



# Učinak intravenske terapije tekućinom na endotelnu disfunkciju u životno ugroženih bolesnika

## The effect of fluid therapy on endothelial dysfunction in critically ill patients

Lea Cofek<sup>1#</sup>, Antea Kršek<sup>1#</sup>, Božena Ćurko-Cofek<sup>2</sup>, Tanja Batinac<sup>3</sup>, Danijel Knežević<sup>4</sup>, Vlatka Sotošek<sup>4,5✉</sup> , Lara Batičić<sup>6</sup>

<sup>#</sup> autori su jednako pridonijeli u izradi rada

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

<sup>2</sup> Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

<sup>3</sup> Katedra za kliničke medicinske znanosti I, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka

<sup>4</sup> Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

<sup>5</sup> Katedra za kliničke medicinske znanosti II, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka

<sup>6</sup> Katedra za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

### Deskriptori

ENDOTELNE STANICE – metabolizam, patologija;  
GLIKOKALIKS – kemija, metabolizam, patologija;  
KRITIČNA BOLEST – liječenje;  
LIJEČENJE TEKUĆINOM – metode, neželjeni učinci;  
KRISTALOIDNE OTOPINE – terapijska uporaba;  
KOLOIDI – terapijska uporaba;  
ALBUMINI – terapijska uporaba;  
SEPSA – metabolizam, patologija;  
MIKROCIRKULACIJA; STANIČNA ADHEZIJA;  
VASKULARNA PROPUSNOST

### Descriptors

ENDOTHELIAL CELLS – metabolism, pathology;  
GLYCOCALYX – chemistry, metabolism, pathology;  
CRITICAL ILLNESS – therapy;  
FLUID THERAPY – adverse effects, methods;  
CRYSTALLOID SOLUTIONS – therapeutic use;  
COLLOIDS – therapeutic use;  
ALBUMINS – therapeutic use;  
SEPSIS – metabolism, pathology; MICROCIRCULATION;  
CELL ADHESION; CAPILLARY PERMEABILITY

**SAŽETAK.** Terapije intravenskim tekućinama primjenjuju se dulje od stotinu godina te predstavljaju jedan od najčešće provedenih postupaka u medicini, osobito u životno ugroženih bolesnika. Postojeća znanstvena saznanja ukazuju na različit utjecaj intravenskih tekućina na endotel i endotelni glikokaliks (EG): s jedne strane određene otopine koje se koriste u resuscitaciji mogu doprinijeti regeneraciji integriteta EG-a i poboljšanju mikrocirkulacije te boljoj oksigenaciji stanica i tkiva, dok s druge strane određene otopine mogu pridonijeti razvoju endotelne disfunkcije te oštećenju EG-a. Izrazito je važno poznavanje kompleksnosti mehanizama upravljanja intravenskom terapijom tekućinama budući da neodgovarajuća primjena ovog postupka može doprinijeti i nepovoljnom ishodu kod životno ugroženih bolesnika. Prilagođen i individualiziran pristup intravenskoj terapiji tekućinama, vođen neprekidnim praćenjem hemodinamike uz osobit fokus na karakteristike svakog bolesnika, ključan je u optimizaciji funkcije endotela te u konačnici poboljšanju ishoda intenzivnog liječenja. Cilj ovoga preglednog rada jest prikazati dosadašnja saznanja o molekularnim mehanizmima, ali i kliničkim saznanjima o utjecaju terapije intravenskim tekućinama na endotel i EG. Razumijevanje složenih interakcija između intravenske terapije tekućinom i funkcije endotela može doprinijeti učinkovitijem liječenju životno ugroženih bolesnika te naposljetku boljem ishodu liječenja.

**SUMMARY.** Intravenous fluid therapies have been utilized for over a century and represent one of the most commonly performed procedures in medicine, particularly in critically ill patients. Current scientific knowledge points to the diverse effects of intravenous fluids on the endothelium and endothelial glycocalyx (EG): on the one hand, certain fluids used in resuscitation can contribute to EG integrity regeneration and improve microcirculation and tissue oxygenation, while on the other hand, specific fluids may contribute to the development of endothelial dysfunction and EG damage. Understanding the complexity of intravenous fluid therapy management is crucial as inappropriate administration of this procedure can lead to unfavorable outcomes in critically ill patients. A tailored and individualized approach to rehydration, guided by continuous hemodynamic monitoring with a particular focus on patient characteristics, is essential in optimizing endothelial function and ultimately, improving intensive care outcomes. The aim of this review is to present existing knowledge on the molecular mechanisms as well as clinical findings regarding the impact of intravenous fluid therapy on the endothelium and EG. Understanding the intricate interactions between intravenous fluid therapy and endothelial function can contribute to more effective care for critically ill patients and ultimately lead to better treatment outcomes.

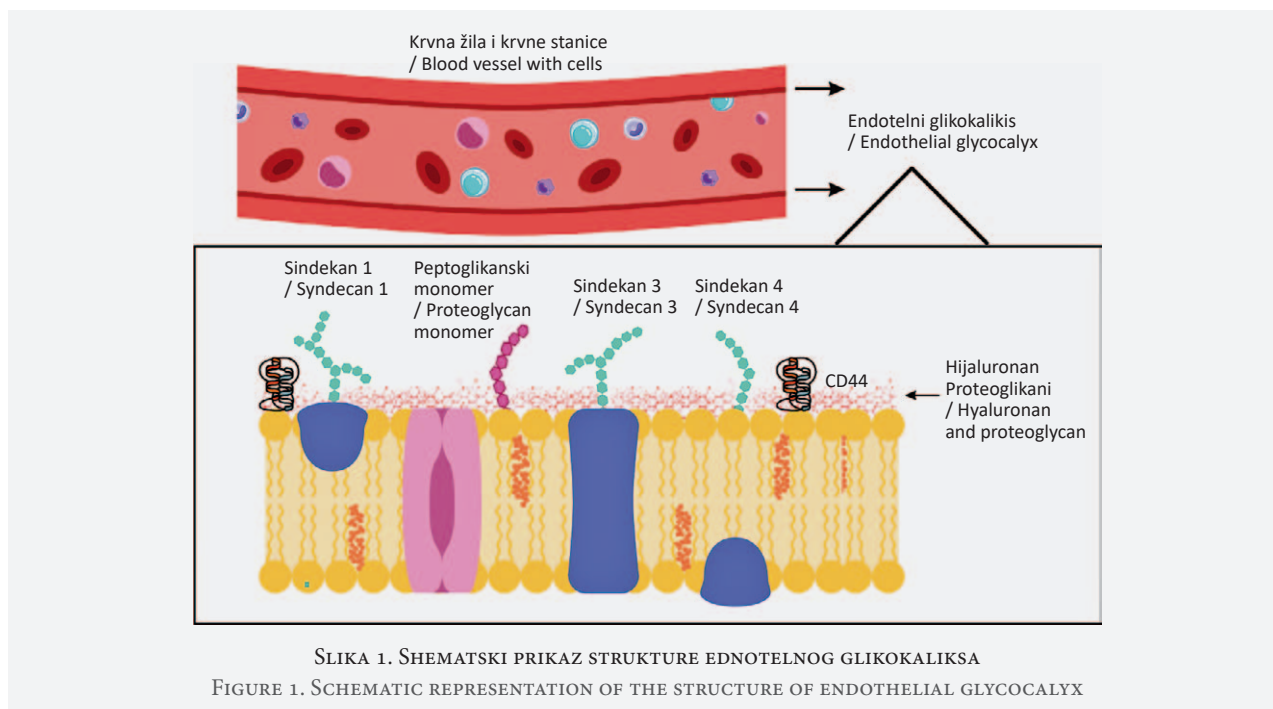
Primjena intravenskih tekućina u kliničkoj je uporabi više od jednog stoljeća. Njihova primjena podrazumijeva tri indikacije: resuscitaciju, nadoknadu i održavanje.<sup>1</sup> Resuscitacija intravenskim tekućinama primjenjuje se zato da bi se nadoknadio intravenski deficit tekućina i liječila akutna hipovolemija. Nadoknada intravenskim tekućinama služi za korekciju postojećeg ili prijetjećeg deficita koji se ne može nadoknaditi oralnom primjenom, dok se održavanje odnosi na primjenu intravenskih tekućina u hemodinamski stabilnih bolesnika u kojih oralni unos tekućine nije dostatan za

zadovoljavanje dnevnih potreba za vodom i elektrolitima.<sup>2</sup> Osim svojih indikacija za primjenu, intravenske tekućine su lijek te je potrebno odrediti njihovu pravu

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.; <https://orcid.org/0000-0003-2645-5364>,  
Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu,  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka;  
Katedra za kliničke medicinske znanosti II, Fakultet zdravstvenih studija,  
Viktora Cara Ermina 2, 51000 Rijeka; e-pošta: [vlatkast@uniri.hr](mailto:vlatkast@uniri.hr)

Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 2. prosinca 2024.



dozu, trajanje i vrijeme deeskalacije njihove primjene.<sup>3</sup> Krajnji cilj primjene intravenskih tekućina jest održavanje prikladne perfuzije te dostave kisika i hranjivih tvari svim stanicama i tkivima. Iako terapija intravenskim tekućinama može značajno poboljšati mikrocirkulaciju i perfuziju, u posljednjih je nekoliko desetljeća u središtu pozornosti njihov učinak na endotel, endotelni glikokaliks (EG) i njegovu funkciju. Intravenske tekućine značajno utječu na strukturu i funkciju endotela, osobito u životno ugroženih bolesnika u kojih endotelna disfunkcija značajno doprinosi ishodu liječenja.<sup>4</sup>

### Grada i funkcija entotelnog glikokaliksa

Sve krvne žile obložene su s luminalne strane jednim slojem endotelnih stanica koje su u neposrednom kontaktu s krvlju i predstavljaju barijeru između krvi i tkiva. Endotelne stanice imaju brojne funkcije, kao što je promet tekućina, otopljenih tvari, hormona, makromolekula i krvnih stanica između krvi i tkiva, ovisno o vrsti krvne žile i lokalizaciji.<sup>5</sup> Stoga se žilni endotel smatra dinamičnim organom koji ima metaboličku i endokrinu ulogu, a odgovara na promjene u svojem okolišu i na stres te tako predstavlja važan čimbenik u održavanju homeostaze.<sup>6</sup> Na apikalnoj (luminalnoj) strani, endotelne stanice su pokrivene strukturom koju nazivamo EG (slika 1). To je višeslojna struktura složene makromolekularne građe bogata ugljikohidratima koja štiti endotelne stanice od izravnog kontakta s krvlju<sup>7</sup> te od mehaničkih i hemodinamskih sila.<sup>5</sup> Osnovnu strukturu EG-a čine proteoglikani, glikoza-

minoglikani (GAG) i glikoproteini. Proteoglikani mogu biti vezani za membranu endotelne stanice ili slobodni. Vezivanje za membranu može biti ostvareno na dva načina. Jedan je preko transmembranske domene čiji izvanstanični dio veže GAG-e, dok je citoplazmatski odsječak povezan sa signalnim molekulama ili citoskeletom.<sup>8</sup> Na taj se način djelovanje izvanstaničnih mehaničkih sila prenosi na odgovarajuće strukture, kao što su dinamin, tubulin i sintenin, u unutrašnjosti stanice.<sup>9</sup> Najzastupljeniji predstavnik ove skupine proteoglikana jest sindekan i to njegova izoforma sindekan-1 od četiri za sada poznate.<sup>10</sup> Drugi je način vezivanja za membranu preko glikozilfosfatidilinozitola, gdje je najzastupljeniji predstavnik glipikan. Na endotelnim stanicama nalazimo samo glipikan-1 izoformu (od šest poznatih) čija je dominantna uloga moduliranja signalnih putova.<sup>11</sup> Proteoglikani koji nisu izravno vezani za membranu, kao što je perlekan, ipak ostvaruju vezu s endotelnom membranom neizravnim putem vežući se za GAG-e i membranske receptore.<sup>12</sup> GAG-i, kao što su heparan sulfat, hondroitin sulfat i dermatan sulfat, jesu linearne polisaharidne molekule koje sadrže ponavljajuće disaharidne podjedinice. Najčešći među GAG-ima je heparan sulfat koji se veže na čak do 90% proteoglikana.<sup>13</sup> Za razliku od njega, hijaluronan (hijaluronska kiselina), koji je najdulji GAG, ne veže se na proteoglikane, nego na molekulu CD44 koja mu služi kao membranski receptor. Treća su skupina strukturnih molekula EG-a glikoproteini koji, za razliku od proteoglikana, imaju kratke, razgranate bočne lance. Najznačajniji su među njima selektivni i integrini koji pripadaju adhezijskim molekulama.

Selektini su ushodno regulirani na endotelnim stanicama kada se pojavi upalni proces, a integrini povezuju izvanstanični matriks i citoskelet te sudjeluju u signalnim putovima.<sup>14</sup>

Iako se dugo smatralo da je EG samo pasivna barijera, danas se zna da on sudjeluje u brojnim žilnim procesima. Prominirajući u lumen žila, EG sudjeluje u procesima mehanosenzacije i mehanotransdukcije koji su izazvani tokom krvi i stresom smicanja koji on uzrokuje. Posljedica ovih procesa jest aktivacija sintaze endotelnog dušikovog oksida (eNOS, engl. *endothelial nitric oxide synthase*) koja potiče sintezu dušikova monoksida (NO, engl. *nitric oxide*), što ima za posljedicu opuštanje subendotelnooga glatkog mišićja, odnosno vazodilataciju.<sup>15</sup> Nadalje, EG predstavlja fizičku prepreku za prodor patogena i drugih štetnih tvari iz krvotoka u tkiva, kako svojom građom, tako i elektro negativnošću jer većina bakterija i virusa ima negativno nabijenu površinu.<sup>16,17</sup> U normalnim uvjetima sloj EG-a sprječava i dodir trombocita s endotelnim stanicama te potencijalno stvaranje tromba. Ovaj učinak podržavaju pojedine molekule unutar EG-a, kao što su glipikan i heparan sulfat koji pokazuju visok afinitet vezivanja antitrombina III<sup>12</sup>, ali i vezivanje brojnih antikoagulacijskih molekula za EG, kao što su antitrombin, trombomodulin i protein C<sup>11</sup>. Jedna od prvih uloga EG-a koja je ustanovljena bio je utjecaj na propusnost krvnih žila jer se pokazalo da oštećenje EG-a dovodi do povećane propusnosti, prije svega kapilara<sup>18</sup>, ali i većih krvnih žila<sup>19</sup>. EG zbog svojih mehaničkih i elektrostatskih osobina otežava prolaz velikim i negativno nabijenim molekulama; što su molekule veće i jače negativno nabijene, teže prolaze kroz membranu endotelnih stanica.<sup>14</sup> Ograničavajući na taj način prolaz različitih molekula, uključujući i proteine plazme, EG značajno pridonosi određivanju neto filtracijskog tlaka i veličine filtracije tekućine.<sup>20</sup>

### Promjene endotela u životno ugroženih bolesnika

U životno ugroženih bolesnika, osobito onih s teškom traumom ili sepsom, dolazi do oštećenja endotela krvnih žila.<sup>21</sup> Osobito je oštećenju podložan EG, stoga što je u izravnom dodiru sa strujom krvi. Djelovanjem upalnih posrednika, enzima i reaktivnih kisikovih radikala (ROS, engl. *reactive oxygen species*) gubi se zaštitna barijera koju čini EG te dolazi do njegove degradacije, povećava se propusnost krvnih žila<sup>22</sup>, izražaj adhezijskih molekula potiče stvaranje ugrušaka<sup>23,24</sup> te se gubi sposobnost regulacije vaskularnog tonusa<sup>11</sup>.

U stanjima akutne ozljede ili upale, degradaciju EG-a prati *shedding* ili odbacivanje jedne ili više komponenata EG-a u krvotok, čime se narušava njegov integritet.<sup>25</sup> Pokazalo se da oštećenje EG-a rezultira povećanjem vaskularne propusnosti i izražaja adhezij-

skih molekula<sup>26</sup>, stvarajući podlogu za nastanak edema i ugrušaka. Plazmatska koncentracija nekih od građivnih komponenti EG-a, kao što su sindekan-1, heparan sulfat i hijaluronska kiselina, ukazuje na stanje EG-a i njegovo oštećenje te se zato koriste kao biomarkeri ozljede glikokaliksa.<sup>25,27</sup> No, otpuštanje komponenti glikokaliksa u cirkulaciju može imati i ulogu propagatora upale. Neke molekule, kao što su heparan sulfat i hijaluronska kiselina, mogu se ponašati kao alarmini te aktivacijom leukocita i endotelnih stanica i stimulacijom lučenja citokina potaknuti daljnji razvoj upale.<sup>26,28</sup> Heparanaze, matriks metaloproteinaze (MMP), čimbenik tumorske nekroze-alfa (TNF- $\alpha$ , engl. *tumor necrosis factor alpha*) i ROS predstavljaju glavne čimbenike zaslužne za cijepanje komponenata EG-a. Mastociti su jedne od stanica koje otpuštaju enzim heparanazu koja razgrađuje heparan sulfat<sup>25,29</sup>, dok neutrofilni proizvode ROS<sup>29,30</sup> koji predstavljaju glavni izvor neenzimskog oštećenja EG-a i izravno oštećuju glikokaliks cijepajući heparan sulfat i hijaluronsku kiselinu<sup>25</sup>. ROS također potenciraju i proteolizu EG-a aktivacijom MMP-a, koje pokazuju veliki afinitet za sindekan-1, te inaktivacijom endogenih inhibitora proteaza.<sup>30</sup> Proupalni citokin TNF- $\alpha$  stimulira leukocite na otpuštanje slobodnih radikala i proteaza, a mastocite na oslobađanje citokina i enzima, kao što je heparanaza.<sup>31</sup> Uz navedene posredne učinke, TNF- $\alpha$  aktivira MMP-9 koja povećava odbacivanje heparan sulfata i sindekana iz EG-a u krv.<sup>32</sup>

Oštećenjem endotela povećava se propusnost stijenke krvnih žila koja u normalnim uvjetima omogućuje normalnu izmjenu tekućine i makromolekula između lumena krvne žile i intersticija.<sup>33,34</sup> Kod intaktnog endotela, s očuvanim EG-om, izvanstaničnim matriksom i međustaničnim vezama, održana je endotelna barijera i normalna propusnost krvnih žila.<sup>34</sup> Ako dođe do oštećenja endotelnih stanica i poremećaja njihove funkcije, smanjuje se raspoloživost NO-a, povećano je stvaranje ROS-a i aktiviraju se enzimi za degradaciju EG-a.<sup>35</sup> Prisutnost ROS-a može potaknuti i neenzimsku, a prisutnost hijaluronidaze enzimsku razgradnju hijaluronana. On je iznimno važan za održavanje ograničene propusnosti žilne stijenke jer priječi prolaz nekih proteina i makromolekula te stvara onkotički gradijent usmjeren prema lumenu žile.<sup>25</sup> Oštećenjem EG-a remeti se kretanje tekućine kroz stijenke krvnih žila. Dolazi do ekstravazacije makromolekula, što rezultira poremećajem transendotelnooga gradijenta tlaka i pomakom tekućine iz žile u intersticij, odnosno nastankom edema.<sup>11</sup> Aktivacijom endotelnih stanica dolazi do otpuštanja proteina kao što su interleukini i angiopoetin (Ang)-2<sup>36</sup> te velike količine proupalnih citokina, čime se potiče razvoj upale<sup>37</sup>. Ang-2 je u normalnim uvjetima potisnut s Ang-1, ali u upali dolazi do njegova povećanog izražaja, što uzrokuje povećanu propusnost endotela.<sup>38</sup> Djelovanjem TNF- $\alpha$  i drugih

upalnih posrednika dolazi do pucanja međustaničnih veza, poticanja paracelularnog transporta te povećanja vaskularne propusnosti.<sup>39,40</sup> Uz paracelularni transport, upalni posrednici potiču nastanak kaveola pa tako dovode i do transcelularnog transporta. Oba načina kretanja vode i makromolekula rezultiraju smanjenjem koncentracije proteina plazme te pojavom intersticijskog edema.<sup>41</sup>

Endotel krvnih žila, a osobito EG, u normalnim okolnostima imaju antitrombotičko djelovanje kojim pridonose održavanju normalnog protoka krvi. EG prekriva adhezijske molekule koje se nalaze na površini endotelnih stanica i sprječava njihovu aktivaciju.<sup>41,42</sup> Endotel luči različite antikoagulacijske molekule kao što su NO, prostaciklin i inhibitor tkivnog puta (TFPI, engl. *tissue factor pathway inhibitor*)<sup>43</sup>, a uz to luči i heparan sulfat koji osnažuje inhibiciju trombina i faktora koagulacije IXa, Xa i XIa<sup>22</sup>, a veže se i na pozitivno nabijene regije antitrombina pojačavajući njegovu antikoagulacijsku funkciju<sup>44,45</sup>. U životno ugroženih bolesnika karakteristike endotela se mijenjaju i on prima protrombotička svojstva.<sup>24</sup> Izlaganje upalnim posrednicima uništava EG enzimima i ROS-om, čime se otkrivaju do tada skrivene adhezijske molekule kao što su selektini i integrini i izravno se izlažu cirkulaciji, tj. krvnim stanicama.<sup>22</sup> Adhezijske molekule olakšavaju interakcije ligand – receptor koje potiču stvaranje ugruška.<sup>41</sup> Povećano vezivanje trombocita za endotel dovodi do aktivacije endotelnih stanica, a posljedično i do aktivacije leukocita i komplementa, čime se potiče upala.<sup>22</sup> Na površini aktiviranih endotelnih stanica dolazi do izražaja tkivni faktor koji pokreće kaskadu unutrašnjeg puta zgrušavanja krvi koja između ostalog rezultira aktivacijom trombocita, čime se formira začarani krug hiperkoagulabilnosti.<sup>46</sup> S druge strane, oštećenjem EG-a dolazi do odbacivanja njegovih gradivnih komponenti, među kojima su i antikoagulantne molekule. One ulaze u sustavnu cirkulaciju pa mogu pridonijeti generaliziranoj hipokoagulabilnosti koja se javlja kod oboljelih od sepse<sup>47</sup> i teških trauma<sup>48</sup> kao nastavak na period hiperkoagulabilnosti<sup>49</sup>.

Dodatno na endotel i EG utječu intravenske tekućine koje značajno mijenjaju tijekom liječenja životno ugroženih bolesnika.

### Utjecaj intravenskih tekućina na endotel i EG

#### Utjecaj kristaloidnih i koloidnih intravenskih tekućina na EG

Iako se intravenske tekućine primjenjuju dulje od stoljeća kao jedan od najčešćih postupaka u medicini, idealna intravenska tekućina ne postoji i tek posljednjih godina znanstvenici i kliničari prihvaćaju činjenicu da je primjenu intravenskih tekućina potrebno tretirati kao primjenu lijekova<sup>40,50</sup> s indikacijama, kontraindikacijama i mogućim komplikacijama<sup>50–52</sup>.

Recentne studije pokazuju da neke otopine koje se primjenjuju u resuscitaciji doprinose regeneraciji integriteta EG-a i poboljšavaju mikrocirkulaciju.<sup>11,53</sup> Kod primjene tekućine potrebno je primijeniti pravilo 4D: „*Drugs – Dosing – Duration – De-escalation*“ te je važno vrijeme i trajanje primjene, volumen i brzina primjene tekućine, vrsta primijenjene tekućine, kao i pravodobni prekid primjene.<sup>54–57</sup> U usporedbi s ranom primjenom tekućine, primjena infuzije u kasnom stadiju može imati štetne posljedice.<sup>53</sup> Nadoknada intravenske tekućine može uzrokovati ijetrogeno oštećenje endotela koji prati porast heparan sulfata za svaku litru primijenjene intravenske tekućine.<sup>58</sup> Dokazi na prekliničkim modelima podržavaju hipotezu da brza intravenska primjena tekućine može uzrokovati oštećenje EG-a.<sup>59–61</sup> Mogući mehanizmi nastanka oštećenja EG-a uključuju hemodiluciju, smični tlak te otpuštanje natriuretskog peptida koji može aktivirati MMP-e na površini EG-a.<sup>62,63</sup> Oštećenje EG-a uslijed hipervolemije povezuje se s otpuštanjem natriuretskog peptida.<sup>64</sup> Primjena velikog volumena tekućine tijekom resuscitacije povećava oštećenje EG-a<sup>60</sup> te je u prekliničkoj studiji Byrne i suradnika pokazano da oštećenje EG-a ovisi o dozi intravenske tekućine.<sup>54</sup> Oscilacijski smični tlak tijekom intravenske infuzije može izravno oštetiti EG<sup>60</sup>, iako u novijim istraživanjima nije dokazana razlika između brze i polagane intravenske primjene infuzije<sup>61,65</sup>. Dodatno, pokazalo se da spora primjena intravenske infuzije ne smanjuje mortalitet tijekom 90 dana u usporedbi s brzom primjenom infuzije.<sup>66</sup> Recentni sustavni pregled studija pokazao je trend povezanosti odnosa brzine i volumena primjene intravenske tekućine i oštećenja EG-a u stabilnih bolesnika, dok takva tendencija nije nađena u bolesnika sa sepsom ili životno ugroženih bolesnika.<sup>67</sup>

Osnovni princip primjene tekućine preporučuje poslijeoperacijski pristup „*zero balance*“ u svih bolesnika, uz održavanje središnje euolemije i izbjegavanje hipervolemije. Pokazalo se da u komparaciji s „*liberalnim*“ pristupom restriktivna primjena tekućine djeluje zaštitno na EG te smanjuje poslijeoperacijski morbiditet i trajanje hospitalizacije.<sup>68–70</sup>

Različite intravenske tekućine mogu imati različito djelovanje na EG. Tekućine za intravensku primjenu u kliničkoj praksi dijele se na kristaloidne i koloidne tekućine.<sup>71–73</sup> Kristaloidne tekućine su intravenske otopine koje sadrže vodu, elektrolite i/ili neelektrolitne tvari koje mogu dospjeti u sve tekuće odjeljke u tijelu te, u usporedbi s plazmom, mogu biti izotonične, hipertonične i hipotonične.<sup>72,73</sup> Većina kristaloidnih otopina su izotonične, uključujući balansirane kristaloidne otopine i fiziološku otopinu. Glavne razlike između fiziološke otopine i drugih kristaloidnih otopina jesu prisutnost dodatnih aniona u Ringerovoj otopini i otopini Plasmalyte® te relativni višak iona klorida u fiziološkoj otopini.<sup>71,74</sup> Primjena veće količine fiziološke



otopine može uzrokovati acidozu, obično samoograničavajuću, ali treba imati na umu i druge moguće neželjene pojave kao što su ekspanzija izvanstanične tekućine, aktivacija trombocita, smanjena sinteza trombina i renalna disfunkcija.<sup>71–75</sup>

Koloidne tekućine su otopine tvari visoke molekularne težine u kristaloidnoj otopini, koje se inicijalno zadržavaju uglavnom u intravaskularnom prostoru stvarajući onkotski tlak. Koloidne otopine mogu biti prirodnog podrijetla, kao albumin i plazma, ili sintetičke koloidne tekućine kao derivat amilopektina, hidroksietilškrob (HES, engl. *hydroxyethyl starch*), derivati želatine ili dekstran.<sup>74,76</sup>

Neke su se studije bavile pitanjem primjene kristaloidnih ili koloidnih otopina te vrste koloidne otopine koju treba primijeniti u liječenju šoka. Studija SALT, provedena u odjelu hitnog prijma na bolesnicima koji nisu životno ugroženi, nije potvrdila razliku u hospitalizaciji između bolesnika liječenih balansiranim kristaloidnim otopinama ili fiziološkom otopinom.<sup>77</sup> Studija SPLIT u bolesnika u jedinicama intenzivne medicine koji su primali kristaloidnu otopinu nije utvrdila razliku u učestalosti akutne bubrežne ozljede kod primjene balansirane slane otopine ili fiziološke otopine.<sup>78</sup> Studija SMART je utvrdila da primjena kristaloidnih otopina, u odnosu na primjenu fiziološke otopine, u životno ugroženih bolesnika smanjuje smrtnost bilo kojeg uzroka, učestalost primjene dijalize ili trajne bubrežne disfunkcije.<sup>79</sup> U studiji CRISTAL, provedenoj u životno ugroženih bolesnika sa simptomima hipovolemijskog šoka, nije utvrđena razlika u 28-dnevnom mortalitetu ili potrebi za dijalizom kod primjene kristaloidnih ili koloidnih otopina, iako je 90-dnevni mortalitet bio niži u koloidnoj skupini.<sup>80</sup> Također, studija CHEST nije potvrdila razliku u 90-dnevnom mortalitetu između životno ugroženih bolesnika liječenih fiziološkom otopinom i 6% HES, ali je više bolesnika na terapiji HES zahtijevalo dijalizu.<sup>81</sup> Lewis i suradnici u sustavnom su pregledu revidirali 69 randomiziranih kontroliranih studija koje su uspoređivale primjenu koloidnih i kristaloidnih tekućina u bolesnika sa šokom te su utvrdili umjereno sigurne dokaze da nema razlike u mortalitetu nakon 90 dana kod primjene derivata škroba, albumina, svježe smrznute plazme (SSP) ili kristaloida.<sup>82</sup> Utvrđeno je da postoje umjereno sigurni dokazi da primjena derivata škroba povećava potrebu za transfuzijom krvi i nesigurni dokazi da primjena albumina, SSP-a i kristaloidnih tekućina povećava potrebu za primjenom transfuzije u bolesnika. Dodatno, nađeni su dokazi vrlo niskog stupnja sigurnosti da primjena derivata škroba uzrokuje alergijsku reakciju.<sup>83</sup>

### Utjecaj kristaloidnih tekućina na EG

Primjena velike količine fiziološke otopine može uzrokovati hipernatrijemiju, metaboličku acidozu i po-

remećaj renalne funkcije.<sup>73,76</sup> Semler i suradnici su pokazali da je primjena fiziološke otopine, u odnosu na primjenu kristaloida, u životno ugroženih bolesnika povezana s porastom akutne bubrežne ozljede i lošijom prognozom.<sup>79</sup> Druga studija u bolesnika koji nisu životno ugroženi našla je da je primjena fiziološke otopine povezana sa značajnom bubrežnom disfunkcijom unutar 30 dana, u usporedbi s kristaloidima.<sup>75</sup> Suprotno navedenim studijama, Alves i suradnici nisu utvrdili razliku između primjene fiziološke otopine ili kristaloidnih otopina u životno ugroženih bolesnika.<sup>66</sup> U svinja s hemoragijskim šokom, Cheung-Flynn i suradnici pokazali su da primjena fiziološke otopine doprinosi oštećenju EG-a u usporedbi s primjenom balansirane kristaloidne tekućine (*Plasma-Lyte*). Isti učinak potvrđen je *in vitro* na humanim endotelnim stanicama izloženim djelovanju TNF-a i inkubiranim s fiziološkom ili koloidnom otopinom.<sup>83</sup> Na ovčjem modelu endotoksemije Byrne i suradnici našli su da fiziološka otopina uzrokuje oštećenje EG-a.<sup>54</sup> Torres i suradnici su na modelu hemoragijskog šoka u štakora našli da je primjena fiziološke otopine, u odnosu na primjenu Ringerove otopine, 5% albumina i SSP, u značajnijoj korelaciji s oštećenjem EG-a. Dodatno, pokazano je da primjena balansiranih kristaloidnih otopina ima superioran učinak u odnosu na fiziološku otopinu u prevenciji oštećenja EG-a<sup>84</sup>, ali niti jedna ne uzrokuje regeneraciju i povećanje debljine EG-a, već obje otopine uzrokuju povećanu vaskularnu permeabilnost. Martin i suradnici predložili su da je oštećenje EG-a uzrokovano fiziološkom otopinom posljedica hipernatrijemije.<sup>85</sup> Za razliku od navedenih studija, Ergin i suradnici te Guerci i suradnici našli su da i balansirane kristaloidne otopine i fiziološka otopina uzrokuju oštećenje EG-a u studijama na životinjama.<sup>58,86</sup> Na modelu hemoragijskog šoka u psa, Smart i suradnici su utvrdili da primjena velikog volumena kristaloida uzrokuje porast osipanja EG-a i izraženiju upalnu reakciju nego ostale tekućine.<sup>26</sup> Trenutne smjernice preporučuju primjenu kristaloidnih otopina, uglavnom balansiranih kristaloida, kao terapiju prvog izbora u bolesnika sa sepsom te primjenu albumina u kombinaciji s kristaloidima u slučaju da je u bolesnika potrebna nadoknada velikog volumena kristaloidne tekućine.<sup>87</sup>

### Utjecaj koloidnih tekućina na endotelni glikokaliks

Smjernice ne preporučuju primjenu koloidnih otopina kao prvog izbora za nadoknadu tekućine zbog potencijalnih ozbiljnih komplikacija, posebno ne HES.<sup>87</sup> Studije ukazuju da primjena HES-a u početnoj nadoknadi tekućine može uzrokovati akutnu bubrežnu ozljedu<sup>88</sup> uslijed snižene glomerularne filtracije i upalnih promjena u intersticiju kao posljedice visokog onkotskog tlaka otopine HES<sup>89</sup>. Primjena HES-a povezuje se i s poremećajem koagulacije, dijelom zbog he-

modilucije, dijelom zbog utjecaja faktora VIII, faktora XIII i von Willebrandovog faktora.<sup>90</sup> Želatina može uzrokovati alergijske reakcije, dok se dekstran rijetko primjenjuje zbog mogućih komplikacija kao što su poremećaj koagulacije, akutna bubrežna ozljeda i alergija.<sup>91</sup> Usprkos potencijalnim ozbiljnim komplikacijama primjene koloidnih otopina, novije studije ukazuju na značajan zaštitni učinak koloidnih otopina na EG. Tako su Ergin i suradnici u studiji na modelu hemoragijskog šoka u štakora utvrdili da HES učinkovitije djeluje na očuvanje integriteta EG-a.<sup>58</sup> Studija Zhao i suradnika potvrdila je zaštitno djelovanje HES-a na EG koje se povezuje sa sniženim izražajem heparinaze, hijaluronidaze i neuraminidaze.<sup>92</sup> Smart i sur. pokazali su na psećem modelu hemoragijskog šoka da nadoknada tekućine primjenom HES-a, u usporedbi s primjenom SSP-a, značajno smanjuje koncentraciju hijaluronana u plazmi dvadeset minuta nakon primjene, ukazujući na zaštitni i obnavljajući učinak HES-a na EG, dok primjena 4% sukcinilirane želatine uzrokuje porast koncentracije hijaluronana u plazmi.<sup>59</sup> Li i suradnici su predložili zaštitno djelovanje primjene 6% HES-a i albumina na integritet EG-a u bolesnika pri operaciji mozga.<sup>93</sup> Kaneko i suradnici su utvrdili da primjena HES-a u bolesnika na abdominalnoj operaciji ne pogoršava oštećenje EG-a.<sup>94</sup> Studije koje istražuju učinak ostalih koloidnih otopina na EG-u su malo-brojne te jasan zaključak o potencijalnim učincima dekstrana i želatine na EG nije moguće iznijeti.<sup>59</sup>

### Utjecaj albumina na EG

Albumin u plazmi čini oko 50% ukupnih proteina te pokazuje brojne biološke funkcije. Predstavlja 66 kDa protein, visoko topljiv u vodi, s niskim intrinzičkim viskozitetom.<sup>95</sup> Normalna koncentracija albumina u serumu iznosi oko 40 g/L. Osim što sudjeluje u regulaciji osmotskog tlaka, zbog čega se često primjenjuje u liječenju životno ugroženih bolesnika sa svrhom plazma ekspandera, često se primjenjuje kod gubitka cirkulirajućeg volumena i tijekom nadoknade kod hipalbuminemije. Osim toga, albumini imaju ulogu u poboljšanju endotelne integriteta, modulaciji stvaranja NO, inhibiciji apoptoze endotelne stanice, stvaranju upalnih posrednika i regulaciji acido-bazne ravnoteže.<sup>96,97</sup>

Albumin smanjuje oštećenje EG-a tijekom hladne ishemije i reperfuzije smanjujući propusnost endotela, pospešujući izlazak tekućine u međustanični prostor i stvaranje edema.<sup>98</sup> Smatra se da albumin u interakciji s hijaluronom EG-a povećava integritet EG-a na takav način da inhibira cijepanje MMP-om i posljedično oštećenje EG-a.<sup>99</sup> Albumin inhibira apoptozu endotelne stanice putem fosfoinozitol-3-kinaze ovisnim putem, modulira oslobađanje arahidonske kiseline i sudjeluje u odstranjivanju ROS-a. Nadalje, potiskuje aktivnost angiotenzin-konvertirajućeg enzima, pove-

ćava koncentraciju Ang-1 i Ang-2 koji doprinose integritetu EG-a.<sup>95</sup> Albumin značajno doprinosi inhibiciji aktivacije nuklearnog čimbenika kB, ovisno o dozi, smanjujući lučenje protuupalnih posrednika te ograničava stvaranje ROS-a vežući se za slobodni bakar koji značajno pojačava njihovo stvaranje.<sup>100</sup> Usprkos brojnim istraživanjima, do sada nisu provedena kontrolirana randomizirana istraživanja koja bi pokazala značajnu prednost primjene otopine albumina nad ostalim intravenskim tekućinama u resuscitaciji životno ugroženih bolesnika. Istraživanje Frennete i suradnika pokazalo je da intravenska primjena albumina može dovesti do akutne bubrežne ozljede u kardiokirurških bolesnika<sup>101</sup>, dok je istraživanje Myburgh i suradnika pokazalo da mali volumeni otopine albumina mogu biti sigurni u liječenju bolesnika u jedinicama intenzivne medicine, osobito kardiokirurških bolesnika u kojih imaju pozitivan utjecaj na hemodinamsku stabilnost bolesnika i integritet EG-a.<sup>102</sup> ALBIOS, jedna od najvećih studija o utjecaju albumina na ishod liječenja u bolesnika sa sepsom i septičnim šokom, pokazala je nekoliko pozitivnih učinaka primjene albumina, ali ne i poboljšanje ishoda liječenja.<sup>103</sup>

### Mogućnosti očuvanja integriteta endotela i EG-a

Očuvanje integriteta endotela ključno je za održavanje vaskularnog integriteta i smanjenja rizika povezanih s endotelnom disfunkcijom.

Brojna istraživanja u ovom području ističu niz potencijalnih metodologija za očuvanje integriteta endotela kroz optimizaciju i terapijske intervencije, svaka dizajnirana ciljano za različite mehanizme endotelne disfunkcije. Ove metode su ključne ne samo za sprječavanje pojave bolesti, već i za zaustavljanje napredovanja postojećih vaskularnih oštećenja. Fokusiranjem na poboljšanje otpornosti endotelne stanice kroz unaprijedne terapijske pristupe i promjene u načinu života, postoji potencijal za značajno reduciranje kardiovaskularnih bolesti.<sup>104,105</sup>

Jedno značajno područje fokusa u trenutnim istraživanjima jest razumijevanje molekularnih i staničnih putova koji grade temelj zdravlja endotelne stanice. To uključuje regulaciju eNOS-a, koji je ključan za održavanje ravnoteže vaskularnog tonusa i protoka krvi.<sup>106</sup> Drugi ključan čimbenik jest kontrola oksidacijskog stresa, koji može dovesti do oštećenja endotela ako se ne kontrolira. U novije vrijeme identificiraju se novi terapijski ciljevi koji mogu dovesti do učinkovitijih tretmana za očuvanje integriteta endotela. Kako bi se očuvao integritet endotela i EG-a, važno je razumjeti mehanizme i dijagnosticirati njegovo oštećenje. Osobito je važno razviti dijagnostičke mjere koje mogu procijeniti endotelnu funkciju u stvarnom vremenu, kao što je videomikroskopija koja omogućuje vizuali-

zaciju mreže kapilara te mjerenje protoka krvi u njima i određivanje koncentracije biomarkera oštećenja EG-a. Takav dijagnostički napredak omogućuje rano otkrivanje endotelne disfunkcije, pružajući priliku za pravovremenu intervenciju koja bi mogla odgoditi ili spriječiti pojavu uznapredovale i teške vaskularne bolesti.

Uloga tekućina i albumina u očuvanju integriteta endotela ključna je u održavanju strukture i funkcije endotela.<sup>96</sup> Terapija tekućinama, posebno kod životno ugroženih bolesnika, od osobite je važnosti jer izravno utječe na ishod njihovog liječenja. Izbor tekućina za reanimaciju može značajno utjecati na integritet EG-a. Različite tekućine, poput albumina i SSP-a, pokazale su različite stupnjeve učinkovitosti na očuvanje EG-a.<sup>107</sup> Albumin je pokazao superiornije učinke u smanjenju vaskularne propusnosti i zaštiti EG-a u usporedbi s HES-om.<sup>108</sup> Ova zaštita EG-a vjerojatno proizlazi iz sposobnosti albumina da održava koloidni osmotski tlak, čime se sprječava curenje tekućine u tkiva i očuvanje strukturalnog integriteta EG-a. Za razliku od toga, sintetički koloidi mogu narušiti strukturu EG-a ili kroz izravnu interakciju ili mijenjanjem hemodinamskih parametara koji opterećuju endotel.<sup>53</sup>

Albumini ne samo da pomažu u održavanju koloidnog osmotskog tlaka plazme, već igraju ulogu i u modulaciji upalnog odgovora te održavanju acido-bazne ravnoteže.<sup>109,110</sup> Ova sposobnost obnove albumina djelomično se pripisuje njegovoj ulozi u regulaciji upalnog odgovora i vaskularne propusnosti.<sup>111</sup> Osim toga, učinkovitost albumina u obnovi EG-a dokazana je u različitim istraživanjima na životinjama. Na primjer, pokazalo se da albumin smanjuje plazmatske koncentracije sindekana-1, biomarkera degradacije EG-a, na početne razine i poboljšava vaskularnu propusnost.<sup>112</sup> To naglašava potencijal albumina ne samo u reanimaciji intravenskim tekućinama, već i u poboljšanju otpornosti endotelne barijere na tekuće izazove u životno ugroženih bolesnika.<sup>113</sup> Unatoč svojim povoljnim učincima na EG, primjena optimalnih volumena i doza otopina albumina još uvijek se treba istražiti.

### Zaključak

Intravenske tekućine primjenjuju se dulje od stoljeća kao jedan od najčešćih medicinskih postupaka. Međutim, primjena intravenskih tekućina može značajno utjecati na integritet, strukturu i funkciju endotela i EG-a te može imati osobito snažan utjecaj na endotelnu disfunkciju u životno ugroženih bolesnika. Odgovarajuća primjena intravenskih tekućina igra ključnu ulogu u smanjivanju endotelne disfunkcije, koja je često uključena u patogenezu različitih komplikacija kod životno ugroženih bolesnika. Intravenskim tekućinama može se i poboljšati funkcija endotela, uslijed održavanja optimalnih hemodinamskih parametara,

što se može pripisati obnavljanju mikrocirkulacijske perfuzije, potencijalno posredovano poboljšanom dostavom kisika stanicama i tkivima te smanjenim lučenjem upalnih posrednika. Stoga je izrazito važno poznavanje kompleksnosti intravenske terapije tekućinama s obzirom na to da neodgovarajuća primjena intravenskih tekućina može doprinijeti nepovoljnom ishodu kod životno ugroženih bolesnika. Prilagođen i individualiziran pristup rehidraciji, vođen neprekidnim praćenjem hemodinamike uz osobit fokus na osobitosti svakog bolesnika, ključan je u optimizaciji funkcije endotela te u konačnici poboljšanju ishoda intenzivnog liječenja. Potrebna su daljnja znanstvena i klinička istraživanja kako bi se razjasnile optimalne strategije primjene intravenskih tekućina koje ne potiču endotelnu disfunkciju, uz minimiziranje rizika povezanih s preopterećenjem ili deplecijom tekućine. Razumijevanje složenih interakcija između intravenske terapije tekućinom i funkcije endotela doprinijet će učinkovitom liječenju životno ugroženih bolesnika te naposljetku boljem ishodu liječenja.

### INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: BČC, VS, LB

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: –

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: LC, AK, BČC, TB, DK, VS, LB

KRITIČKA REVIZIJA: VS

### LITERATURA

1. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG i sur. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):64.
2. Malbrain MLNG, Martin G, Ostermann M. Everything you need to know about deresuscitation. *Intensive Care Med*. 2022; 48(12):1781–6.
3. Malbrain ML, Van Regenmortel N, Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management. *Anaesthesiology Intensive Ther*. 2015;47:1–5.
4. Wang G, Zhang H, Liu D, Wang X; Chinese Critical Ultrasound Study Group. Resuscitation fluids as drugs: targeting the endothelial glycocalyx. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(2):137–44.
5. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4411.
6. Garland CJ, Hiley CR, Dora KA. EDHF: Spreading the influence of the endothelium. *Br J Pharmacol*. 2011;164:839–52.



7. Ushiyama A, Kataoka H, Iijima, T. Glycocalyx and its involvement in clinical pathophysiology. *J Intens Care*. 2016;4:59.
8. Couchman JR. Transmembrane signaling proteoglycans. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2010;26:89–114.
9. Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *J Cell Mol Med*. 2017;21:1457–62.
10. Gopal S. Syndecans in Inflammation at a Glance. *Front Immunol*. 2020;11:227.
11. Gaudette S, Hughes D, Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2020;30(2):117–34.
12. Moore KH, Murphy HA, George EM. The glycocalyx: a central regulator of vascular function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;320(4):R508–R518.
13. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, Ghiarone T, Aroor A, Manrique-Acevedo C i sur. Endothelial Glycocalyx. *Compr Physiol*. 2022;12:3781–811.
14. Villalba N, Baby S, Yuan SY. The Endothelial Glycocalyx as a Double-Edged Sword in Microvascular Homeostasis and Pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:711003.
15. Dragovich MA, Chester D, Fu BM, Wu C, Xu Y, Goligorsky MS i sur. Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;311: C846–C853.
16. Oh JK, Yegin Y, Yang F, Zhang M, Li J, Huang S i sur. The influence of surface chemistry on the kinetics and thermodynamics of bacterial adhesion. *Sci Rep*. 2018;8:17247.
17. Michen B, Graule T. Isoelectric points of viruses. *J Appl Microbiol*. 2010;109:388–97.
18. Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H285–H289.
19. van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H2848–H2856.
20. Crockett ES. Endothelial glycocalyx and the revised Starling principle. *PVRI Chronicle*. 2014;1:41–6.
21. Astapenko D, Benes J, Pouska J, Lehmann C, Islam S, Cerny V. Endothelial glycocalyx in acute care surgery – what anaesthesiologists need to know for clinical practice. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):238.
22. Patterson EK, Cepinskas G, Fraser DD. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:898592.
23. Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. *Ann Biomed Eng*. 2012;40:840–8.
24. Chappell D, Brettner F, Doerfler N, Jacob M, Rehm M, Bruegger D i sur. Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischaemia/reperfusion: an animal study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:474–81.
25. Dogné S, Flamion B. Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease: Focus on Hyaluronan Shedding. *Am J Pathol*. 2020;190(4):768–80.
26. Smart L, Hughes D. The Effects of Resuscitative Fluid Therapy on the Endothelial Surface Layer. *Front Vet Sci*. 2021;8:661660.
27. Cusack R, Leone M, Rodriguez AH, Martin-Loeches I. Endothelial Damage and the Microcirculation in Critical Illness. *Biomedicines*. 2022;10(12):3150.
28. Lenart M, Rutkowska-Zapala M, Baj-Krzyworzecka M, Szatanek R, Weglarczyk K, Smallic T i sur. Hyaluronan carried by tumor-derived microvesicles induces IL-10 production in classical (CD14+CD16-) monocytes via PI3K/Akt/mTOR-dependent signalling pathway. *Immunobiology*. 2017;222:1–10.
29. Kolářová H, Ambrůzová B, Svihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:694312.
30. van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(8):1382–402.
31. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L i sur. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med*. 2012;18(8):1217–23.
32. Ramnath R, Foster RR, Qiu Y, Cope G, Butler MJ, Salmon AH i sur. Matrix metalloproteinase 9-mediated shedding of syndecan 4 in response to tumor necrosis factor  $\alpha$ : a contributor to endothelial cell glycocalyx dysfunction. *FASEB J*. 2014;28(11):4686–99.
33. Wautier JL, Wautier MP. Vascular Permeability in Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3645.
34. Hellenthal KEM, Brabenec L, Wagner NM. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells*. 2022;11(12):1935.
35. Goligorsky MS, Sun D. Glycocalyx in Endotoxemia and Sepsis. *Am J Pathol*. 2020;190(4):791–8.
36. Milam KE, Parikh SM. The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation. *Tissue Barriers*. 2015;3:e757508.
37. Raia L, Zafrani L. Endothelial activation and microcirculatory disorders in sepsis. *Front Med*. 2022;3:907992.
38. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5):471.
39. Murdashvili N, Tyagi R, Lominadze D. A dual-tracer method for differentiating transendothelial transport from paracellular leakage in vivo and in vitro. *Front Physiol*. 2012;3:166.
40. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87:198–210.
41. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):283–94.
42. Delgadillo LF, Marsh GA, Waugh RE. Endothelial glycocalyx layer properties and its ability to limit leukocyte adhesion. *Biophys J*. 2020;118:1564–75.
43. Ott I, Miyagi Y, Miyazaki K, Heeb MJ, Mueller BM, Rao LVM i sur. Reversible regulation of tissue factor-induced coagulation by glycosyl phosphatidylinositol-anchored tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:874–82.
44. Olson ST, Richard B, Izaguirre G, Schedin-Weiss S, Gettins PGW. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases. A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. *Biochimie*. 2010;92:1587–96.
45. Jin J, Fang F, Gao W, Chen H, Wen J, Wen X i sur. The Structure and Function of the Glycocalyx and Its Connection With Blood-Brain Barrier. *Front Cell. Neurosci*. 2021;15:739699.



46. *van der Poll T.* Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Crit Care.* 2008;12:S3.
47. *Ostrowski SR, Berg RMG, Windeløv NA, Meyer MAS, Plovsing RR, Moller K i sur.* Coagulopathy, catecholamines, and biomarkers of endothelial damage in experimental human endotoxemia and in patients with severe sepsis: a prospective study. *J Crit Care.* 2013;28(5):586–96.
48. *Ostrowski SR, Johansson PI.* Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(1):60–6.
49. *Aird WC.* The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood.* 2003;101(10):3765–77.
50. *Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain ML.* Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(4):390–5.
51. *Moritz ML, Ayus JC.* Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1350–60.
52. *Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO i sur.* Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2483–95.
53. *Cooper ES, Silverstein DC.* Fluid therapy and the microcirculation in health and critical illness. *Front Vet Sci.* 2021;8:625708.
54. *Byrne L, Obonyo NG, Diab SD, Dunster KR, Passmore MR, Boon AC i sur.* Unintended consequences: fluid resuscitation worsens shock in an ovine model of endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(8):1043–54.
55. *Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ i sur.* Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(5):361–80.
56. *Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F i sur.* Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care.* 2019;23(1):259.
57. *Torres Filho IP, Torres LN, Salgado C, Dubick MA.* Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(11):H1468–H1478.
58. *Ergin B, Guerci P, Uz Z, Westphal M, Ince Y, Hilty M i sur.* Hemodilution causes glycocalyx shedding without affecting vascular endothelial barrier permeability in rats. *J Clin Transl Res.* 2020;5(5):243–52.
59. *Smart L, Boyd CJ, Claus MA, Bosio E, Hosgood G, Raisis A.* Large volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation.* 2018;41(4):1515–23.
60. *Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogesser M i sur.* Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(6):1111–21.
61. *Sukudom S, Smart L, Macdonald S.* Association between intravenous fluid administration and endothelial glycocalyx shedding in humans: a systematic review. *Intens Care Med Exp.* 2024;12(1):16.
62. *Saoraya J, Wongsamita L, Srisawat N, Musikatavorn K.* The effects of a limited infusion rate of fluid in the early resuscitation of sepsis on glycocalyx shedding measured by plasma syndecan-1: a randomized controlled trial. *J Intens Care.* 2021;9:1.
63. *Beiseigel M, Simon BT, Michalak C, Stickney MJ, Jeffery U.* Effect of peri-operative crystalloid fluid rate on circulating hyaluronan in healthy dogs: a pilot study. *Vet J.* 2021;267:105578.
64. *Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI.* The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care.* 2019;23:16.
65. *Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC i sur.* Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically ill patients: the BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:830–8.
66. *Alves JAM, Magalhães MR, Zampieri FG, Veiga VC, Maia IS, Cavalcanti AB.* Physiological and clinical effects of different infusion rates of intravenous fluids for volume expansion: A scoping review. *J Crit Care.* 2023;76:154295.
67. *Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I.* Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005;103:25–32.
68. *Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ordning H, Lindorff-Larsen K i sur.* Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238:641–8.
69. *Finfer S, Myburgh J, Bellomo R.* Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:541–57.
70. *Martin GS, Bassett P.* Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019;50:144–54.
71. *Reddy S, Weinberg L, Young P.* Crystalloid fluid therapy. *Crit Care.* 2016;20:59.
72. *Winters ME, Sherwin R, Vilke GM, Wardi G.* What is the preferred resuscitation fluid for patients with severe sepsis and septic shock? *J Emerg Med.* 2017;53:928–39.
73. *Montomoli J, Donati A, Ince C.* Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? *Nephron.* 2019;143:170–3.
74. *Mitra S, Khandelwal P.* Are all colloids the same? How to select the right colloid. *Indian J Anaesth.* 2009;53:592–607.
75. *Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Rice TW.* Balanced crystalloids versus saline in non-critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:819–26.
76. *Wang P, Huang Y, Li J, Cao D, Chen B, Chen Z i sur.* Balanced crystalloid solutions versus normal saline in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(11):2829–44.
77. *Hammond DA, Lam SW, Rech MA, Smith MN, Westrick J, Trivedi AP i sur.* Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;54(1):5–13.
78. *Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C i sur.* Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(16):1701–10.
79. *Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW i sur.* Balanced crystalloids versus saline in critically ill adult. *N Engl J Med.* 2018;378:829–39.

80. Annane D, Shidasp S, Jaber S. Effects of fluid resuscitation with colloids versus crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock. *JAMA*. 2013; 310:1809–17.
81. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D *i sur*. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901–11.
82. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF *i sur*. Colloids or crystalloids for fluid replacement in critically ill people. *Cochrane Systematic Review*. 2018.
83. Cheung-Flynn J, Alvis BD, Hocking KM, Guth CM, Luo W, McCallister R *i sur*. Normal saline solutions cause endothelial dysfunction through loss of membrane integrity, ATP release, and inflammatory responses mediated by P2X7R/p38 MAPK/MK2 signaling pathways. *PLoS One*. 2019;14:e0220893.
84. Torres LN, Chung KK, Salgado CL, Dubick MA, Torres Filho IP. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care*. 2017;21:160.
85. Martin JV, Liberati DM, Diebel LN. Excess sodium is deleterious on endothelial and glycocalyx barrier function: a microfluidic study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85:128–34.
86. Guerci P, Ergin B, Uz Z, Ince Y, Westphal M, Heger M *i sur*. Glycocalyx degradation is independent of vascular barrier permeability permeability increase in nontraumatic hemorrhagic shock in rats. *Anesth Analg*. 2019;129:598–607.
87. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R *i sur*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
88. Unal MN, Reinhart K. Understanding the Harms of HES: a review of the evidence to date. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019;47:81–91.
89. Matsunaga W, Sanui M, Sasabuchi Y, Kobayashi Y, Kitajima A, Yanase F *i sur*. Large volume infusions of hydroxyethyl starch during cardiothoracic surgery may be associated with post-operative kidney injury: propensity-matched analysis. *Perioper Med (Lond)*. 2019;8:13.
90. Ziebart A, Ruemmler R, Mollmann C, Kamuf J, Garcia-Bardon A, Thal SC *i sur*. Fluid resuscitation-related coagulation impairment in a porcine hemorrhagic shock model. *Peer J*. 2020;8:e8399.
91. Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:428–36.
92. Zhao H, Zhu Y, Zhang J, Wu Y, Xiang X, Zhang Z *i sur*. The beneficial effect of HES on vascular permeability and its relationship with endothelial glycocalyx and intercellular junction after hemorrhagic shock. *Front Pharmacol*. 2020;11:597.
93. Li X, Sun S, Wu G, Che X, Zhang J. Effect of hydroxyethyl starch loading on glycocalyx shedding and cerebral metabolism during surgery. *J Surg Res*. 2020;246:274–83.
94. Kaneko T, Tataru T, Hirose M. Effects of anaesthesia-induced hypotension and phenylephrine on plasma volume expansion by hydroxyethyl starch: a randomised controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64:620–7.
95. Bihari S, Bannard-Smith J, Bellomo R. Albumin as a drug: its biological effects beyond volume expansion. *Crit Care Resusc*. 2020;22(3):257–65.
96. Aldecoa C, Llaur JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):85.
97. Dull RO, Hahn RG. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. *Crit Care*. 2022;26(1):273.
98. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(3):389–402.
99. Adamson RH, Clark JF, Radeva M, Kheiriloomoo A, Ferrara KW, Curry FE. Albumin modulates S1P delivery from red blood cells in perfused microvessels: mechanism of the protein effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(7): H11011–7.
100. Plantier JL, Duret V, Devos V, Urbain R, Jorieux S. Comparison of antioxidant properties of different therapeutic albumin preparations. *Biologicals*. 2016;44(4):226–33.
101. Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, Charbonneau A, Nguyen LT, Rioux JP *i sur*. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):602.
102. Myburgh JA. The evidence for small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin in critical illness. *Crit Care*. 2008;12:143.
103. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M *i sur*. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412–21.
104. Gao Y, Galis ZS. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):179–85.
105. Milusev A, Rieben R, Sorvillo N. The Endothelial Glycocalyx: A Possible Therapeutic Target in Cardiovascular Disorders. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:897087.
106. Tran N, Garcia T, Aniq M, Ali S, Ally A, Nauli SM. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res*. 2022;15(2):153–77.
107. Milford EM, Reade MC. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. *Crit Care*. 2019;23(1):77.
108. Vlasov H, Juvonen T, Hiippala S, Suojaranta R, Peltonen M, Schramko A *i sur*. Effect and safety of 4% albumin in the treatment of cardiac surgery patients: study protocol for the randomized, double-blind, clinical ALBICS (ALBumIn In Cardiac Surgery) trial. *Trials*. 2020;21(1):235.
109. Matsumoto T, Yoshida K, Shinohara T, Miyoshi E, Ueno T. Development of new colloid osmotic pressure measurement method using ultrafiltration membrane during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2023;55(4):167–74.
110. Giosa L, Zadek F. Much ado about albumin: solving the controversy around its buffering properties. *J Appl Physiol* (1985). 2023;135(5):1182.
111. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. 2022 Dec 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
112. Saravi B, Goebel U, Hassenzahl LO, Jung C, David S, Feldheiser A *i sur*. Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: a current overview. *Intens Care Med* Exp. 2023;11(1):96.
113. Nan Z, Soh S, Shim JK, Kim HB, Yang YS, Kwak YL *i sur*. Effect of 5% albumin on endothelial glycocalyx degradation during off-pump coronary artery bypass. *Can J Anaesth*. 2024;71(2):244–53.