynamics and survival after hemorrhage in swine. *J Trauma* 1987;27: 32–39.
13. Wu M–Ch, Liao T-Y, Lee E, et al. Administration of Hypertonic Solutions for Hemorrhagic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Trials. *Anesth Analg* 2017;125:1549–57.
14. Nakayama S, Sibley L, Gunther R. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mosm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1984; 13: 149–159.
15. Kreimeier U, Frey L, Messmer K. Small-volume resuscitation. *Curr Opin Anaesth* 1993; 6: 400–408.
16. Kramer G, Elgjo G, Poli de Figueiredo L, et al. Hyperosmotic- hyperoncotic solutions. *Baillière’s Clin Anaesth* 1997 ; 11: 143–60.
17. Watenpaugh D, Gaffney F. Measurement of the net whole-body transcapillary fluid

- transport and effective vascular compliance in humans. *J Trauma* 1998 ; 45: 1062–68.
18. Kramer G. Hypertonic resuscitation: physiologic mechanisms and recommendations for trauma care. *J Trauma* 2003; 54: 89-99.
19. Drobin D, Hahn R. Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolaemic volunteers. *Anaesthesiology* 1999 ; 90: 81–91.
20. Smith G, Kramer G, Perron P, et al. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res* 1985;39:517-28.
21. Velasco I, Silva M, Oliveira M, et al. Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. *Crit Care Med* 1989;17:261-4.
22. Pfortmueller C, Schefold J. Hypertonic saline in critical illness - A systematic review. *Journal of Critical Care* 2017 ; 42: 168–77.
23. Kreimeier U, Pruecknera S. Small-volume resuscitation from hemorrhagic shock by hypertonic saline dextran – conceptual basis and historical background. *Eur Surg Res* 2002;34:138–144.
24. Walsh J, Perron P, Holcroft J, et al. Comparison of resuscitation of hypovolemia using hypertonic saline-dextran and hypertonic saline-hetastarch. *Circ Shock* 1988;24:248.
25. Ben Haim S, Edoute Y, Hayam G, et al. Sodium modulates inotropic response to hyperosmolarity in isolated working rat heart. *Am J Physiol* 1992; 263:1154–60.
26. Rocha e Silva M. Hypertonic saline resuscitation: a new concept. *Baillieres Clin Anaesth* 1997 ; 11: 127–42.
27. Santry H, Alam H. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *SHOCK* 2010 ; 33 : 229 - 41
28. Azoubel G, Nascimento B, Ferri M, Rizoli S. Operating room use of hypertonic solutions: a clinical review. *CLINICS* 2008;63:833-40
29. Shrum B, Church B, McArthur E, et al. Hypertonic salt solution for perioperative fluid management. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6
30. Prentice D, Sona C. Esophageal Doppler Monitoring for Hemodynamic Assessment. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2006 ; 18 : 189 – 93
31. Pinsky M. Why measure cardiac output? *Critical Care* 2003; :114-6.
32. Schober P, Loer S, Schwarte L. Perioperative hemodynamic monitoring with transesophageal Doppler technology. *Anesth Analg* 2009; 109: 340–53.
33. Singer M. Oesophageal Doppler. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 244–8.
34. King S, Lim M. The use of the oesophageal Doppler monitor in the intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2004; 6: 113–22.

35. Schober P, Loer S, Schwarte L. Haemodynamic monitoring of critically ill patients with transoesophageal Doppler technology. *NETH J CRIT CARE* 2010 ; 14 : 388-94.
36. Kreimeier U, Messmer K. Small-volume resuscitation. In: Kox W, Gamble J eds. *Fluid Resuscitation*. Baillieres Clinical Anaesthesiology. Vol. 2. London: Bailliere Tindall, 1988: 545–77.
37. Kreimeier U, Messmer K. Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 625–638
38. Rocha e Silva M. Hypertonic saline for treatment of shock: have we looked for everything? *Medical Express*. 2014;:14-21.
39. Wolf M. Plasma volume dynamics after hypertonic fluid infusing in nephrectomized dog. *American Journal of Physiology* 1971 ; 221: 1392-5.
40. Silverstein D, Aldrich J, Haskins S, et al. Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2005 ; 15 :185 - 92.
41. Schober P, Loer S, Schwarte L. Transesophageal doppler devices: a technical review. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2009 ; 23:391–401.
42. Read R, Johnson J, Vick J, et al. Vascular Effects of Hypertonic Solutions. *Circ Res* 1960; 8 :538-48.
43. Goertz A, Mehl T, Lindner K, et al. Effect of 7.2% Hypertonic Saline/6% Hetastarch on Left Ventricular Contractility in Anesthetized Human. *Anesthesiology* 1995 ; 82 :1389–1395.
44. Kien N, Kramer GC, White DA. Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1991 ;73:597-602.
45. Bitterman H, Triolo J, Lefer AM. Use of hypertonic saline in the treatment of hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1987;21:271-283.
46. Frithiof R, Eriksson S, Bayard F, et al. Intravenous hypertonic NaCl acts via cerebral sodium-sensitive and angiotensinergic mechanisms to improve cardiac function in haemorrhaged conscious sheep. *J Physiol*. 2007;583:1129–43.
47. Rocha-e-Silva M, Poli de Figueiredo L. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics* 2005;60:159–72.
48. Farquhar W, Paul E, Prettyman A, et al. Blood pressure and hemodynamic responses to an acute sodium load in humans. *Appl Physiol* 2005 ; 99: 1545–51.

49. Blanchard A, Ahmad A, Tang K, et al. The effectiveness of systematic review and meta-analysis. *BMC Emergency Medicine* 2017 ; 17:35
50. Bunn F, Roberts I, Tasker R, et al. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 3:
51. Safiejko K, Smereka J, Pruc M, et al. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions fluid resuscitation on hypovolemic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J* 2020 ; 20 : 1 – 12.
52. Meng L, Heerdt M. Perioperative goal-directed haemodynamic therapy based on flow parameters: a concept in evolution. *BJA* 2017 ; 117 : 3-17.
53. Miller T, Myles P. Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery. *Anesthesiology* 2019; 130:825–32
54. Pfortmueller C, Funk G, Reiterer C. Normal saline versus a balanced crystalloid for goal-directed perioperative fluid therapy in major abdominal surgery: a double-blind randomized controlled study. *BJA* 2018 ; 120 : 274-83.
55. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology* 2008; 109:723–40.
56. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after non-cardiac surgery. a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology* 2017; 126:47-65.
57. Safiejko K, Smereka J, Pruc M, et al. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions fluid resuscitation on hypovolemic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J* 2020.
58. Malbrain M, Langer T, Annane D. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann. Intensive Care* 2020 ; 10:64

Publisher's Note

The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Citation: Γροσομανίδης Β, Φυντανίδου Β, Αμανίτη Α, Χάτσιου Ε, Καραγκούνη Δ, Φεγγουδάκη Μ, Θεοδοσιάδης Ε, Ουραήλογλου Β. Επίδραση του υπέρτονου διαλύματος NaCl 7,5% Στο καρδιαγγειακό σύστημα. *Greek e j Perioper Med.* 2021;20(c): 23-38.