



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија,  
анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар**

**ВЕСНА ДУРНЕВ**

**ЕВАЛУАЦИЈА НА ЕФЕКТ НА ХИПЕРТОНИЧЕН НАТРИУМ ХЛОРИД ВРЗ  
МОЗОЧНА ОКСИГЕНАЦИЈА И ВРЗ МОЗОЧНА РЕЛАКСАЦИЈА  
ПРИ КРАНИОТОМИИ**

**Докторска дисертација**

**Скопје, 2017 година**

**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија,**  
**анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар**

**ВЕСНА ДУРНЕВ**

**ЕВАЛУАЦИЈА НА ЕФЕКТ НА ХИПЕРТОНИЧЕН НАТРИУМ ХЛОРИД ВРЗ**  
**МОЗОЧНА ОКСИГЕНАЦИЈА И ВРЗ МОЗОЧНА РЕЛАКСАЦИЈА**  
**ПРИ КРАНИОТОМИИ**

**Докторска дисертација**

**Ментор**

**Проф. д-р МАРИЈА ШОЉАКОВА**

## КОМИСИЈА ЗА ОДБРАНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

**Ментор: Проф. д-р Марија Шољакова**  
Редовен професор на Медицинскиот факултет – Скопје,  
Катедра за анестезија, реанимација и интензивно лекување

### Членови на Комисијата:

**Проф. д-р Мирјана Шошолчева**  
**Претседател на комисија**  
Редовен професор на Медицинскиот факултет – Скопје,  
Катедра за Анестезија, Реанимација и Интензивно лекување

**Проф. д-р Марија Шољакова - ментор**  
Редовен професор на Медицинскиот факултет – Скопје,  
Катедра за Анестезија, Реанимација и Интензивно лекување

**Проф. д-р Спасе Јовковски – член на комисија**  
Редовен професор на Медицинскиот факултет – Скопје,  
Катедра за Неврохирургија

**Проф. д-р Зорка Николова Тодорова – член на комисија**  
Редовен професор на Медицинскиот факултет – Скопје,  
Катедра за Анестезија, Реанимација и Интензивно лекување

**Проф. д-р Андреја Арсовски – член на комисија**  
Редовен професор на УГД – Штип,  
Факултет за медицински науки во Штип

Јавната одбрана на докторската дисертација, согласно правилата пропишани од Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, е закажана за 14.12 2017 година во 13 часот.

*Посветено на мојата фамилија со голема љубов*

## БЛАГОДАРНОСТ

*На крај од работата на мојата студија, би сакала најнапред да изразам искрена благодарност на мојата почитувана менторка,*

*Проф. д-р Марија Шољакова, која со својата подршка и поттик најнапред ме вовеле во тајните на интензивното лекување на неврохируршките пациенти и со своето залагање ми помогна да ја завршам изработката на оваа докторска дисертација.*

*Искрено им благодарам на почитуваните членови на рецензентската комисија за стручните совети и корисните сугестии во изработката на овој труд.*

*Голема благодарност им должам на сите мои пациенти, коишто учествуваа во изработката на овој труд и без чие учество тој немаше да биде реализиран.*

*Посебна благодарност должам на целиот персонал од Клиниката за Неврохирургија и секако на моите најблиски соработници од Клиниката за Анестезија, Реанимација и Интензивно Лекување за несебичната помош и соработка при изведувањето на конкретните мерења.*

*Најголемо благодарам на мојот сопруг Бојан и ќерка ми Ања, кои имаа разбирање и бесконечно трпение за моите обврски и времето за реализација на овој труд.*

## СОДРЖИНА

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ .....	9
АПСТРАКТ.....	10
ABSTRACT.....	12
1 ВОВЕД.....	14
1.1 ФИЗИОЛОГИЈА НА МОЗОЧНА ХОМЕОСТАЗА.....	15
1.1.1 Интракранијален притисок и церебрален перфузионен притисок .....	17
1.1.2 Мозочен крвен проток .....	18
1.1.3 Регулација на мозочен крвен проток.....	20
1.2 ПАТОГЕНЕЗА НА МОЗОЧЕН ЕДЕМ.....	24
1.3 ФИЗИОЛОГИЈА НА ОСМОТЕРАПИЈА.....	26
1.3.1 Осмотски агенси.....	27
1.3.2 Манитол наспрема ХТН .....	32
1.4 МОНИТОРИНГ НА МОЗОЧНА ОКСИГЕНАЦИЈА.....	34
1.4.1 Венска кислородна сатурација.....	34
1.4.2 Мозочна кислородна ткивна тензија .....	34
1.4.3 Церебрална микродијализа.....	35
1.4.4 Електрофизиолошки мониторинг .....	35
1.4.5 Биспектрален индекс.....	36
1.4.6 Транскранијален доплер .....	36
1.4.7 Метод на спектроскопија со зраци близу до инфрацрвените .....	37
2 МОТИВ.....	40
3 ЦЕЛИ.....	41
3.1 ПРИМАРНИ ЦЕЛИ.....	41
3.2 СЕКУНДАРНИ ЦЕЛИ.....	41
4 МЕТОДОЛОГИЈА НА СТУДИЈАТА.....	42

4.1	ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА.....	42
4.2	ИСТРАЖУВАЧКИ МАТЕРИЈАЛ (ИЗБОР НА ПАЦИЕНТИ) .....	42
4.2.1	Критериуми за вклучување во студијата .....	43
4.2.2	Критериуми за невклучување во студијата .....	43
4.3	ПРОТОКОЛ НА СТУДИЈАТА .....	44
4.3.1	Предоперативна подготовка.....	44
4.3.2	Оперативен ден.....	45
4.4	СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ .....	49
5	РЕЗУЛТАТИ .....	50
5.1	ДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ.....	50
5.2	ЕЛЕКТРОЛИТЕН СТАТУС.....	52
5.3	ДРУГИ ФАКТОРИ.....	54
5.4	РЕГИОНАЛНА МОЗОЧНА ОКСИГЕНАЦИЈА .....	59
5.5	МОЗОЧНА РЕЛАКСАЦИЈА.....	61
5.6	БИСПЕКТРАЛЕН ИНДЕКС .....	62
5.7	ХЕМОДИНАМСКИ ПАРАМЕТРИ.....	62
5.8	ГАСНИ АНАЛИЗИ .....	64
5.9	ПРОМЕНИ ВО ХТН ГРУПАТА .....	71
5.9.1	Електролитен статус .....	71
5.9.2	Други фактори .....	75
5.9.3	Регионална мозочна оксигенација во ХТН групата .....	78
5.9.4	Биспектрален индекс.....	81
5.9.5	Хемодинамски параметри .....	82
5.10	КОРЕЛАЦИИ .....	85
5.10.1	Корелации $RSO_2$ со BIS, MAP и $P_aCO_2$ .....	85
6	ДИСКУСИЈА .....	100

6.1	Демографски карактеристики .....	101
6.2	Влијание на ХТН и манитол врз регионалната мозочната оксигенација.....	102
6.2.1	Корелација $rSO_2$ – MAP .....	106
6.2.2	Корелација $rSO_2$ – PaCO <sub>2</sub> .....	108
6.2.3	Корелација $rSO_2$ – BIS индекс.....	108
6.3	Влијание на ХТН и манитол врз мозочната релаксација.....	111
6.4	Влијание на ХТН и манитол врз диурезата и внесот на течности.....	114
6.5	Влијание на ХТН и манитол врз електролитниот статус .....	116
6.6	Влијание на ХТН и манитол врз други параметри.....	117
7	ЗАКЛУЧОК.....	122
8	КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА .....	123



## **ЛИСТА НА КРАТЕНКИ**

- ICP** – Интракранијален притисок
- CSF** – Цереброспинална течност
- CBV** – Церебрален крвен волумен
- CPP** – Церебрален перфузионен притисок
- MAP** – Среден артериски притисок
- MCVP** – Среден церебрален венски притисок
- CBF** – Церебрален крвен проток
- CMRO<sub>2</sub>** – Церебрална метаболна рата за кислород
- DO<sub>2</sub>** – Испорака на кислород
- PaCO<sub>2</sub>** – Парцијален притисок на јаглерод диоксид
- PaO<sub>2</sub>** – Парцијален притисок на кислород
- ATP** – Аденозин трифосфат
- BBB** – Крвно-мозочна бариера
- PbtO<sub>2</sub>** – Мозочна кислородна ткивна тензија
- SjvO<sub>2</sub>** – Венска кислородна сатурација
- AjvO<sub>2</sub>** – Кислородна артериовенска разлика
- CaO<sub>2</sub>** – Артериска кислородна концентрација
- CvO<sub>2</sub>** – Венска кислородна концентрација
- TCD** – Транскранијален доплер
- CMD** – Церебрална микродијализа
- NIRS** – Спектроскопија со зраци близу до инфрацрвените
- INVOS** – In vivo спектроскопија
- rSO<sub>2</sub>** – Регионална мозочна сатурација со кислород
- DeoxyHb** – Деоксигениран хемоглобин
- OxyHb** – Оксигениран хемоглобин
- GCS** – Глазгов кома скор
- XTH** – Хипертоничен натриум хлорид
- OAC** – Осмотски активна супстанција
- BIS** – Биспектрален индекс
- CRP** – Ц-реактивен протеин

## АПСТРАКТ

**Вовед:** Пациентите кои се подложуваат на елективна краниотомија бараат примена на осмотерапија, сè со цел да се постигне мозочна релаксација. Осмотерапевтско средство кое има најдолга историја за таа намена е манитолот, но осмотерапевтско средство кое сè повеќе буди интерес во клиничката практика е хипертоничниот натриум хлорид.

**Цел на студијата:** Интраоперативно да се спореди мозочната оксигенација и мозочната релаксација при примена на хипертоничен натриум хлорид и манитол, да се одреди корелацијата со БИС вредноста и да се види ефектот врз хемодинамските параметри, диурезата, осмоларноста и електролитниот статус.

**Дизајн на студијата:** Студијата се изведуваше како проспективна рандомизирана отворена интервенциска клиничка студија, еднострано слепа.

**Методи:** Во истражувањето беа испитани 87 пациенти со дијагностицирана супратенторијална патолошка лезија. Беа поделени во две групи во зависност од тоа дали ќе добијат изоосмоларни дози на 3 % хипертоничен натриум хлорид (ХТН група) или 20 % манитол (М група) во доза од 3 ml/kg ТТ. Предоперативно и на денот на самата операција се испитуваа серумските вредности на лактати, уреа, Ц-реактивен протеин, гликоза, електролити и серумска осмоларност.

Интраоперативно се следеше неинвазивно регионалната мозочна оксигенација со методата на NIRS, длабочината на анестезијата со одредување на BIS и инвазивно мерење на MAP. Се следеа параметрите во неколку временски интервали: непосредно пред воведот во анестезија, пред давање на осмотски активната супстанција и 30 минути, 120 минути и 6 часа по давање на осмотски активната супстанција.

**Резултати:** Студијата покажа хомогена дистрибуција по пол и возраст. Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во квалитетот на мозочната релаксација ( $p = 0.61$ ). По 30 минути од давање на средството, во групата манитол, средниот артериски притисок во просек изнесуваше  $68.2 \pm 5.9$ , а во групата ХТН беше повисок и изнесуваше  $72.79 \pm 5.2$ . Разликата меѓу двете групи од 4.59, статистички се потврди како сигнификантна ( $p = 0.0002$ ). Просечните вредности на серумскиот натриум и осмоларноста беа статистички несигнификантно различни меѓу пациентите од групата манитол и од групата ХТН. Значајно повисока диуреза беше измерена кај пациентите третирани со манитол. Разликата во просечната вредност на диурезата, меѓу двете групи статистички се потврди како сигнификантна по 30 минути, 2 часа и 6 часа ( $p = 0.014$ ;  $p = 0.000086$ ;  $p < 0.0001$ ). Повисоки вредности на CRP во серум, беа измерени во групата третирана со манитол. На последната контролна точка, 6 часа по давање на средството, повисоките серумски вредности статистички се потврдија како сигнификантни ( $p = 0.000022$ ). Резултатите од регионалната мозочна оксигенација, 30 минути по давање на средството, во двете групи испитаници имаа сигнификантно различна мозочна оксигенација во левата

хемисфера ( $p = 0.037$ ), со значајно повисоки вредности во групата третирана со ХТН споредено со групата третирана со манитол.

**Заклучок:** При елективни неврохируршки супракранијални краниотомии, 3 % хипертоничен натриум хлорид во споредба со 20 % манитол доведува до подобра регионална мозочна оксигенација и кортикална перфузија, постабилна хемодинамика, без ефект на диурезата и без појава на хиповолемија и притоа доведува до еднакво добра мозочна релаксација како манитолот.

**Клучни зборови:** Хипертоничен натриум хлорид, мозочна релаксација, NIRS, мозочна оксигенација, BIS.

## ABSTRACT

**Introduction:** In patients scheduled for elective craniotomy osmotherapy is regularly administered for obtaining cerebral relaxation. Osmotherapeutic agents with the longest history is mannitol, but for this clinical indication, hypertonic saline arouses increased interest, having in mind his potentials for other clinical benefit beside brain relaxation.

**Aim of the study:** Our intention is to compare the effect on cerebral relaxation and regional cerebral oxygenation between hypertonic saline and mannitol, to determine the correlation with BIS value and to evaluate the effect on hemodynamic parameters, diuresis, osmolarity and electrolytes values during neurosurgical procedures.

**Study design:** Study was performed as prospective, randomized interventional clinical study, one side blinded.

**Methods:** We investigate 87 patients with diagnosed supratentorial pathologic lesion. They were divided in two groups related to type of agents administered: isoosmolar doses of 3ml/kg 3% hypertonic saline (HTN group) and 3ml/kg 20% mannitol (M group). Serum values of lactate, urea, C-reactive protein (CRP), glucose, electrolytes were investigated preoperatively and on the day of surgery. Several parameters with noninvasive methods were followed intraoperatively: regional cerebral oxygenation with Near Infra-red Spectroscopy (NIRS), anesthesia depth with Bispectral Index (BIS) и Mean Arterial Pressure (MAP). Parameters were followed in several time intervals: TB - before anesthesia induction, T0 - 5min before administering osmotic active substance (OAS), T1 – 30 min. after, T2 – 60 min. after and T2 – 120 min. after administering osmotic active substance (OAS).

**Results:** The study shows homogenous sex and age distribution. Statistic analysis shows non significant difference in quality of brain relaxation ( $p=0.61$ ). After 30 min. of administering OAS, MAP in Mannitol group, on an average amounts  $68.2\pm 5.9$ , and in HTN group it was higher and amounts  $72.79\pm 5.2$ . The difference of 4.59 between two groups statistically was confirmed as significant ( $p=0.0002$ ). The difference in average values of serum sodium and osmolarity in patients between Mannitol and HTN group were statistically non significant. Higher diuresis was measured in patients in Mannitol group comparing to HTN group and difference was statistically significant after 30min, 60 min. and 120 min. after administering OAS ( $p=0.014$ ,  $p=0.000086$ ,  $p<0.0001$ ). Higher values of

CRP in serum were measured in Mannitol group. On last time interval, 120 min. after OAS (T2), these higher values were statistically confirmed as significant ( $p=0.000022$ ). Results of regional cerebral oxygenation ( $rSO_2$ ) 30 min. after OAS showed that two groups of patients had significantly different cerebral oxygenation in left hemisphere ( $p=0.037$ ), with much higher significant values in HTN group comparing to Mannitol group.

**Conclusion:** During the elective supratentorial craniotomies, 3% hypertonic saline comparing to mannitol demonstrates better regional cerebral oxygenation and cortical perfusion, more stable hemodynamics without effect upon diuresis and without hypovolemia and at the same time achieved equally adequate brain relaxation as mannitol.

Keywords: Hypertonic saline, brain relaxation, NIRS, cerebral oxygenation, BIS

## 1 ВОВЕД

Пациентите кои се подложуваат на елективна краниотомија бараат примена на осмотерапија, сè со цел да се постигне мозочна релаксација, односно редукција на мозочниот едем. Мозочната релаксација е неопходна во анестезијата за интракранијална хирургија и е невропротективна мерка, затоа што ја намалува хируршката компресија, локалната хипоерфузија, церебралната исхемија и губитокот на крв.<sup>1</sup>

Примената на осмотерапијата интраоперативно се реализира пред отворање на дурата, а претставува и базичен третман на мозочен едем, без разлика на неговата етиологија. Осмотерапевтско средство кое има најдолга историја за таа намена е манитолот, кој го манифестира својот ефект на два начини: моментален ефект со пораст на волуменот на плазмата, при што се намалува вискозноста на крвта и се подобрува микроваскуларниот проток и оксигенацијата, и малку одложен ефект што се должи на самото осмотско делување. Манитолот до неодамна се сметаше за златен стандард во превенцијата и третманот на мозочен едем.

Осмотерепевтско средство кое сè повеќе буди интерес во клиничката практика е хипертоничниот натриум хлорид (ХТН), иако идејата за негова примена како осмотски агенс е уште од далечната 1919 г. кога двајца научници забележале дека интравенска инјекција на 30 % солен раствор кај анестезирани кучиња води до намалување на големината на мозокот за 3 до 4 mm.<sup>2</sup> Дури во 1980 г. и годините потоа, корисноста од примената на ХТН се покажала при ресусцитација кај траума пациенти, како во истражувања на животни така и во истражувања на луѓе. За првпат Todd et al. во 1985 г. во нивната студија го покажуваат дејството и врз мозокот.

Денес постојат сè поголем број на студии кои го истражуваат ХТН и притоа се откриваат нови механизми за негово осмотско делување, но исто така му се припишуваат и други корисни ефекти, како што се вазорегулаторните и имуномодулаторните. Сè уште не постои доказ од класа I за супериорност на кое било осмотерапевтско средство, односно одговорот на прашањето дали да се избере манитол или ХТН, сè уште е предмет на дебати и научни истражувања.

## 1.1 ФИЗИОЛОГИЈА НА МОЗОЧНА ХОМЕОСТАЗА

Краниумот претставува една затворена ригидна коскена шуплина со фиксиран волумен.<sup>3</sup> Мозокот и сите придружни структури формираат три компартмански системи во кој влегуваат мозочното ткиво, крвта во мозокот и цереброспиналниот ликвор. Сите тие имаат една заедничка карактеристика, а тоа е својството да не се компресибилни и сите заедно продуцираат притисок во ригидниот череп т.н. интракранијален притисок (Intracranial pressure – ICP) кој е со вредности од 5 до 12 mm Hg. Волуменот и притисокот на сите компартмани, нормално, се во состојба на рамнотежа.

$$V_{\text{интракранијален}} = V_{\text{крв}} + V_{\text{ликвор}} + V_{\text{мозочно ткиво}}$$

Зголемување на кој било од овие мозочни компартмани ќе доведе до зголемување на мозочниот волумен.<sup>4, 5</sup>

Причините за зголемен волумен може да бидат:

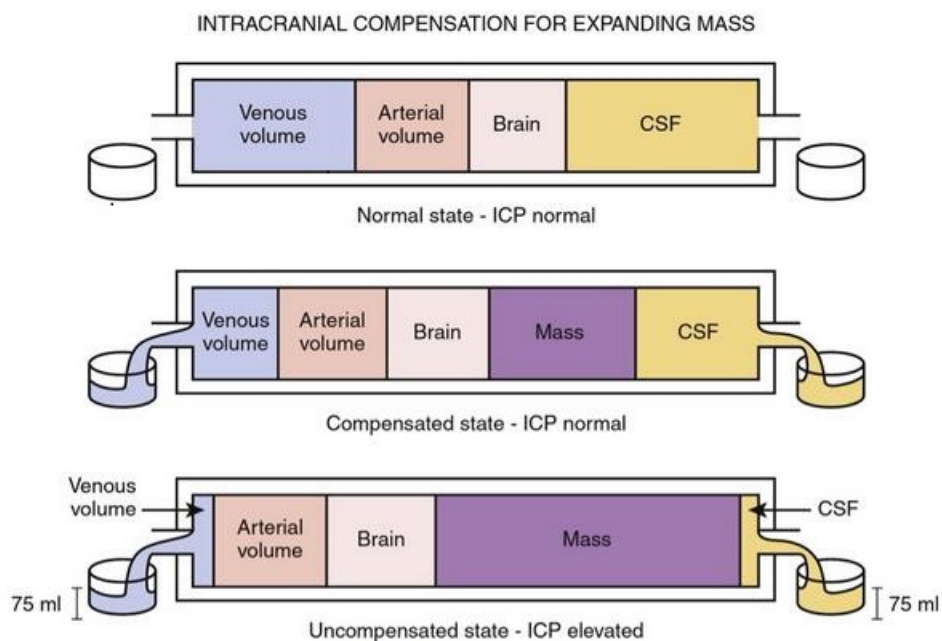
- Интракранијални: присуство на исхемична и/или хеморагична зона во мозокот, траума, мозочен тумор, мозочен едем и присуство на зголемена количина на цереброспинална течност (Cerebrospinal fluid – CSF) и појава на хидроцефалус.
- Екстракранијални: хипооксија, хиперкапнеја, хиперпирексија, грчеви и делување на некои лекови со нивните метаболити.<sup>6</sup>

Нарушувањата во хомеостазата на мозочниот волумен последователно доведуваат до рапидно покачување на притисокот во фиксираниот краниум, а зголемениот интракранијален притисок, пак од своја страна предизвикува нарушување во церебралната перфузија, оксигенација и директен притисок на ткивото со можна хернијација.

Односот помеѓу ICP, волуменот на ликворот, крвта и мозочното ткиво е опишан со Монро-Келиевата доктрина или хипотеза од 1783 г. и 1829 г. следствено.

Според нивната хипотеза:

- Краниумот е ригидна структура со фиксиран волумен.
- Трите компартмани: 80 % мозок, 10 % крв и 10 % ликвор се во меѓусебен баланс.
- Ако дојде до зголемување на еден од компартманите, компензациски тоа мора да биде проследено со редукција на друг компартман/и за да се избегне порастот на ICP. Компензациските природни механизми кои го превенираат покачувањето на ICP се: поместување на ликворот од краниумот во спиналниот простор, зголемена апсорпција на ликвори, намалување на церебралниот крвен волумен (Cerebral blood volume – CBV).



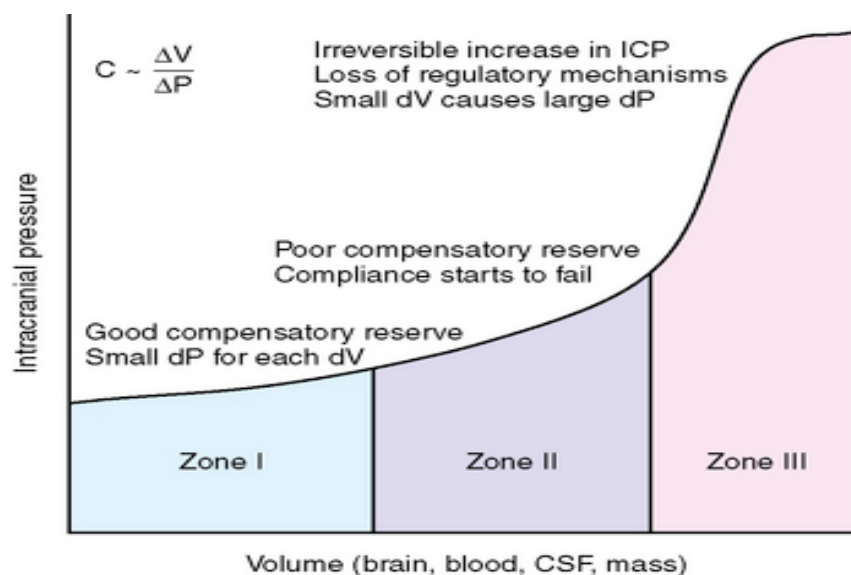
**Слика бр. 1 Монро-Келиевата доктрина/хипотеза**

Извор: N. S Williams et al. Bailey and Love's Short practice of Surgery, 26<sup>th</sup> Edition. CRC Press, 2013

- Мозочното тиво е компартман кој е најмалку компресибилен
- Иницијално, зголемувањето на волуменот во мозокот е проследено со никакво или мало зголемување на ICP, сè до една компензациска точка по која доаѓа до негово драстично зголемување и при најмало



понатамошно зголемување на притисокот. Ова е прикажано на слика бр. 2.



**Слика бр. 2 Крива на зависност во мозокот притисок – волумен**

Извор: N. S Williams et al. Bailey and Love's Short practice of Surgery, 26<sup>th</sup> Edition. CRC Press, 2013

Сите овие сосотојби неповолно делуваат на резултатот кај пациентите и може директно витално да ги загрозат.<sup>7</sup>

### 1.1.1 Интракранијален притисок и церебрален перфузионен притисок

Интракранијалниот притисок ако се зголеми над критичната точка може да ја намали мозочната перфузија и да доведе до намалување на церебралниот перфузионен притисок (Cerebral perfusion pressure – CPP). Тој претставува притисочен градиент помеѓу притисокот во артериите и вените т.е. неговата вредност е разлика помеѓу средниот артериски притисок (Mean arterial pressure – MAP) и средниот церебрален венски притисок (Mean cerebral venous pressure – MCVP). Последниот е тешко да се измери, па неговатата вредност се поистоветува со измерениот интракранијален притисок (ICP).

$$CPP = MAP - MCVP \implies CPP = MAP - ICP$$

Вредноста на CPP е околу 60 – 80 mm Hg и секоја промена на MAP и/или ICP ќе го афектира CPP во сите случаи кога авторегулацијата е нарушена или пак MAP е надвор од границите на 60 – 160 mm Hg. Низок MAP со висок ICP е катастрофална состојба која сигурно доведува до мозочна исхемија. Висок CPP вообичаено е резултат на висок MAP и влијанието на ICP е мал освен во услови кога имаме екстремно зголемен интракранијален притисок.

### 1.1.2 Мозочен крвен проток

Крвниот проток (Cerebral Blood Flow – CBF) е зависен од неколку фактори кои, главно, се делат на фактори кои:

- влијаат на церебралниот перфузионен притисок
- влијаат на радиусот на церебралните крвни садови

Односот помеѓу нив се опишува со Хаген-Пуасоновата (Hagen-Poiseuille) равенка, која го опишува ламинарниот проток на некомп्रेसибилна вискозна течност низ цилиндрична цевка со константен дијаметар. Иако крвта не ги исполнува сите овие критериуми, таа има тенденција да тече ламинарно на ниво на капиларите.

#### Хаген-Пуасонова равенка

$$CBF = \frac{\Delta P \pi R^4}{8 \eta l}$$

$\Delta P$  = церебрален перфузионен притисок

$R$  = радиус на крвните садови

$\eta$  = вискозност на крвта

$l$  = должина на крвниот сад

$\pi$  = константа 3,14.

Од самата равенка се гледа дека протокот на крв во мозокот зависи правопрпорционално од CPP и радиусот на крвните садови, а обратнопрпорционално од должината на крвниот сад и од вискозноста на крвта.

Основни факти кои важат за церебралниот крвен проток (CBF) се:

- Тежината на мозокот кај возрасен е 1400 g или 2 % од севкупната телесна тежина.
- CBF изнесува просечно  $50 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \text{ мин}^{-1}$  (распон од  $20 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \text{ мин}^{-1}$  во белата маса до  $70 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \text{ мин}^{-1}$  во сивата маса) што претставува приближно 750 ml крв или 15 % од минутниот волумен на срцето. Најголем дел пристига од предниот (каротиден) слив (670 ml), додека задниот (вертебробазиларен) прима само 80 ml крв/мин.<sup>8</sup>
- Ова се рефлектира на високата кислородна потрошувачка на мозокот од  $3.3 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \text{ мин}^{-1}$  ( $50 \text{ ml} \cdot \text{мин}^{-1}$  вкупно) што претставува 20 % од вкупната кислородна потрошувачка. Ова е познато и како церебрална метаболна рата за кислород (Cerebral Metabolic Rate for Oxygen – CMRO<sub>2</sub>). Таа е повисока во сивата супстанција и главно е паралелна со електричната активност.<sup>9</sup>

Испораката на кислород во мозокот (Delivery of Oxygen – DO<sub>2</sub>) е производ од крвниот проток во мозокот и концентрацијата на кислород во артериската крв.

$$DO_2 = CBF \times CaO_2$$

Потрошувачката на кислород во мозокот, пак зависи правопрпорционално од крвниот проток и разликата на содржината на кислород помеѓу артериската и венската крв.

$$CMRO_2 = CBF \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Разликата на содржината на кислород помеѓу артериската и венската крв во југуларните вени се изразува како A<sub>jv</sub>DO<sub>2</sub> или ако се замени во равенката за кислородна потрошувачка:

$$CMRO_2 = CBF \times A_{jv}DO_2$$

$$A_{jv}DO_2 = CMRO_2 / CBF$$

Во услови кога потрошувачката на кислород во мозокот е константна, тогаш промените во A<sub>jv</sub>DO<sub>2</sub> означуваат промени во мозочниот крвен проток (CBF) и таа зависност е обратнопропорционална.<sup>10</sup>

Доколку се зголеми потрошувачката на кислород, а крвниот проток не се зголеми, мозокот компензира со зголемена екстракција на кислород од крвта што резултира со намалување на содржината на кислород во венската крв ( $\downarrow CjvO_2$ ).<sup>11</sup>

Во оваа ситуација на зголемена потрошувачка доколку дојде до намалување на крвниот проток, доаѓа момент кога мозокот повеќе не може да компензира со зголемена екстракција на кислород и започнува анаеробен метаболизам со зголемена продукција на лактати.<sup>10, 11</sup>

### **1.1.3 Регулација на мозочен крвен проток**

Регулацијата на CBF, главно, се одвива со промена на калибарот односно радиусот на артериските крвни садови (од кој зависеше правопрпорционално според Хаген-Пуасоновата равенка) со помош на следниве четири фактори:

- Мозочен метаболизам
- Ниво на концентрација во артериската крв на јаглероден диоксид ( $PaCO_2$ ) и кислород ( $PaO_2$ )
- Принципот на авторегулација – миогена компонента
- Неврохуморални фактори.

#### **1.1.3.1 Мозочен метаболизам**

Промените на CBF и метаболизмот имаат тенденција да се следат еден со друг, односно ако има побарување за метаболни супстрати доаѓа до зголемување на CBF и обратно. Се мисли дека ова се контролира со неколку вазоактивни медијатори како хидроген јоните, калиум, аденозин, гликолитички медијатори, фосфолипидни метаболити и азотен оксид.

### 1.1.3.2 Ниво на концентрација на јаглероден диоксид ( $\text{PaCO}_2$ ) и на кислород ( $\text{PaO}_2$ ) во артериска крв

Хипервентилацијата води до хипокапнеа ( $\downarrow\text{PaCO}_2$ ) која предизвикува вазоконстрикција на мозочните крвни садови и последователно доведува до намален CBF, намален мозочен крвен волумен (CBV) и намален ICP. Ако многу се намали  $\text{PaCO}_2$ , може да настане таква редукција на CBF што доведува до исхемија. И хиповентилација со хиперкапнеа ( $\uparrow\text{PaCO}_2$ ) не е посакувана, затоа што доведува до вазодилатација на крвните садови, зголемен CBF, зголемен CBV и покачување на ICP.

При нормотензија, односот помеѓу парцијалниот притисок на јаглеродниот диоксид ( $\text{PaCO}_2$ ) и CBF е линеарен, па така при  $\text{PaCO}_2$  од 10.6 kPa (80 mm Hg) имајќи предвид дека 1 kPa = 7.5 mm Hg) крвниот проток се зголемува двојно. Понатамошно покачување на крвниот проток не е можно по оваа точка кога артериолите се максимално дилатирани.

При  $\text{PaCO}_2$  од 2.7 kPa (20 mm Hg), протокот е преполовен и не оди подолу, бидејќи артериолите се максимално стеснети. Овие ефекти се овозможени со систем на медијатори, при што иницијалниот стимулус е промена во pH и крајниот ефект е намален или зголемен интрацелуларен калциум. Умерена хипотензија го нарушува овој одговор на промените на  $\text{PaCO}_2$ , а тешка хипотензија и го анулира. Овој одговор на крвните садови на  $\text{PaCO}_2$  се користи во справување со пациенти со покачен интракранијален притисок. Најдобро е вредноста на  $\text{PaCO}_2$  да се одржува на приближно ниски, но нормални вредности (35 mm Hg). Оваа реактивност на крвните садови може да биде изгубена во деловите каде што има патолошки промени во мозокот, па нарушената вазореактивност на  $\text{PaCO}_2$  е асоцирана со неповолен резултат кај пациентот.

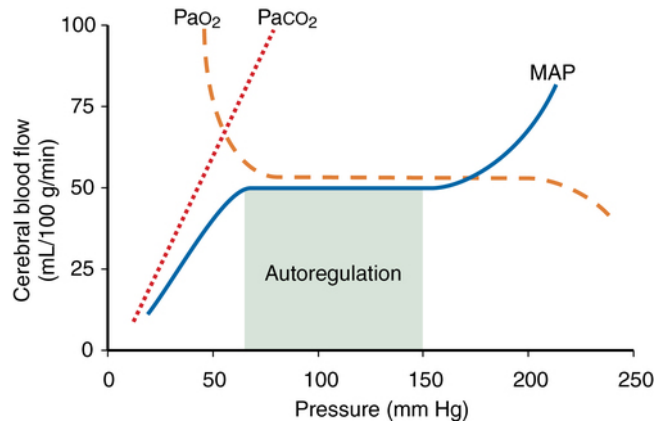
$\text{PaO}_2$  има мал ефект на радиусот на крвните садови во мозокот. Но, ако  $\text{PaO}_2$  падне под критичните 6.7 kPa (50 mm Hg), тоа директно делува на мазната мускулатура на крвните садови, го намалува повторното земање на калциумот што доведува до вазодилатација, се покачува CBF што води до зголемен CBV. Хипооксијата делува директно и на мозочното ткиво и предизвикува ослободување на аденозин и простааноиди кои предизвикуваат вазодилатација.

### 1.1.3.3 Авторегулација

Во нормални услови во мозокот промената на MAP и CPP во одредени граници не влијае на мозочниот крвен проток (CBF). Ова се постигнува со таканаречениот процес на авторегулација кој претставува и еден заштитен механизам на мозокот, како орган кој е многу чувствителен на недостигот на крвен проток и за кратко време настанува исхемија. Оваа вунерабилност на мозокот е поради тоа што невроните продуцираат енергија (АТР), главно, преку оксидативен метаболизам на гликоза и кетонски тела со многу лимитиран капацитет за анеробен метаболизам.

Енергетски зависните процеси без кислород запираат, што води до иреверзибилно клеточно оштетување, ако брзо не се воспостави соодветен церебрален крвен проток (3 до 8 минути во најголем број од ситуациите). Затоа се наметнува и како неопходно одржувањето на постојано соодветно количество на CBF, а со тоа и константен дотур на кислород и супстрати и отстранување на водата како продукт при метаболните процеси.

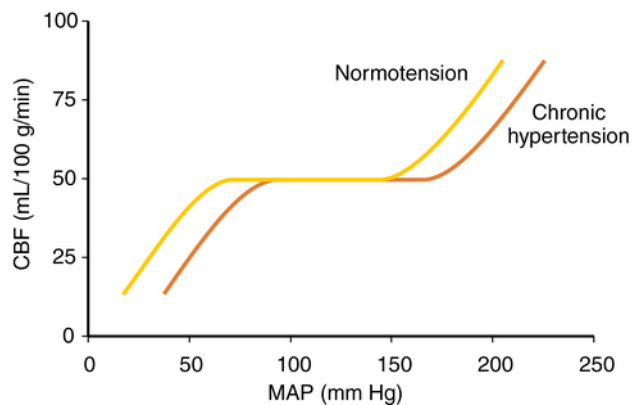
Церебралната авторегулација може да се дефинира и како одржување на константен CBF и покрај промените на CPP (слика бр. 3). Кај возрасни во нормални ситуации кога ICP е во нормални граници (5 – 12 mm Hg), вредноста на церебралниот перфузионен притисок CPP е зависен само од средниот артериски притисок MAP. Притоа вредностите на CPP и MAP се слични. Нормално функционирање на авторегулацијата имаме кога MAP се движи во границите од 60 до 160 mm Hg, при што церебралниот крвен проток CBF останува константен. Не се знае точно, но се смета дека авторегулацијата има миоген механизам, при што, кога има системска хипотензија со низок MAP води до намален CPP кој резултира со намален тонус во сидот на крвниот сад, кој дополнително се релаксира, па вазодилатацијата води до покачен CBF. И обратно при покачен MAP, односно покачен CPP се зголемува тонусот во сидот на крвните садови, па настанува дополнителна вазоконстрикција и се намалува CBF.



**Слика бр. 3** Крива на зависност на CBF од MAP, PaO<sub>2</sub> и PaCO<sub>2</sub>

Ако дојде до големо покачување на ICP, тогаш CPP сè повеќе се разликува од MAP и мора да се земе предвид.

При хронична хипертензија (слика бр. 4) кривата на авторегулацијата се поместува надесно. Со други зборови нормалните граници на MAP во кои CBF останува константен, како резултат на авторегулацијата се со повисоки вредности. Овие граници можат да се вратат во нормала кај пациенти кои се на долготрајна антихипертензивна терапија.



**Слика бр. 4** Крива на зависност CBF од MAP при хронична хипертензија

Притисочната авторегулација може да се наруши во многу патолошки сосотојби, како при мозочни тумори, субарахноидна хеморагија, инсулт или мозочна траума. При оваа состојба CBF станува притисочно зависен и мали промени на MAP

доведуваат до промени на CBF. Постојат и други фактори кои влијаат на церебралната авторегулација. На пример хипо и хиперкапнеа силно влијаат преку промена на церебралната васкуларна резистенција. Хиперкапнеата може особено да ја наруши авторегулацијата со предизвикување на церебрална вазодилатација. Хемодилуција со анемија може да предизвика намалување на васкуларниот тонус, резултирајќи со нарушена авторегулација.

#### **1.1.3.4 Неврохуморални и други фактори**

Кај мозочната циркулација има релативен недостиг на хуморална и автономна контрола на васкуларниот тонус. Главно дејство на симпатикусот е вазоконстрикција при хипертензија, а на парасимпатикусот е вазодилатација при хипотензија.

Вискозноста на крвта е директно зависна од хематокритот. Ако вискозноста падне делува обратнопропорционално, па CBF се зголемува (Хаген-Пуасонова равенка). Но, истовремено настанува и нарушување на капацитетот на крвта како кислороден носач. Оптимален хематокрит, кога се смета дека има баланс помеѓу протокот и капацитетот е околу 30 %.

## **1.2 ПАТОГЕНЕЗА НА МОЗОЧЕН ЕДЕМ**

Двата компартмани во мозокот на кои можеме да делуваме за релативно кратко време, сè со цел намалување на интракранијалниот притисок се волуменот на церебралната крв и присуството на вода во клетките и надвор од нив.

За време на неврохируршките процедури една од критичните компоненти на анестезијата е мозочната релаксација и превенција на мозочен едем и зголемен интракранијален притисок.<sup>12, 13</sup>

Мозочната релаксација е есенцијална интраоперативна процедура и се смета како невропротективна мерка со цел да се намали хируршката компресија, локалната хипоерфузија, церебралната исхемија и загубата на крв.<sup>14, 15</sup> И покрај фактот што при отворање на краниумот, поточно дурата, имаме состојба на интракранијален притисок еднаков на нула, мозочното ткиво може да биде едематозно од различна



причина и со различен степен.<sup>16</sup> Ваквата состојба на мозочен едем (или незадоволителна мозочна релаксација) и зголемен интракранијален притисок е клиничка ситуација кај некои пациенти кои се подложуваат на краниотомија. Оваа состојба квалитативно ќе го намали работното поле на хирургот, ќе ја отежни оперативната процедура и ќе создаде услови за хипоперфузија, дополнителна исхемија, трансдурална хернијација и полош резултат.<sup>17</sup>

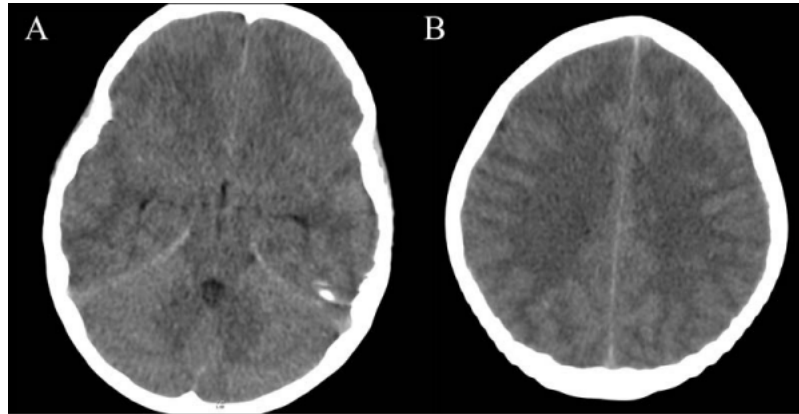
Мозочниот едем е резултат на појава на зголемена содржина на течност во мозокот. Главно, тој се класифицира: на вазоген, цитотоксичен интерстицијален (јонски). Иако оваа поделба е повеќе историска и не е оптимална, овие термини остануваат корисни за диференцирање на одделните фази во создавањето на мозочен едем (фаза на цитотоксичен едем, фаза на јонски и крајната фаза на вазоген едем).<sup>18</sup>

Цитотоксичниот едем се јавува во првите часови по мозочна лезија и се јавува како резултат на нарушена перфузија, намален довод на кислород и гликоза, а со тоа и намалено ниво на АТР, резултирајќи со митохондријална дисфункција и оксидативен стрес.<sup>19</sup> Овие случувања предизвикуваат нарушувања на интра-екстрацелуларниот јонски баланс, при што настанува инфлукс на натриум ( $\text{Na}^+$ ) и вода од екстрацелуларниот компартман во клетките и доаѓа до нивно бубрење. Вообичаено се гледа при мозочен инфаркт, хипооксична глобална лезија и хепатална инсуфициенција.<sup>20, 21</sup>

Следува втората фаза во која поради намалување на екстрацелуларниот натриум доаѓа до компензаторно излегување на натриум и вода од интраваскуларниот простор во церебралниот паренхим и настанува екстрацелуларна акумулација на течност, позната како фаза на јонски или интерстицијален едем. Ова настанува и без настанато оштетување на крвно-мозочната бариера.<sup>22, 23</sup>

Вазогениот едем пак се карактеризира со екстравазација и екстрацелуларна акумулација на течност во церебралниот паренхим настанат првенствено поради дисрупција на крвно-мозочната бариера (Blood Brain Barrier – BBB)<sup>24</sup>. Тој настанува како последна фаза и се развива за два до три дена од мозочната лезија од различна етиологија. По мозочна лезија, привремената исхемија со реперфузија преку митохондријална дисфункција предизвикува инфламација, оксидативен стрес, ексцитотоксичност. Се јавува миграција на леукоцити<sup>25</sup> и активација на глиални клетки како микроглија и астроцити.<sup>26</sup> Овие клетки започнуваат екцесивно да отпуштаат васкуларни пермеабилни фактори, цитокини и хемокини, водејќи до

хиперпермеабилност на крвно-мозочната бариера.<sup>27, 28</sup> Бидејќи оваа состојба на нарушена функција на крвно-мозочната бариера е реверзибилна состојба, таа се надминува со лекови и вообичаено се гледа кај церебралните тумори, хеморагии и во секундарната фаза на исхемија.<sup>29, 30</sup>



А – цитотоксичен едем      В – вазоген едем

Слика бр. 5 КТ наод за мозочен едем

Која и да е причината за појава на мозочен едем и покачен ИСР потребна е брза реакција во насока на подобрување на церебралната перфузија и редуцирање на локалната компресија на мозочното ткиво<sup>31</sup>. Се користат серија на мерки, но највообичаен пристап ги вклучува техниките како што се седација, хипервентилација, хипотермија и хиперосмоларна терапија која е од наш интерес во ова истражување.

### 1.3 ФИЗИОЛОГИЈА НА ОСМОТЕРАПИЈА

Со децении осмотерапијата е базична терапија за т.н. менаџирање на мозочниот едем без разлика на етиологијата. Уште во 1919 г., Вид и Мек Кибен (Weed and Mc Kibben) први го опишуваат ефектот на осмотерапијата за намалување на мозочниот едем и ИСР кај лабораториски животни.<sup>32</sup> Клиничарите брзо ја примениле методата и биле тестирани различни материи како гликоза, магнезиум, уреа, глицерол и други. Во 1960 г. за првпат е воведен манитолот<sup>33</sup> како осмотски агенс кој станува златен стандард сè до воведување на хипертоничен

натриум, како осмотерапија кој внесува и нов пристап во третманот на едемот и покачениот СВФ.<sup>34</sup>

Делувањето на осмотските агенси ја покачува серумската осмолалност. Осмолалноста е примарната предвидлива детерминанта на движење на водата преку интактната крвно-мозочна бариера. Ако ја покачиме серумската осмолалност, нормалниот мозок ќе се намали на сметка на намалување на водата, а со тоа ќе се намали мозочниот волумен и последователно ќе се намали и интракранијалниот притисок.<sup>35, 36, 37</sup> Механизмот на дејството на хиперосмоларната терапија за редукција на ICP е во способноста за придвижување на водата од интерстицијалниот и интрацелуларниот простор во интраваскуларниот простор, воспоставувајќи осмотски градиент преку интактната крвно-мозочна бариера.

Нето инфлуксот на вода преку BBB е опишан со добро познатиот Франк-Старлингвиот закон каде што капиларниот хидростатски притисок и капиларниот осмотски притисок делуваат во различни правци преку капиларниот сид. Силите на хидростатскиот притисок имаат тенденција да ја придвижат течноста надвор од капиларите, додека осмотскиот (во многу мала мера и онкотскиот) притисок настојува, пак, да ја врати течноста назад во капиларното корито. Тоницитетот или осмотската ефективност на растворот зависи од два фактори: од создадениот осмотски градиент и од осмотскиот рефлексивен коефициент на мембраната за тој раствор.<sup>38, 39</sup> Фамилија на аквапорински рецептори се смета дека е одговорна за хидрауличната спроводливост на водата низ крвно-мозочната бариера.<sup>40</sup> Транспортот на водата преку овие рецептори зависи од осмотскиот градиент создаден на мембраната, а големината на тој транспорт, пак е детерминирана со промените во пермеабилноста на овие аквапорински рецептори.<sup>41</sup> Клинички студии покажуваат дека осмотски градиент од само 10 mOsmol/kg е доволен за т.н. дехидрирање на мозокот и редукција на ICP.

### **1.3.1 Осмотски агенси**

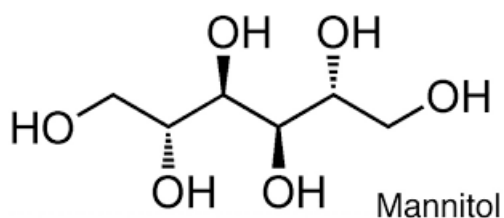
Најчесто употребуван хиперосмоларен агенс во клиничката практика е манитолот и во релативно поново време хипертоничниот натриум хлорид<sup>42, 43, 44, 45,</sup>  
<sup>46</sup>. Техниката на т.н. администрирање на осмотерапија интраоперативно, пред

отворање на дурата е една од интервенциите кои се користат за постигнување на задоволителна мозочна релаксација при елективната неврохирургија.

Но дејството на осмотските агенси не е лимитирано само на регулација на интрацеребралната вода туку и на делување и на други параметри кои се важни за поволниот резултат, како влијанието врз хемодинамиката, оксигенацијата, електролитниот дисбаланс, имуноцелуларниот и невропротективен ефект.

### 1.3.1.1 Манитол

Манитолот претставува традиционално хиперосмоларно средство. По хемиски состав претставува бел кристален шеќерен алкохол.



Манитолот се филтрира во гломерулите, делува осмотско диуретски, речиси не се метаболизира, не се реасорбира во нефронот и се екскретира непроменет. Неговото полувреме на живот во плазмата е 2.2 – 2.4 часа.<sup>47</sup> Почеток на дејството е за 15 – 20 минути, а максималниот ефект настанува по 30 минути и трае од 90 минути до 6 часа, во зависност од етиологијата. Неговото делување врз хемодинамиката е трифазно. На почетокот влијае на реолошките карактеристики на крвта, намалувајќи ја вискозноста на крвта, намалувајќи го хематокритот и покачувајќи го церебралниот крвен проток (CBF). Ова води до втората фаза кога настанува рефлексна вазоконстрикција на артериолите во мозокот во регионите каде што авторегулацијата е зачувана, што води до редуција на мозочниот крвен волумен и интракранијален притисок.<sup>48, 49</sup> Исто така тој го редуцира интракранијалниот притисок директно во мозокот со зголемување на осмотскиот градиент преку крвно-мозочната бариера која има низок коефициент на пермеабилност за манитол со вредност 0.9<sup>50</sup> при што ја влече водата во интраваскуларното корито. Интактна ВВВ е предуслов за правилно делување на

манитолот. Во сите случаи кога имаме нарушена ВВВ мозочниот едем може да се влоши со воведување на манитолот и оваа состојба е позната и како повратен (rebound) феномен на манитолот<sup>51</sup>. Во третата фаза од делувањето на манитолот доаѓа до хиповолемија, поради изразениот диуретски ефект на манитолот, која пак води кон хипотензија и хемодинамска нестабилност, можна исхемија и појава на веќе споменатиот повратен феномен на покачен ИСР, поради рефлексна вазодилатација на мозочните артериоли.<sup>52</sup> Дозата се движи од 0.25 g/kg ТТ до 1.4 g/kg ТТ, а се дава за период од 15 – 20 минути.

Најважни несакани ефекти од давањето на манитол, како што споменавме претходно е т.н. повратен феномен на покачен ИСР, кој најверојатно се должи и на присутно нарушување на крвно-мозочната бариера и излегување на манитолот надвор од васкуларното корито и негово таложење во мозочното ткиво. Како осмотска супстанција, тој ја повлекува водата повторно во мозочното ткиво и води до покачен волумен на еден од компартманите во мозокот. Сето ова води до покачен ИСР.

Вториот најважен несакан ефект е појава на акутна бубрежна инсуфициенција (АБИ) особено со високи дози на манитол над 200 g дневно, но кај пациенти со нарушена бубрежна функција и помали дневни дози на манитол може да доведат до АБИ<sup>53, 54</sup>.

Други несакани ефекти од давањето манитол е иницијална хипонатремија со последователна хипернатремија, хипохлоремија, хиперкалемија, метаболна ацидоза, иницијално волуменско оптоварување со можност за конгестивна срцева слабост и белодробен едем.<sup>55, 56</sup>

### **1.3.1.2 Хипертоничен натриум хлорид**

Хипертоничниот натриум хлорид е осмотски активно средство кое со право добива сè поголем интерес, особено за примена во намалувањето на церебралниот едем и намалување на ИСР<sup>57, 58</sup>. За првпат ефектот на мозокот бил манифестиран во 1985 г. во студијата на Todd. Тој предизвикал изоволемична хемодилуција за еден час, употребувајќи хипертоничен натриум лактат со содржина на Na 252 mEq/l и 480 mOsm/l, осмолалност кај зајаци подложени на анестезија и вентилација и притоа

немало никакви мозочни лезии кај животните. Тие забележале намалување на ИСР и на вкупното количество вода во мозокот, подобрувајќи го СBF<sup>59, 60</sup>. Тој покажува такви карактеристики кои се над очекуваните за едно осмотерапевтско средство. Тој делува на вазорегулаторното, имуномодулаторното и неврохемиското окружување на мозокот и крвно-мозочната бариера на начин кој може да биде од голема корист за различни типови на мозочна повреда<sup>61, 62</sup>. Како дополнување е и откритието дека хипертоничниот раствор има системски ефект на намалување на серумското ниво на аргинин вазопресин, што од своја страна, пак делува на намалување на развојот на церебралниот едем во втората критична фаза на создавање на интерстицијален или јонски едем<sup>63</sup>. Хемодинамскиот ефект на ХТН наспроти манитолот, е што го одржува и го подобрува MAP со мал волумен, го покачува и кардијалниот аутпут, делувајќи позитивно инотропно.

Имуномодулаторниот ефект се манифестира со инхибирање на неутрофилната активација, со промена во продукцијата на цитокини, односно намалување на секрецијата на тумор некротичкиот фактор (ТНФ), а покачување на антиинфламаторните цитокини како интерлеукин 1 и 10.

Неврохемискиот ефект на ХТН се одразува преку редукција на акумулирање на екстрацелуларните аминокиселини (глутамат), а со тоа ја превенира глутаминската токсичност и невронското оштетување.

Вазорегулаторниот ефект се манифестира со релаксација на мазната васкулатура на крвните садови, но и со осмотско делување, при што го намалува едемот на ендотелните клетки на крвните садови, го покачува нивниот дијаметар и следствено доведува до зголемување на церебралниот крвен проток. Истовремено еритроцитите стануваат помали, со што се олеснува и протокот.

Последниве години ХТН во различни концентрации (3 % – 23.4 %) сè почесто се користи во третирањето на покачен ИСР, но независно од концентрацијата, побитно е калкулирањето на вкупниот осмотскиот внес. Има препораки од некои автори ако се дава во концентрација поголема од 2 % да се аплицира преку централната вена за да се избегне ризикот од појава на тромбофлебитис и тромбоза на префирна вена. Податоците пак од други студии покажуваат дека и со употреба на високи концентрации на ХТН, аплицирани како болус доза преку цефалична вена не доведуваат до оштетување на вената.<sup>64</sup> Во 1991 г. Манингас, покажал дека нема никакви компликации при болус апликација кај 48 пациенти со пенетрирачка траума

во предхоспиталното згрижување на истите.<sup>65</sup> Се смета дека цел е осмолалност 320 – 330 mOsm/l (макс. 360 mosm/l) и серумска концентрација на натриум 145 – 155 mEqv/l (макс. 160 mEqv/l). Може да се даде и во форма на континуирана инфузија и сè уште не е решено кој начин е подобар. Нема фармакокинетски податоци за ХТН, но се смета дека дејството му започнува за 15 минути.<sup>66</sup>

Механизмот на делување е на тој начин што со осмотски градиент ја внесува водата од ткивата во интраваскуларниот простор, ја намалува продукцијата на церебро-спиналниот ликвор, ја подобрува интракранијалната комплијанса, има слаб диуретски ефект, а во исто време има предност поради зголемување на интраваскуларниот волумен, го покачува средниот артериски притисок (МАР) и кардијален аутпут. ХТН ја релаксира артериоларната мазна мускулатура и во комбинација со истовремена редукција на едемот на еритроцитите и ендотелните клетки, го подобрува церебралниот проток во микроциркулацијата. Исто така предизвикува зголемување на интраваскуларниот волумен, при што потенцијално го покачува и СРР.

Што се однесува до несаканите ефекти, во 2002 г. Schimetta et al. публикуваат 9-годишен преглед за сигурноста и несаканите ефекти при користење на ХТН во кој е утврден низок потенцијал за компликации при клиничка апликација на ХТН. Најчеста компликација е хиперхлоремична ацидоза, аритмија, хемолиза, акутен белодробен едем и понтина миелолиза. Последнава компликација како најопасна се утврдила дека настанала само при агресивно „менаџирање“ на хипонатриемија кај потхранети пациенти, алкохоличари и синдром на несоодветна секреција на антидиуретски хормон.

Повратниот феномен кој погоре е опишен, при терапија со манитол, може да настане со ист механизам и при третман со ХТН. Но појавата е далеку помала, должејќи се на разликата во вредноста на рефлексивниот коефициент на крвно-мозочната бариера за овие два агенси. Рефлексивниот коефициент претставува способност на КМБ да е пропустлива за одредена супстанција и неговата вредност е од 0 до 1 при што 0 = макс. пропустлив, а 1 = непропустлив. Коефициентот на манитолот е 0.9, а тој на ХТН е 1. Најдобриот осмотски агенс е тој со коефициент 1 што оди во прилог на ХТН<sup>67</sup>. Сè повеќе студии покажуваат дека ХТН е тој што треба да биде златен стандард во терапија на покачен ИСР.<sup>68, 69, 70, 71, 72</sup> Повеќето студии ја демонстрираат ефикасноста на ХТН во третманот на церебралниот едем кај

пациенти со трауматска мозочна повреда и интрацеребрална хеморагија.<sup>73, 74, 75, 76</sup> Исто така постојат и наоди за ефикасност на ХТН во редукција на ICP во случаи кога манитолот нема ефект, како и наоди за поповолен резултат со намалување на морталитетот во компарација со манитолот. Освен студии кои го докажуваат поволниот ефект на ХТ кај пациенти во неврохируршките единици за интензивно лекување, постојат и студии за употреба на ХТН кај пациенти кои се подложени на неврохируршка процедура, но нивниот број е релативно многу помал. Метаанализата на Shao et al. од 2015 г. е направена за да се евалуира дејството на хипертоничниот натриум хлорид во компарација со манитолот кај пациенти со краниотомија, каде што се обработени седум рандомизирани клинички студии со квалитет прифатлив од авторите. Следени параметри биле: мозочна релаксација, интракранијален притисок, севкупниот волумен на течности, хемодинамски параметри како MAP, пулс, ниво на електролити, диуреза и несакани ефекти.<sup>142</sup>

Во неколку клинички студии и *in vitro* студии е покажано дека и манитолот и ХТН предизвикуваат нарушувања во коагулацијата (ја намалуваат цврстината на тромбот, го нарушуваат процесот на формирање на фибрин и функцијата на тромбоцитите) и ваквиот неповолен ефект линеарно расте со количината на хиперосмотска солација. Повеќето студии го испитале овој ефект, но само две студии го компарирале нивното дејство. Една од нив е студијата од 2017 г., каде Achmet Ali et al. го компарирале ефектот на 20 % манитол (со или без ХЕС) и 3 % ХТН (со или без ХЕС) врз коагулацијата, користејќи ротациска тромбоеластометрија (ROTEM). Резултатите се во насока дека само групата со чист 3 % ХТН без додаден колоид, дава најмало нарушување на коагулацијата од сите останати групи каде што е вклучен и манитолот.<sup>77</sup>

### **1.3.2 Манитол наспрема ХТН**

Не постои доказ од класа I кој покажува супериорност на едното наспроти другото средство. Во 2003 г. Vialet et al. направиле рандомизирана проспективна студија за евалуација на клиничката бенефиција од користењето на ХТН кај рефракторен ICP. Тие го споредиле ефектот на 20 % манитол и 7,5 % ХТН кај пациенти со трауматска мозочна повреда и рефракторен ICP (ICP = 25 mm Hg).



Иако тие и не нашле разлика во клиничкиот резултат, нивната студија покажала дека администрацијата на 2 ml/kg ХТН, преставува ефективен и сигурен третман на епизоди на интракранијална хипертензија во контекст на постоечка ТМП. Francony et al. спровел проспективно клиничко истражување, компарирајќи еквимоларни дози на 20 % и 7,45 % ХТН кај стаблни пациенти со ТМП или инсулт и ИХ > 20 mm Hg. По 60 минути од инфузијата, ICP паднал сигнификантно (45 % наспроти 35 %) во корист на ХТН и без статистичка значајност во смисла на редукција на ICP, каде што и двата агенци ефективно се покажале во редукцијата на ICP.<sup>78, 79</sup>

Во 2011 г. Scalfani et al. го испитувале ефектот на манитол и ХТН на CBF кај 8 пациенти со ТМП. Тие користеле ПЕТ за да го измерат CBF пред и по еден час на 20 % манитол и 23.4 % ХТН со дадени 0.686 ml/kg. Тие нашле дека и двата агенци се ефективни за редукција на ICP, односно без статистичка сигнификантност, но примерокот е многу мал за какви било дефинитивни заклучоци.<sup>80</sup> Kamelet al. истата година направиле метаанализа на сите рандомизирани студии кои го компарирале ефектот на двата агенци, при што во 5 студии нашле статистичка сигнификантност за редукција на ХТН во корист на ХТН.<sup>81</sup>

Во 2009 г. американското здружение за невроинтензивно лекување спровело истражување меѓу своите членови за да се види вообичаениот третман на ICP.

Од 295 испитаници, 54.9 % го фаворизирале користењето на ХТН, додека 45.1 % се одлучиле за манитол. Причините во корист на ХТН биле дека има помалку несакани системски ефекти, помал процент на повратен феномен и АБИ и подолготрајна контрола на ICP. Тие што го преферирале манитолот го потенцирале долготрајното искуство со него.<sup>82</sup>

Во 2012 г. Mortalazavi et al. направил метаанализа за третман на ИХ со ХТН при што вклучил 36 студии, од кои 10 биле проспективни рандомизирани, 1 нерандомизирана, 15 опсервациски и 10 ретроспективни. Од 36 студии, само 12 компарираат манитол и ХТН, при што студиите на De Vivo et al.<sup>83</sup>, Francony et al.<sup>78</sup> и Larive et al.<sup>84</sup> не нашле супериорност на ХТН во однос на манитолот. Другите 9, од кои седум проспективни рандомизирани нашле дека ХТН е посупериорен од манитолот во контрола на ICP. Ishaï et al. во нивната студија покажале подобрен ГКС една година во ХТН групата, а Yildizdas et al. покажале најдобри резултатаи со

најниска стапка на морталитет и пократко време на кома, иако се работи за ретроспективна студија.<sup>85</sup>

Ефектот на ХТН врз мозочната кислородна оксигенација е параметар кој е слабо истражен и токму овој ефект заедно со мозочната релаксација се и предмет на интерес во ова истражување.

## **1.4 МОНИТОРИНГ НА МОЗОЧНА ОКСИГЕНАЦИЈА**

Постојат неколку прифатени методи за процена на мозочната оксигенација и перфузија. Во прилог се прикажани методите со клиничка апликација.

### **1.4.1 Венска кислородна сатурација**

Венската кислородна сатурација земена од булбусот на југуларната вена ( $SjvO_2$ ) е показател на оксигенацијата и метаболизмот во мозокот го рефлектира односот помеѓу церебралниот крвен проток (CBF) и церебралната метаболна рата на кислородот ( $CMRO_2$ ). Се користи за клинички окултни епизоди на мозочна исхемија. Ретроградна катетеризација на десната југуларна вена како доминантна<sup>86</sup> се користи вообичаено за процена на глобалната церебрална мозочна оксигенација<sup>87</sup>.

Мониторингот може да биде континуиран со фиброоптички катетер или интермитентен со повремени крвни примероци. Нормална вредност на  $SjvO_2$  кај буден човек е 62 % со граници од 55 % до 71 %. Десатурација под 50 % која силно се одржува упатува на церебрална исхемија. Најчесто се должи на намален ЦБФ, секундарно поради намален CPP при системска хипотензија, интракранијална хипертензија, вазоспазам.

### **1.4.2 Мозочна кислородна ткивна тензија**

Мозочна кислородна ткивна тензија ( $PBtO_2$ ) е исто така метод за мониторинг на церебрална оксигенација, но наспроти  $SjvO_2$  што ја мери глобалната церебрална оксигенација, овој метод служи за процена на фокалната церебрална оксигенација со

инвазивна сонда. Rosenthal et al. документираат дека мерењето на  $P_{\text{btO}_2}$  претставува повеќе продукт од ЦБФ и церебралната артериовенска разлика во одреден ткивен регион, отколку директното мерење на вкупното кислородно снабдување<sup>88</sup>. Нормални гранични вредности се 35 mm Hg до 50 mm Hg<sup>89</sup>. Вредност под 15 mm Hg се смета за гранична вредност за фокална исхемија и отпочнување на третман за решавање на истата. Постои студија за супериорноста на овој метод наспроти другите во процена на церебралната десатурација, но само кај пациенти со трауматска мозочна повреда во единиците на интензивно лекување<sup>90, 91</sup>.

### 1.4.3 Церебрална микродијализа

Церебралната микродијализа (Cerebral Microdialysis – CMD) е релативно нова метода која користи инвазивна лабораториска направа, за т.н. мониторинг до креветот на пациентите, анализирајќи ја мозочната ткивна биохемија.<sup>92</sup> Вообичаено MD катететрот се инсертира во мозочното ткиво и се користи за следење на биохемиските промени во делови од мозокот за кои очекуваме дека се најчувствителни за секундарна мозочна повреда. Се следи концентрација на гликоза, лактати, пируват, глицерол и глутамат. Од односот на лактат : пируват (LPR) т.е. негово зголемување се проценува дека настанала церебрална хипоксија или исхемија.<sup>93</sup> Вредност на  $LPR > 20 - 25$  се смета за гранична вредност за церебрална исхемија и укажува на лош резултат кај пациентите. Неговата примена сè уште е доста лимитирана.

### 1.4.4 Електрофизиолошки мониторинг

Електрофизиолошкиот мониторинг е еден од најстарите мониторинзи на церебрална перфузија. Се мисли дека невронската дисфункција, како резултат на неадекватна кортикална перфузија, оксигенација и намален метаболизам се манифестира со забавување на електроенцефалограмскиот (ЕЕГ) запис. Во зависност од ЕЕГ записот за време на хируршките процедури може да се детектира и церебрална исхемија.

Електроенцефалограмот е клинички корисно средство за следење на длабочината на анестезијата преку следење на состојбата на свесност, која е афектирана од дејството на анестетиците, следење на состојба на кома, детекција на неконвулзивни, субклинички епилептични грчеви и за дијагноза на мозочна смрт<sup>94</sup>.<sup>95</sup> Особено се користи континуиран ЕЕГ мониторинг за детекција на посттрауматските епилептични грчеви, особено кај оние кои имаат нервно-мускулна блокада.

#### **1.4.5 Биспектрален индекс**

Биспектралниот индекс (BIS) монитор е еден понов апарат за следење на континуиран ЕЕГ. Тој ја следи електричната активност во мозокот преку една електрода поставена на челото.

Овој мониторинг систем прави биспектрална анализа на ЕЕГ записот, при што како резултат од таа анализа дава единствена нумеричка вредност. Вредноста се движи од 0 до 100, при што вредност од 40 до 60 се смета за постоење на хипнотичка состојба потребна за оперативна процедура. Вредност под 40 сугерира за длабоко супримирање на електричната мозочна активност, а вредност над 60 за почеток на будење. Вредност 100 одговара на потполно буден човек со нормална мозочна електрична активност.

Засега BIS мониторот од страна на американската агенција за храна и лекови е регистриран само за следење на длабочината на свеста, но сè повеќе се евалуира неговата корисност во мониторирање на CPP.<sup>96</sup>

#### **1.4.6 Транскранијален доплер**

Транскранијалниот доплер (Transcranial Doppler – TCD) е неинвазивен метод за мерење на брзината на CBF во големите интракранијали крвни садови, кои се дел од кругот на Вилис (Willis). За време на TCD звучни бранови, што се нечујни за човечкото уво, се пренесуваат преку деловите на черепот и го рефлектираат движењето на крвните клетки во самите крвни садови. Дијагнозата со TCD се базира

на детекција на намалена или зголемена брзина на CBF, отсуство на крвен проток или промена во пулсатилноста.

Првенствено се користи во единиците за интензивно лекување кај пациенти со трауматска мозочна повреда. Особено е корисен за процена на вазоспазам, критичко покачување на ICP и намалување на CPP, каротидна дисекција и мозочна смрт. Бидејќи ICP мониторинг е инвазивна процедура проследена со компликации, оваа метода претставува неинвазивна процедура за процена на ICP и CPP.<sup>97, 98</sup>

Сите овие методи имаат свои предности и недостатоци за мониторирање на церебралната перфузија, но главен недостаток за сите е што сите даваат глобална слика, не земајќи ја предвид регионалната разлика во протокот и кислородната потрошувачка во патолошки променетиот дел од мозокот.

#### **1.4.7 Метод на спектроскопија со зраци близу до инфрацрвените**

Методот на спектроскопија со зраци близу до инфрацрвените (Near Infrared Spectroscopy – NIRS) е континуиран, директен и неинвазивен мониторинг метод за регионална церебрална оксигенација (rSO<sub>2</sub>) и мозочниот крвен волумен.

Во мозочното ткиво, два главни хромофори (соединенија кои апсорбираат светлина) се хемоглобин (Hb) и цитохром оксидаза. NIRS се темели на различното апсорпциско својство на хемоглобинот во подрачјето близу до инфрацрвеното подрачје од спектарот, односно помеѓу 700 nm и 1000 nm.

Во подрачје на 760 nm, Hb се наоѓа првенствено во деоксигенирана форма (deoxyHb), а во подрачјето на 850 nm тој се наоѓа во оксигенирана форма (oxyHb). Оттаму со мониторирање на разликата помеѓу овие две бранови должини може да се процени степенот на мозочна десатурација. На овој начин се рефлектира балансот помеѓу кислородното снабдување и кислородното побарување во мозокот.

Има варијанти на комерцијално достапни церебрални оксиметри кои ја користат NIRS методата.<sup>99</sup> Главно, два типа на NIRS церебрални монитори се достапни за употреба. Првиот тип се церебрални оксиметри за некувантитативно мерење во кои спаѓаат два брэнда; INVOS системи (Somanetics, Troy, Michigan) и TOS-96 (TOSTEC Co, Tokyo, Japan). Вториот тип на церебрални оксиметри за кувантитативно мерење се NIRO системи (Hamamatsu Photonics, Japan), Criticon

(Ascot, Berkshire, England) и Radiometer (Copenhagen, Denmark). Главната разлика помеѓу двата типа на церебрални оксиметри е во интерпретација на добиените податоци.

Неквантитативните користат две бранови должини во подрачјето близу до инфрацрвеното и го мерат односот на оксигенираниот хемоглобин со севкупниот хемоглобин во целото ткивно корито и се покажува како апсолутен индекс на регионалната кислородна сатурација изразена во проценти.<sup>100</sup>

Во нашата студија користевме церебрален оксиметар со неквантитативно мерење со цел котинуирано следење на промените во мозочната оксигенација со неинвазивната метода NIRS, а апаратот кој беше користен е INVOS (In Vivo Optical Spectroscopy) 5100 Somanetics.

Вредностите што се добиваат го мониторираат балансот помеѓу кислородното снабдување и кислородната потрошувачка. Мерењата се прават со неинвазивна трансмисија и детекција на светлина близу до инфрацрвената, која не е штетна и е со мал интензитет.

Неинвазивната церебрална оксиметрија мерена со INVOS е технологија за невромониторинг која дава ветувачки податоци за корисноста од нејзината употреба.<sup>101</sup> Таа се базира на мерење на rSO<sub>2</sub> во фронталниот лобус лево и десно.

Интраоперативната мозочна исхемија и кислородната десатурација се сметаат за два механизми кои водат до постоперативна когнитивна дисфункција.<sup>102, 103</sup> Следење на церебралната оксиметрија, односно мониторирање на перфузијата на фронталниот лобус сè повеќе се користи и интраоперативно, а е особено посакувана техника за сите пациенти кои се подложуваат на кардијална хирургија.<sup>104</sup>

Вредностите на rSO<sub>2</sub> многу варираат меѓу пациентите, па поради тоа примарно е во почетокот да се одреди базалната вредност на секој пациент пред уводот во општа анестезија.<sup>105</sup> За детекција на евентуална церебрална десатурација, односно исхемија, всушност, се користат девијациите на претходно одредената базална вредност, а не апсолутните INVOS вредности. Главно, 20 % намалување на базалната вредност веќе се смета како доказ за церебрална исхемија.<sup>106, 107</sup> Меѓутоа, ако почетната вредност на пациентот е под 50 %, тогаш и намалување од 15 % на базалната вредност се смета како критична точка за настаната мозочна исхемија.

Постојат фактори и состојби кои влијаат врз базалната rSO<sub>2</sub>, како што се возраста, постоење на системска инфламација, ниско ниво на едукација, дијабетес, атеросклерозата и типот на хирургијата.<sup>108, 109, 110</sup>

INVOS церебралниот оксиметар користи диода која емитура светлина блиска до инфрацрвената со две бранови должини (735 и 810) и две силиконски фотодиоди кои ја детектираат светлината. И двата дела, емиторот на светлина и детекторите се сместени на една заедничка леплива трака што се пласира на челото на пациентот. Се поставуваат вакви сензори на челото, од двете страни по еден, соодветно за левата и десната хемисфера. Мониторот дава единствена нумеричка вредност за секоја хемисфера, претставувајќи ја регионалната церебрална оксигенација мерена во цереброваскуларното ткиво, под сензорите аплицирани на кожата на челото.

Церебралниот оксиметар го мери хемоглобинот во поле што содржи мешавина од ткиво, артериска и венска крв. Имајќи предвид дека односот на артериската наспрема венската крв во мозокот е 15 : 85, NIRS примарно ја мери церебралната венска кислородна сатурација, рефлектирајќи го балансот помеѓу кислородниот дотур и кослородната потрошувачка во мозокот.<sup>111</sup>

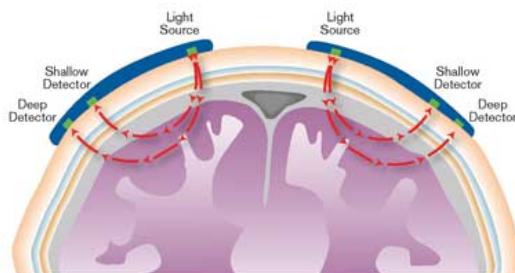


Figure 1: Diagram of cerebral oximetry illustrating a deep and shallow photo detector paired with each light source.

### Слика бр. 6 Механизам на дејство на NIRS методата

Мерењето ќе биде афектирано од промени во крвната оксигенација, перфузијата, содржината на хемоглобинот и CMRO<sub>2</sub>.

Следствено на сето ова, информацијата обезбедена со церебралниот оксиметар може да се користи за да се утврди дизбалансот во мозочниот кислород, односно да се детектира можно намалување на перфузијата со последователна исхемија. Откако ќе се утврди причината, ќе се преземат соодветни мерки и ќе се започне со соодветна терапија. Континуираното следење на мозочната оксигенација ќе даде и повратен одговор за адекватноста на преземената терапија.

## 2 МОТИВ

Мотивите за ова истражување произлегоа од мојата секојдневна работа со пациенти кои се подложуваат на неврохируршки операции и кај кои вообичаено се применува манитолот како осмотерапија, сè со цел да се постигне мозочна релаксација.

Но не секогаш манитолот ја постигнува својата цел за која е наменет. Досега тој се сметаше како терапија т.н. златен стандард, наменета за превенција на мозочниот едем, но веќе се објавени резултати од повеќе студии кои ги докажуваат позитивните искуства при примена на хипертоничен натриум хлорид (ХТН), како осмотерапевтско средство, особено во состојби на ТМП. Но веќе постојат почетни позитивни резултати и за интраоперативна примена на ХТН, со што сè повеќе се актуелизира неговата примена во таа насока. Исто така се наметнуваат и ветувачките резултати од истражувањата и за други клинички бенефиции од примената на ХТН, па тоа дополнително ми даде поттик за истражување на оваа тема.

Одговор на прашањето за ефектот на осмотерапијата врз оксигенацијата и перфузијата на мозокот е недоволно истражена тема, па тоа претставува и дополнителен мотив за ова истражување.

Ова истражување може да даде нови клинички можности во осмотерапијата и да допринесе во актуелната дебата за изборот на вистински ефикасно осмотско средство, кое ќе постигне задоволителна интраоперативна мозочна релаксација, оптимална перфузија и оксигенација на мозокот и стабилна хемодинамика.



## **3 ЦЕЛИ**

### **3.1 ПРИМАРНИ ЦЕЛИ**

- Да се евалуира и спореди ткивната церебрална оксигенација, при примена на хипертоничен натриум хлорид и манитол интраоперативно.
- Да се евалуира и спореди мозочната релаксација, при примена на хипертоничен натриум хлорид и манитол интраоперативно.

### **3.2 СЕКУНДАРНИ ЦЕЛИ**

- Да се корелираат вредностите на регионалната церебрална оксигенација  $rSO^2$  со нумеричката BIS вредност на ЕЕГ записот на мозок, добиена со биспектрална анализа, при примена на хипертоничен натриум хлорид и манитол
- Да се евалуира и спореди ефектот врз хемодинамските параметри, при примена на хипертоничен натриум хлорид и манитол интраоперативно.
- Да се евалуира и спореди ефектот врз осмолалноста и електролитниот статус при примена на хипертоничен натриум хлорид и манитол интраоперативно.

## **4 МЕТОДОЛОГИЈА НА СТУДИЈАТА**

### **4.1 ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА**

Студијата се изведуваше како проспективна рандомизирана отворена интервенциска клиничка студија, еднострано слепа.

### **4.2 ИСТРАЖУВАЧКИ МАТЕРИЈАЛ (ИЗБОР НА ПАЦИЕНТИ)**

Истражувањето беше спроведено и се изработуваше на Клиниката за трауматологија, ортопедски болести, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар – Скопје во соработка со Клиниката за неврохирургија – Скопје. Студијата беше одобрена од Етичката комисија на Медицинскиот факултет – Скопје, а се изведуваше во период од јуни 2016 година до јули 2017 година.

Во истражувањето беа вклучени пациенти со дијагностицирана супратенторијална патолошка лезија (тумори и анеуризаматски крвавења), кои беа предвидени за оперативна интервенција.

Пациентите беа информирани за истражувањето, по што потпишаа информативна согласност и зедао учество во студијата.

Пациентите беа поделени во две групи, во зависност од тоа дали ќе добијат изоосмоларни дози на хипертоничен натриум хлорид (ХТН група) или манитол (М група) во доза од 3 ml/kg ТТ.

Изборот беше направен користејќи го компјутерскиот софтер за калкулација по случаен избор.

#### **Група М**

– 50 пациенти кои добија интравенски 20 % манитол 3 ml/kg ТТ за постигнување на интраоперативна мозочна релаксација.

## **Група ХТН**

– 50 пациенти кои добија интравенски 3 % хипертоничен натриум 3 ml/kg ТТ за постигнување на интраоперативна мозочна релаксација.

### **4.2.1 Критериуми за вклучување во студијата**

- Пациенти предвидени за супратенторијална неврохируршка интервенција и подложени на краниотомија
- Пациенти со ГКС 13 – 15 и Хунтинг Хес 1 и 2
- Возраст помеѓу 18 и 70 години
- АСА статус 1 и 2.

### **4.2.2 Критериуми за невклучување во студијата**

- Срцева или ренална инсуфициенција
- Хипо или хипернатриемија ( $< 130 \text{ mmol/l}$  или  $> 150 \text{ mmol/l}$ )
- Бременост, лактација
- Возраст надвор од предвидената.

Од вклучените 100 пациенти во студијата дополнително се исклучија 13 пациенти (6 пациенти во М групата и седум пациенти во ХТН групата), со што за статистичка анализа беа обработувани податоци од 87 пациенти.

Причините за дополнително исклучување од студијата беа:

- Интраоперативно се јави хемодинамска нестабилност и хипотензија со пад на средниот артериски крвен притисок под 50 mm Hg кој не реагираше на болус дози и катехоламини.
- Се појавија технички потешкотии со аплицирање на сензорите за церебрална оксигенација и сензорот за BIS индексот, односно интраоперативно се појави нивна нефункционалност.

- Се појавија технички потешкотии со интраартериската линија, односно неможност за следење на средниот артериски притисок и гасните анализи.
- Хируршката интервенција беше пролонгирана повеќе од 6 часа.

### 4.3 ПРОТОКОЛ НА СТУДИЈАТА

Протоколот се состои од неколку фази: фаза на предоперативна процена и фаза на денот на самата операција со неколку дополнителни фази: пред увод во анестезија, почеток на анестезија и текот на самата оперативна интервенција.

#### 4.3.1 Предоперативна подготовка

- Кај сите пациенти еден ден пред оперативната интервенција се направи анестезиолошка процена, која вклучуваше посета на анестезиолошка амбуланта со ЕКГ преглед, одредување тежина, и преглед по системи со нотирање на комплетна лична и фамилијарна анамнеза.
- Во рамките на предоперативната процена се направија и рутинските лабораториски анализи и РТГ на бели дробови. Од посебен интерес за студијата беа серумските вредности на лактати, уреа, Ц-реактивен протеин (CRP), гликоза и електролитите: натриум (Na), калиум (K), хлор (Cl), калциум (Ca) и магнезиум (Mg), како и диурезата, кои притоа беа нотирани за секој пациент одделно. Серумската осмолалност математички се пресметуваше по следнава формула:

$$2 \times \{[Na^+] + [K^+]\} + BG + BUN$$

Сите иследувани параметри се одредуваа во четири временски фази:

T0 – непосредно пред давање на осмотски активната супстанца (ОАС)

T1 – 30 минути по завршување на инфузијата на ОАС

T2 – 120 минути по ОАС

T3 – 6 часа по ОАС.

## 4.3.2 Оперативен ден

### 4.3.2.1 Пред вовед во анестезија

- Секој пациент беше рутински мониториран со ЕКГ, неинвазивно мерење на крвниот притисок, и неинвазивна оксигенација со пулсоксиметрија (SpO<sub>2</sub> %). Се одреди Глазгов кома скорот и почетната диуреза.

- Се канилираа две периферни вени за надоместување на инфузиони раствори и евентуално крвни деривати. Интраоперативно, како течност се користеше изотоничен раствор од 0.9 % NaCl.

- За заштита од длабока венска тромбоза се постави и секвенционирана компресија на долните екстремитети.

- Се постави инвазивен артериски мониторинг со канилирање на радијалната артерија на рака или дорзалната артерија на стапало, пред воведот во анестезија, која послужи за инвазивно мерење на артерискиот притисок и одредување на средниот артериски притисок во реално време на секои 5 минути.

- Се постави и секундарен артериски излез и се земаше првиот примерок од артериската крв за гасни анализи со кои се следеа следниве параметри: рН, парцијален притисок на јаглерод диоксид (PaCO<sub>2</sub>), парцијален притисок на кислород (PaO<sub>2</sub>), бикарбонати, базен екцес, кислородна сатурација (SaO<sub>2</sub> %). Овие параметри од гасните анализи заедно со MAP и фреквенцата се одредуваа во четири временски точки:

**T<sub>B</sub>** – непосредно пред воведот во анестезија, базална вредност

**T<sub>0</sub>** – непосредно пред давање на осмотски активната супстанција (ОАС)

**T<sub>1</sub>** – 30 минути по завршување на инфузијата на ОАС

**T<sub>2</sub>** – 120 минути по ОАС.



**Слика бр.7 Поставување на интраартериска канила**

- Потоа се пристапи кон чистење на челото на пациентот со алкохол за да може да се постават сензорите за мерење на длабочината на анестезијата и сензорите за мерење на церебралната оксигенација.
- За мерење на длабочина на анестезија го користевме апаратот на Covidien – BIS™ Quatro Sensor. Сензорот се постави веднаш над веѓите на пациентот и се одреди BIS индексот во будна состојба. BIS индексот претставува трансформиран ЕЕГ запис од електричната активност на мозокот и е прикажан со бројка од 0 (изоелектричен ЕЕГ) до 100 (сосема будна состојба). За време на анестезија вредноста се движи од 40 до 60.



**Слика бр. 8 Апарат за мерење на БИС**

Вредностите на  $rSO_2$  и BIS индексот се одредуваа во четири временски фази:

TБ – непосредно пред воведот во анестезија, базална вредност

T0 – непосредно пред давање на осмотски активната супстанција (ОАС)

T1 – 30 минути по завршување на инфузијата на ОАС

T2 – 120 минути по ОАС.

- Се поставија и двата сензори за мерење на церебралната оксигенација соодветно по еден за левата и десната хемисфера, веднаш над сензорот за BIS исто на челото. Пред воведот во анестезија, во будна состојба ги одредивме базалните вредностите на регионалната кислородна сатурација ( $rSO_2$ ) кај секој пациент кои претставуваат појдовна точка за анализа на евентуалните промени во оксигенацијата на мозокот.



### **Слика бр. 9 Сензори за мерење на регионална мозочна оксигенација**

Се користеше апаратот за неинвазивно следење на церебралната оксигенација INVOS™ 5100 C. Овој систем неинвазивно ја мери регионалната кислородна сатурација во капиларното корито и ја детектира адекватноста на ткивната перфузија. Потоа се следеше трендот на  $rSO_2$  во текот на целата интервенција со следење на отстапки од базалната почетна вредност.



Слика бр. 10 Церебрален оксиметар

#### 4.3.2.2 Вовед во анестезија

Анестезијата беше спроведена кај сите пациенти со премедикација со Мидазолам (0.02 – 0.05 mg/kg), Лидокаин 1 % 1 mg/kg, Фентанил 1 – 2 µ/kg, Пропофол 1 – 2 mg/kg, и мускулен релксант Рокурониум 0.6 mg/kg. Сите пациенти се интубираа и се поставија на контролирана механичка вентилација со микстура на кислород и воздух 50/50.

#### 4.3.2.3 Анестезија и операција

- Анестезијата се одржуваше со волатилен анестетик севофлуран или изофлуран, а аналгезијата се обезбеди со континуирана инфузија на ремифентанил. Се одржуваше стабилен артериски притисок, а хипотензијата веднаш се третираше со вазопресор ефортил.

- Во моментот на краниотомијата пред почеток на отворање на дурата (време T<sub>0</sub>) се даде осмотски активната супстанција 3 % хипертоничен натриум хлорид или манитол преку периферна вена во текот на 20 минути.

- Се побара од хирургот да ја оцени церебралната релаксација без притоа да знае за која осмотски активна супстанција станува збор со помош на 4 бодовна скала:



1. Перфектна релаксација
2. Задоволителна релаксација
3. Затегнат мозок
4. Отечен мозок.

#### 4.3.2.4 Постоперативен период

Се нотираа евентуалните интраоперативни и постоперативни компликации, препишаната терапија и текот на закрепнувањето.

## 4.4 СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Статистичката анализа беше направена во статистичката програма SPSS, верзија 17.

Во дескриптивната анализа, категориските варијабли се прикажани со проценти, а квантитативните варијабли се прикажани со просек и стандардна девијација ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ).

За тестирање на симетричноста на дистрибуцијата на податоците се користеа Колмогоров-Смирнов тест и Шапиро-Вилкс W-тест.

Во биваријантната анализа, за споредување на двете групи испитаници, се користеа статистичките тестови за независни примероци:  $\chi^2$  (chi-squared) тест и Фишеровиот егзактен тест за тестирање на категориските варијабли, t-тест или Мен-Витни-Вилксоновиот тест за тестирање на континуираните варијабли. Корелацијата меѓу варијаблите со симетрична дистрибуција се анализираше со Пирсоновиот коефициент, а меѓу варијаблите со асиметрична дистрибуција со Спепарманов коефициент на ранг корелација.

ANOVA Repeated measures анализа се користеше за компарирање на двете групи испитаници во 4 анализирани временски точки.

Статистичката сигнификантност е дефинирана на ниво на  $p < 0.05$ . Добиените резултати се прикажани табеларно и графички.

## 5 РЕЗУЛТАТИ

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со анализа на 87 испитаници, пациенти подложени на неврохируршка интервенција.

Тие беа поделени во две групи во однос на видот на интраоперативно дадената осмотски активна супстанција: група М, со 44 пациенти кои се третирани со манитол, и група ХТН со 43 пациенти третирани со хипертоничен натриум.



Слика бр. 11 Опис на испитаниците

**Табела бр. 1 Манитол =1 , ХТН = 2**

	Број	Кумулативно–Број	Процент	Кумулативно–Процент
1	44	44	50,57471	50,5747
2	43	87	49,42529	100,0000
-----	0	87	0,00000	100,0000

### 5.1 ДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Половата структура на групата третирана со манитол ја сочинува 56.82 % пациенти од машки пол и 43.18 % пациенти од женски пол, во групата третирана со хипертоничен натриум 51.16 % беа пациенти од машки пол и 48.84 % од женски пол. Статистички несигнификантна беше разликата во половата дистрибуција меѓу групата манитол и ХТН ( $p = 0.6$ ) (Табела2).

**Табела бр. 2 Полова дистрибуција на испитаниците**

Пол	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
Мажи	25 (56.82)		22 (51.16)		p = 0.59
Жени	19 (43.18)		21 (48.84)		

Двете групи испитаници имаа несигнификантно различна возраст ( $p = 0.74$ ).

Во групата третирана со манитол возраста на пациентите се движеше во интервал од 20 до 69 години, просечната возраст беше  $53.7 \pm 11.4$  години.

Возраста на пациентите од групата со хипертоничен натриум се движеше од 25 до 70 години, просечната возраст беше  $54.6 \pm 11.6$  години (Табела 3).

**Табела бр. 3 Просечна возраст на испитаниците**

Варијабла	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
Возраст	$53.75 \pm 11.4$	20 – 69	$54.56 \pm 11.6$	25 – 70	t = -0.33 p = 0.74

Во студијата беа вклучени испитаници во двете групи, кои несигнификантно се разликуваа во однос на телесната тежина ( $p = 0.8$ ). Пациентите третирани со манитол беа просечно тешки  $68.7 \pm 10$  kg, пациентите третирани со хипертоничен натриум имаа просечна телесна тежина од  $68.2 \pm 8.4$  kg (Табела 4).

**Табела бр. 4 Просечна телесна тежина на испитаниците**

Варијабла	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
телесна тежина	$68.66 \pm 10.0$	50 – 90	$68.23 \pm 8.4$	54 – 90	t = 0.21 p = 0.83

## 5.2 ЕЛЕКТРОЛИТЕН СТАТУС

- **Натриум (Na)**

Резултатите од истражувањето покажаа дека видот на интраоперативно даденото хиперосмоларно средство немаше сигнификантно влијание на разликата во серумскиот натриум помеѓу двете групи во целиот период на следењето.

Просечните вредности на серумски натриум беа статистички несигнификантно различни меѓу пациентите од групата манитол и групата ХТН, непосредно пред давање на хиперосмоларното средство во T0 ( $p = 0.81$ ), половина час по давање на средството во T1 ( $p = 0.81$ ), 2 часа по давање во T2 ( $p = 0.22$ ), и 6 часа по давање на средството во T3 ( $p = 0.63$ ) (Табела 5).

**Табела бр. 5** Просечни вредности на натриум кај испитаниците

Na (mmol/L)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean $\pm$ SD	min - max	mean $\pm$ SD	min - max	
<b>T0</b>	139.86 $\pm$ 5.7	129 – 150	139.58 $\pm$ 5.1	127 – 148	p = 0.81
<b>T1</b>	141.29 $\pm$ 5.6	130 – 153	140.53 $\pm$ 4.9	130 – 150	p = 0.51
<b>T2</b>	141.86 $\pm$ 5.2	131 – 154	143.21 $\pm$ 4.9	133 – 152	p = 0.22
<b>T3</b>	141.73 $\pm$ 4.3	132 – 150	141.30 $\pm$ 3.8	132 – 149	p = 0.63

p (Student t-test)

T0 – 5 минути пред давање на хиперосмоларното средство

T1 – 30 минути по давање на средството

T2 – 120 минути по давање на средството

T3 – 6 часа по давање на средството.

- **Калиум (K)**

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата меѓу двете групи во однос на серумските вредности на калиум, 5 минути пред ординирање на хиперосмоларното средство ( $p = 0.94$ ), како и 30 минути, 2 и 6 часа потоа ( $p = 0.22$ ,  $p = 0.44$ ,  $p = 0.19$  консеквентно) (Табела 6).

**Табела бр. 6 Просечни вредности на калиум кај испитаниците**

K (mmol/l)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
<b>T0</b>	4.26 ± 0.55	3.3 – 5.2	4.27 ± 0.51	3.4 – 5.3	p = 0.94
<b>T1</b>	4.34 ± 0.48	3.4 – 5.2	4.25 ± 0.47	3.4 – 5.2	p = 0.38
<b>T2</b>	4.17 ± 0.46	3.2 – 5.1	4.25 ± 0.43	3.5 – 5.1	p = 0.44
<b>T3</b>	4.22 ± 0.36	3.4 – 4.9	4.31 ± 0.30	3.7 – 4.9	p = 0.19

- **Магнезиум (Mg)**

Пациентите третирани со манитол и со хипертоничен натриум, не се разликуваа сигнификантно во однос на серумските вредности на магнезиум во сите 4 анализирани временски точки (p = 0.77, p = 0.94, p = 0.79, p = 0.73 следствено) (Табела 7).

**Табела бр. 7 Просечни вредности на магнезиум кај испитаниците**

Mg (mmol/l)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
<b>T0</b>	0.84 ± 0.22	0.55 – 1.87	0.83 ± 0.16	0.54 – 1.18	p = 0.77
<b>T1</b>	0.84 ± 0.15	0.58 – 1.21	0.84 ± 0.14	0.59 – 1.13	p = 0.94
<b>T2</b>	0.84 ± 0.15	0.55 – 1.22	0.85 ± 0.13	0.62 – 1.17	p = 0.79
<b>T3</b>	0.84 ± 0.14	0.57 – 1.19	0.85 ± 0.13	0.62 – 1.16	p = 0.73

p (Student t-test)

- **Калциум (Ca)**

Вредностите на калциум во серум не зависеа сигнификантно од видот на даденото хиперосмоларно средство, во целиот период на следење, односно, непосредно пред давање на средството (p = 0.99), 30 минути по давање (p = 0.41), 120 минути по давање (p = 0.38), и крајната точка, 6 часа по давање на средството (p = 0.78) (Табела 8).

**Табела бр. 8 Просечни вредности на калциум кај испитаниците**

Ca (mmol/l)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
<b>T0</b>	2.18 ± 0.1	1.79 – 2.56	2.18 ± 0.19	1.79 – 2.54	p = 0.99
<b>T1</b>	2.20 ± 0.18	1.86 – 2.55	2.23 ± 0.16	1.93 – 2.55	p = 0.41
<b>T2</b>	2.19 ± 0.18	1.87 – 2.51	2.22 ± 0.17	1.89 – 2.51	p = 0.38
<b>T3</b>	2.20 ± 0.16	1.91 – 2.53	2.21 ± 0.16	1.92 – 2.58	p = 0.78

p (Student t-test)

- **Хлор (Cl)**

За вредности на  $p > 0.05$ , во анализираниот период исто така не беше најдена статистички сигнификантна разлика и за вредностите на хлор во серум, меѓу групата манитол и групата ХТН (Табела 9).

**Табела бр. 9 Просечни вредности на хлор кај испитаниците**

Cl (mmol/l)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min – max	mean ± SD	min – max	
<b>T0</b>	103.68 ± 5.20	92 – 113	102.37 ± 5.49	89 – 111	p = 0.26
<b>T1</b>	105.39 ± 5.41	94 – 116	103.61 ± 5.35	93 – 113	p = 0.13
<b>T2</b>	105.71 ± 5.04	94 – 116	106.26 ± 5.03	94 – 115	p = 0.61
<b>T3</b>	105.52 ± 4.02	97 – 113	104.81 ± 3.94	94 – 112	p = 0.78

### 5.3 ДРУГИ ФАКТОРИ

- **Осмоларност**

Пациентите од групата манитол и групата ХТН непосредно пред давање на хиперосмоларно средство, и 30 минути, 2 и 6 часа потоа, имаа несигнификантно различна осмоларност ( $p = 0.12$ ,  $p = 0.12$ ,  $p = 0.7$ ,  $p = 0.52$  консеквентно) (Табела 10).

**Табела бр. 10 Осмоларност кај испитаниците во временските точки**

Осмоларност (mmol/l)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min – max	mean ± SD	min - max	
<b>T0</b>	295.98 ± 11.7	275 – 317	292.37 ± 9.5	275 – 313	p = 0.12
<b>T1</b>	297.75 ± 11.9	277 – 322	294.14 ± 9.4	277 – 315	p = 0.12
<b>T2</b>	298.36 ± 12.1	276 – 322	299.26 ± 9.3	283 – 321	p = 0.7
<b>T3</b>	298.45 ± 11.9	277 – 324	296.95 ± 9.4	280 – 318	p = 0.52

p (Student t-test)

- **Диуреза**

Кај пациентите третирани со манитол, 5 минути пред давање на хиперосмоларно средство, беше измерена несигнификантно повисока диуреза, споредено со пациентите третирани со хипертоничен натриум хлорид ( $190.91 \pm 111.2$  vs  $183.72 \pm 101.1$ ;  $p = 0.75$ ).

По 30 минути од давањето на средството, во групата манитол беше измерена просечна диуреза од  $355.68 \pm 137.3$ , а  $291.86 \pm 96.9$  во групата ХТН. Разликата во просечната вредност на диуреза од 63.82 ml, меѓу двете групи статистички се потврди како сигнификантна со  $p = 0.014$ .

По 2 часа од давањето на средството, диурезата во просек беше  $897.73 \pm 251.3$  во групата манитол, а  $702.32 \pm 184.5$  во групата ХТН. Разликата меѓу двете групи од 195.41 ml, статистички беше значајна за  $p = 0.000086$ .

Сигнификантно повисоки вредности за диуреза во групата манитол компарирано со групата ХТН беа измерени и 6 часа по давање на средството ( $1702.27 \pm 368.2$  vs  $1348.84 \pm 194.4$ ;  $p < 0.0001$ ).

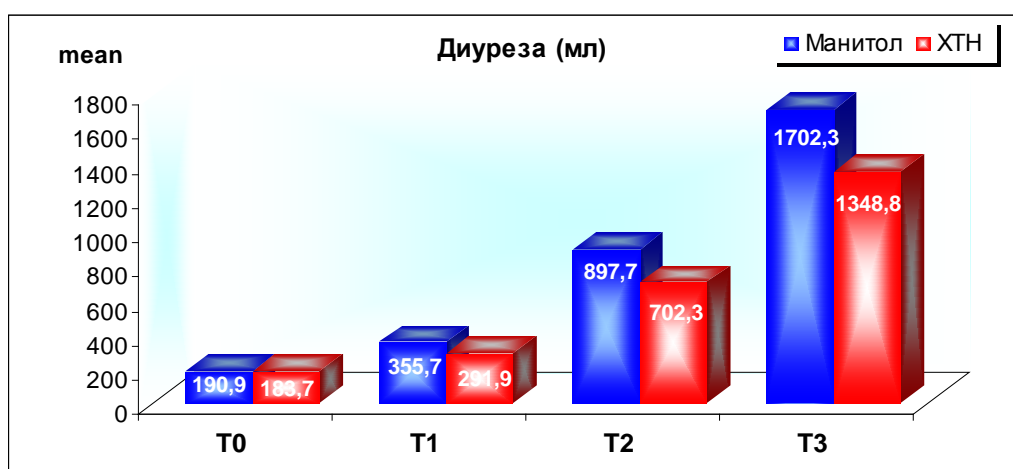
Овие статистички резултати сугерираат на заклучок дека видот на интраоперативно ординираната осмотски активна супстанција има сигнификантно влијание на диурезата, а значајно повисока диуреза беше измерена кај пациентите третирани со манитол (Табела 11 и Графикон 1).

Табела бр. 11 Диурезата кај испитаниците во временските точки

Диуреза (ml)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
T0	190.91 ± 111.2	50 – 500	183.72 ± 101.1	50 – 450	p = 0.75
T1	355.68 ± 137.3	150 – 600	291.86 ± 96.9	150 – 500	p = 0.014*
T2	897.73 ± 251.3	450 – 1300	702.32 ± 184.5	400 – 1000	p = 0.000086**
T3	1702.27 ± 368.2	1000 – 2300	1348.84 ± 194.4	1000 – 1800	p < 0.0001

p (Student t-test)

\*p<0.05 \*\*p<0.01



Графикон бр. 1 Графички приказ на диурезата кај испитаниците во временски точки

- **Внес на течност**

Тој беше несигнификантно различен кај двете групи пациенти непосредно пред давање на хиперосмоларното средство (p = 0.399), и 30 минути по давање на средството (p = 0.117), а сигнификантно различен 2 часа (p < 0.0001) и 6 часа по давање на средството (p = 0.000014).

Во групата третирана со манитол, 2 и 6 часа по давање на средството, внесот на течност беше во просек значајно поголем од групата третирана со хипертоничен натриум хлорид. Просечниот внес на течност по 2 часа од давање на средството беше 1984.09 ± 118.1 во групата манитол, а 1802.33 ± 135.4 во групата ХТН. По 6 часа од давање на средството, просечниот внес на течност беше 3085.23 ± 357.4 во групата манитол, а 2804.65 ± 178.6 во групата ХТН (Табела 12 и Графикон 2).

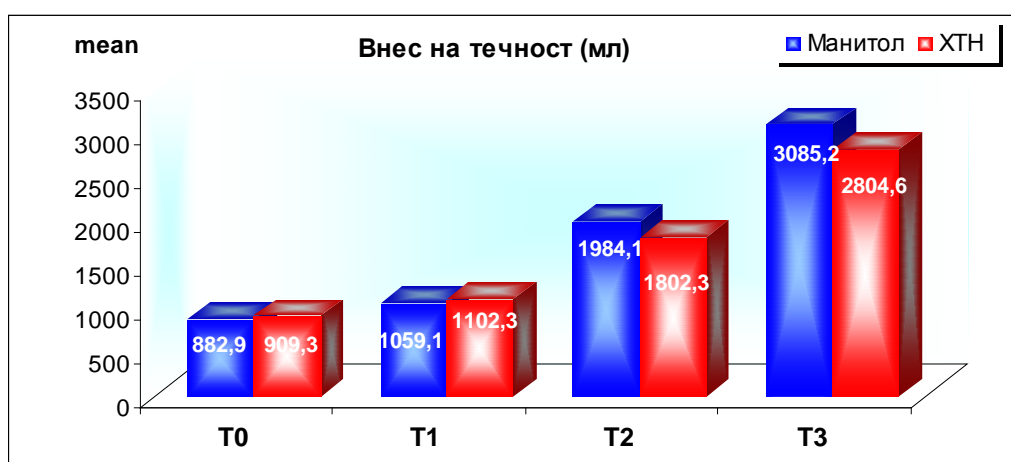


**Табела бр. 12 Внес на течност кај испитаниците во временските точки**

Внес на течност (ml)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
<b>T0</b>	882.95 ± 137.2	600 – 1200	909.3 ± 152.5	600 – 1200	p = 0.399
<b>T1</b>	1059.09 ± 131.7	800 – 1400	1102.3 ± 122.4	900 – 1300	p = 0.117
<b>T2</b>	1984.09 ± 118.1	1700 – 2200	1802.33 ± 135.4	1500 – 2000	p < 0.0001
<b>T3</b>	3085.23 ± 357.4	2500 – 3500	2804.65 ± 178.6	2500 – 3200	p = 0.000014**

p (Student t-test)

\*p<0.05 \*\*p<0.01



**Графикон бр. 2 Графички приказ на внес на течност кај испитаниците во временски точки**

- **Ц-Реактивен протеин (CRP)**

Серумските концентрации на CRP беа несигнификантно различни кај двете групи испитаници во првите три анализирани временски точки: 5 минути пред давање на средството (p = 0.15), 30 минути по давање (p = 0.1), и 120 минути по давање на средството (p = 0.2). При сите овие мерења, повисоки вредности на CRP во серум беа измерени во групата третирана со манитол. На последната контролна точка, 6 часа по давање на средството, повисоките серумски вредности на CRP во групата манитол во споредба со групата ХТН статистички се потврдија како сигнификантни, односно значајни (p = 0.000022) (Табела 13).

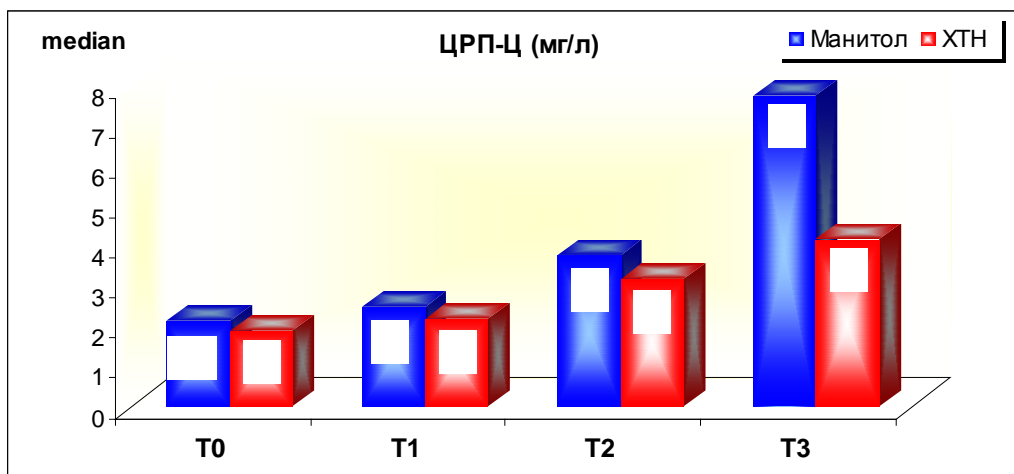
Просечните вредности на CRP на крајот од следењето во групата третирана со манитол беа  $9.20 \pm 7.7$ , медијаната на вредноста на CRP беше 7.8 (ранг 4.75 – 9.75),

додека просечните вредности во групата третирана со хипертоничен хлорид беше  $6.79 \pm 14.9$ , со медијана од 4.2 (ранг 2.7 – 5.9) (Графикон 3).

**Табела бр. 13 Вредност на CRP кај испитаниците во временските точки**

CRP-Ц (mg/l)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean $\pm$ SD	median(IQR)	mean $\pm$ SD	median(IQR)	
T0	3.34 $\pm$ 3.6	2.15(0.75–4.65)	2.08 $\pm$ 1.9	1.9(0.6–2.9)	p = 0.15
T1	3.79 $\pm$ 3.9	2.5(1.2–4.95)	2.34 $\pm$ 1.8	2.2(0.9–2.9)	p = 0.1
T2	5.32 $\pm$ 4.9	3.8(2.3–6.55)	3.66 $\pm$ 2.2	3.2(2.1–4.3)	p = 0.2
T3	9.20 $\pm$ 7.7	7.8(4.75–9.75)	6.79 $\pm$ 14.9	4.2(2.7–5.9)	p = 0.000022**

p (Mann-Whitney U Test) \*\*p<0.01



**Графикон бр. 3 Графички приказ на вредноста на CRP кај испитаниците**

- Лактати**

Статистичката анализа потврди сигнификантно влијание на видот на хиперосмоларното средство врз вредноста на лактатите во серумот, односно, двете групи имаа несигнификантно различни вредности на лактатите пред давање на хиперосмоларното средство ( $p = 0.086$ ), но се потврди сигнификантност 30 минути по давање на средството ( $p = 0.00002$ ), 120 минути по давање на средството ( $p = 0.000012$ ), и 6 часа по давање на средството ( $p = 0.047$ ).

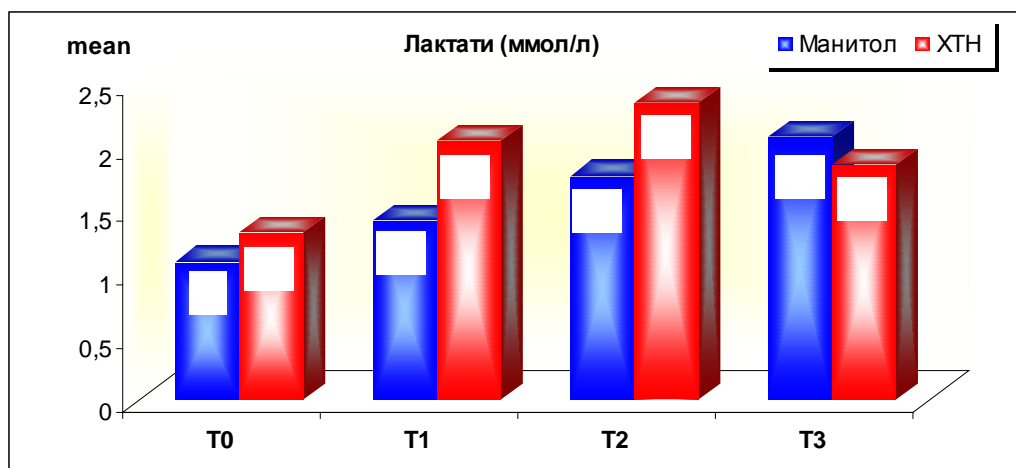
Сигнификантно пониски лактати со  $p = 0.00002$  се потврдија во групата манитол компарирано со групата ХТН 30 минути по давање на средството ( $1.42 \pm 0.7$

vs  $2.05 \pm 0.5$ ), како и 120 минути по давање на средството ( $1.78 \pm 0.7$  vs  $2.35 \pm 0.44$ ) со вредност на  $p = 0.000012$ . Додека пак сигнификантно повисоки лактати се потврдија во групата манитол компарирано со групата ХТН ( $2.09 \pm 0.6$  vs  $1.86 \pm 0.5$ ) 6 часа по давање на средството со вредност на  $p = 0.047$  (Табела 14 и Графикон 4).

**Табела бр. 14 Приказ на вредноста на лактати кај испитаниците**

Лактати (mmol/l)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean $\pm$ SD	min - max	mean $\pm$ SD	min - max	
<b>T0</b>	$1.10 \pm 0.6$	0.33 – 2.98	$1.33 \pm 0.6$	0.52 – 2.21	$p = 0.086$
<b>T1</b>	$1.42 \pm 0.7$	0.43 – 3.01	$2.05 \pm 0.5$	0.87 – 2.95	$p = 0.00002^{**}$
<b>T2</b>	$1.78 \pm 0.7$	0.77 – 3.56	$2.35 \pm 0.44$	1.41 – 3.21	$p = 0.000012^{**}$
<b>T3</b>	$2.09 \pm 0.6$	1.18 – 3.72	$1.86 \pm 0.5$	0.77 – 2.54	$p = 0.047^*$

p (Student t-test) \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$



**Графикон бр. 4 Графички приказ на вредноста на лактати кај испитаниците во временски точки**

## 5.4 РЕГИОНАЛНА МОЗОЧНА ОКСИГЕНАЦИЈА

Базалната вредност на регионалната мозочна оксигенација во десната хемисфера, односно вредноста регистрирана пред воведување во анестезија во време ТБ, не се разликуваше сигнификантно кај двете групи испитаници ( $p = 0.95$ ). Статистички несигнификантна разлика во регионалната мозочна оксигенација на

десната хемисфера се потврди кај двете групи испитаници и интраоперативно, во времињата 5 минути пред давање на средството, 30 и 120 минути по давање на хиперосмоларното средство ( $p = 0.93$ ,  $p = 0.069$ ,  $p = 0.22$  следствено). Незначајно повисоки вредности презентираше регионалната мозочна оксигенација во десната хемисфера кај групата третирана со хипертоничен натриум хлорид по 30 минути и 2 часа од давање на средството (Табела 15).

**Табела бр. 15 Регионална мозочна оксигенација (rSO<sub>2</sub>) десно кај испитаниците**

Рег.Мозочна Оксиген. (rSO <sub>2</sub> ) десно	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
ТБ (Базална)	68.79 ± 5.8	56 – 82	68.72 ± 5.7	56 – 79	p = 0.95
Т0	71.32 ± 7.2	54 – 85	71.44 ± 5.8	60 – 82	p = 0.93
Т1	70.7 ± 6.9	58 – 83	73.21 ± 5.6	63 – 84	p = 0.069
Т2	72.7 ± 6.3	58 – 84	74.28 ± 5.6	64 – 86	p = 0.22

p (Student t-test)

ТБ – базална вредност. Пред увод во анестезија

Т0 – 5 минути пред давање на хиперосмоларното средство

Т1 – 30 минути по давање на средството

Т2 – 120 минути по давање на средството

Несигнификантни разлики во базалните вредности на регионалната мозочна оксигенација меѓу двете групи испитаници беа регистрирани и во левата хемисфера ( $p = 0.85$ ). Не беа најдени сигнификантни разлики во регионалната мозочна оксигенација во левата хемисфера и во време непосредно пред давање на средството во време Т0 ( $p = 0.76$ ), и 2 часа по давање на средството во време Т2 ( $p = 0.17$ ). Половина час по давање на средството во време Т1, двете групи испитаници имаа сигнификантно различна мозочна оксигенација во левата хемисфера ( $p = 0.037$ ), со значајно повисоки вредности во групата третирана со ХТН споредено со групата третирана со манитол ( $74.35 \pm 5.3$  vs  $72.66 \pm 6.1$ ) (Табела 16 и Графикон 5).

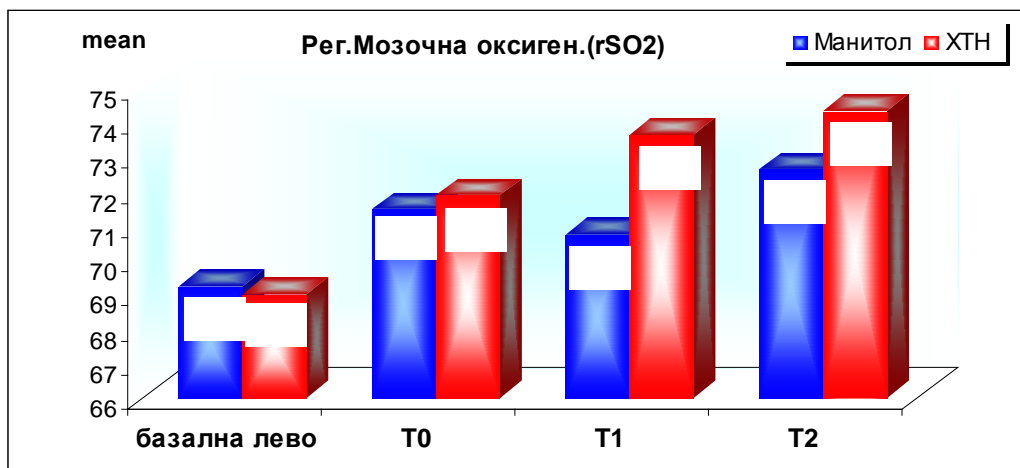
**Табела бр. 16 Регионална мозочна оксигенација (rSO<sub>2</sub>) лево кај испитаниците**

Рег.Мозочна оксиген. (rSO <sub>2</sub> ) Лево	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
ТБ(базална)	69.25 ± 5.6	54 – 84	69.02 ± 5.9	57 – 79	p = 0.85

<b>T0</b>	71.48 ± 7.2	56 – 86	71.91 ± 5.9	61 – 82	p = 0.76
<b>T1</b>	70.77 ± 7.1	58 – 84	73.67 ± 5.6	63 – 83	p = 0.037*
<b>T2</b>	72.66 ± 6.1	60 – 84	74.35 ± 5.3	63 – 84	p = 0.17

p (Student t-test)

\*p<0.05



**Графикон бр. 5 Графички приказ на регионална мозочна оксигенација (rSO2) лево**

## 5.5 МОЗОЧНА РЕЛАКСАЦИЈА

Во табела со број 17 прикажана е дистрибуцијата на двете групи испитаници во однос на квалитетот на мозочна релаксација, анализирана како перфектна релаксација, задоволителна релаксација, затегнат мозок и едем.

Мозочната релаксација беше опишана како перфектна кај 15.91 % пациенти од групата манитол и 18.6 % од групата ХТН, како задоволителна кај 65.91 % пациенти од групата манитол и 69.77 % од групата ХТН, како затегнат мозок кај 15.91 % пациенти од групата манитол и 6.98 % од групата ХТН. Кај еден пациент од групата манитол и 2 од групата ХТН постоеше едем на мозок.

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во квалитетот на мозочна релаксација, а во зависност од видот на ординираното хиперосмоларно средство интраоперативно (p = 0.61) (Табела 17).

**Табела бр. 17 Мозочна релаксација кај испитаниците**

Мозочна релаксација	група Манитол (N=44)	група ХТН (N = 43)	p value
1	7 (15.91)	8 (18.6)	p = 0.61

2	29 (65.91)	30 (69.77)	Fisher exact
3	7 (15.91)	3 (6.98)	
4	1 (2.27)	2 (4.65)	

## 5.6 БИСПЕКТРАЛЕН ИНДЕКС

Вредностите на биспектралниот индекс беа несигнификантно различни кај пациентите третирани со манитол и со хипертоничен натриум хлорид, во целиот период на следење, односно, пред давање на анестезија ( $p = 0.86$ ), непосредно пред давање на хиперосмоларно средство ( $p = 0.67$ ), 30 минути ( $p = 0.73$ ) и 120 минути по давање на средството ( $p = 0.77$ ) (Табела 18).

Табела бр. 18 Биспектрален индекс кај испитаниците

Биспектрален индекс (BIS)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean $\pm$ SD	min - max	mean $\pm$ SD	min - max	
ТБ(базал.вред)	96.64 $\pm$ 1.4	93 – 99	96.58 $\pm$ 1.4	93 – 99	p = 0.86
Т0	45.02 $\pm$ 5.2	37 – 56	45.44 $\pm$ 3.8	38 – 52	p = 0.67
Т1	43.04 $\pm$ 2.9	38 – 49	42.84 $\pm$ 2.7	38 – 49	p = 0.73
Т2	46.2 $\pm$ 3.1	41 – 53	46.02 $\pm$ 2.8	42 – 53	p = 0.77

p (Student t-test)

## 5.7 ХЕМОДИНАМСКИ ПАРАМЕТРИ

- Среден артериски притисок (МАР)

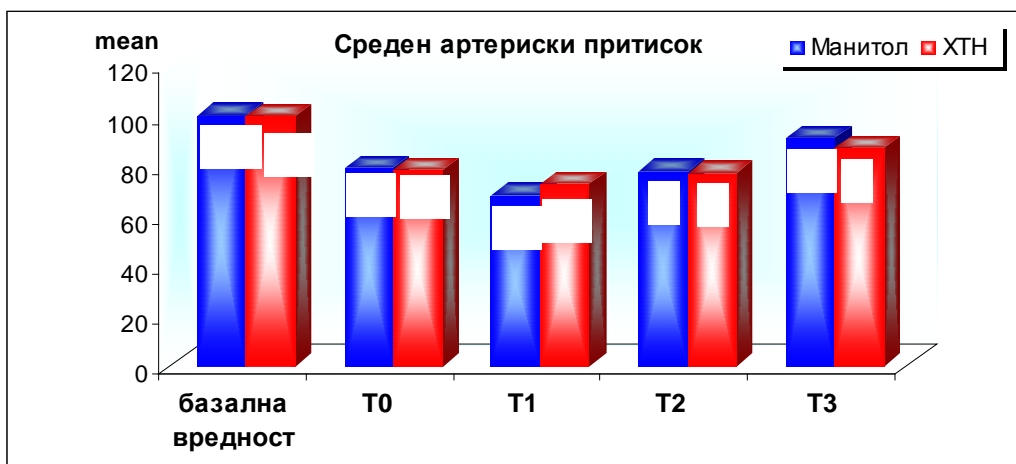
Двете групи пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на базалните вредности на средниот артериски притисок ( $p = 0.77$ ), вредностите измерени непосредно пред давање на хиперосмоларното средство ( $p = 0.64$ ) и 2 часа по давање на средството ( $p = 0.35$ ). По 30 минути од давање на средството, во групата манитол средниот артериски притисок во просек изнесуваше  $68.2 \pm 5.9$ , а во групата ХТН беше повисок и изнесуваше  $72.79 \pm 5.2$ . Разликата меѓу двете групи од 4.59 статистички се потврди како сигнификантна ( $p = 0.0002$ ). На крајот од следењето, 6

часа по давање на средството, просечниот артериски притисок беше сигнификантно повисок во групата со манитол ( $90.95 \pm 7.6$  vs  $87.02 \pm 7.3$ ;  $p = 0.016$ ) (Табела 18 и Графикон 6).

**Табела бр. 19 Среден артериски притисок кај испитаниците**

Среден артериски притисок (МАР)	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean $\pm$ SD	min - max	mean $\pm$ SD	min - max	
ТБ (базал)	$100.11 \pm 10.5$	82 – 128	$99.49 \pm 9.9$	82 – 121	$p = 0.77$
Т0	$79.07 \pm 9.4$	58 – 93	$78.21 \pm 7.7$	58 – 90	$p = 0.64$
Т1	$68.2 \pm 5.9$	58 – 82	$72.79 \pm 5.2$	57 – 83	$p = 0.0002^{**}$
Т2	$78.04 \pm 5.1$	68 – 88	$77.02 \pm 5.1$	64 – 86	$p = 0.35$
Т3	$90.95 \pm 7.6$	79 – 110	$87.02 \pm 7.3$	70 – 102	$p = 0.016^*$

p (Student t-test) \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$



**Графикон бр. 6 Графички приказ на среден артериски притисок кај испитаниците**

- **Фреквенција на срце**

Пред давање на анестезија, меѓу двете групи не беше регистрирана сигнификантна разлика во срцевата фреквенција ( $p = 0.36$ ). Двете групи имаа незначајно различна срцева фреквенција непосредно пред давање на хиперосмоларното средство ( $p = 0.76$ ). Несигнификантна беше разликата во срцевата

фреквенција меѓу двете групи и по давање на средството, во време 30 минути по давање на средството ( $p = 0.68$ ), 2 часа ( $p = 0.31$ ) и 6 часа ( $p = 0.44$ ) по давање на средството (Табела 20).

**Табела бр. 20 Фреквенција на срцето кај испитаниците**

фреквенција	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean $\pm$ SD	min - max	mean $\pm$ SD	min - max	
ТБ (баз. вред)	72.34 $\pm$ 11.5	55 – 96	74.51 $\pm$ 10.5	55 – 99	p = 0.36
Т0	61.23 $\pm$ 8.8	47 – 80	61.79 $\pm$ 8.3	48 – 78	p = 0.76
Т1	65.39 $\pm$ 7.2	52 – 82	64.77 $\pm$ 6.8	52 – 81	p = 0.68
Т2	68.82 $\pm$ 5.8	58 – 89	67.6 $\pm$ 5.3	58 – 77	p = 0.31
Т3	71.02 $\pm$ 9.1	58 – 94	69.63 $\pm$ 7.6	57 – 88	p = 0.44

p (Student t-test)

## 5.8 ГАСНИ АНАЛИЗИ

### • рН на крвта

Резултатите од истражувањето покажаа дека видот на интраоперативно даденото хиперосмоларно средство имаше сигнификантно влијание на рН на крвта. Овој коментар се должи на тестираната разлика во просечната вредност на рН меѓу двете групи, која беше несигнификантна пред воведот во анестезија ( $p = 0.76$ ), и непосредно пред давање на средството ( $p = 0.13$ ), а сигнификантна за  $p = 0.011$  по 30 минути од давање на средството, и за  $p = 0.0025$  по 120 минути од давање на средството.

И во двете последни времиња беше регистрирана значајно повисока просечна вредност на рН на крвта во групата третирана со манитол ( $7.41 \pm 0.04$  vs  $7.39 \pm 0.03$ ;  $7.41 \pm 0.04$  vs  $7.41 \pm 0.04$  консеквентно) (Табела 21 и Графикон7).

**Табела бр. 21 Вредност на рН кај испитаниците**

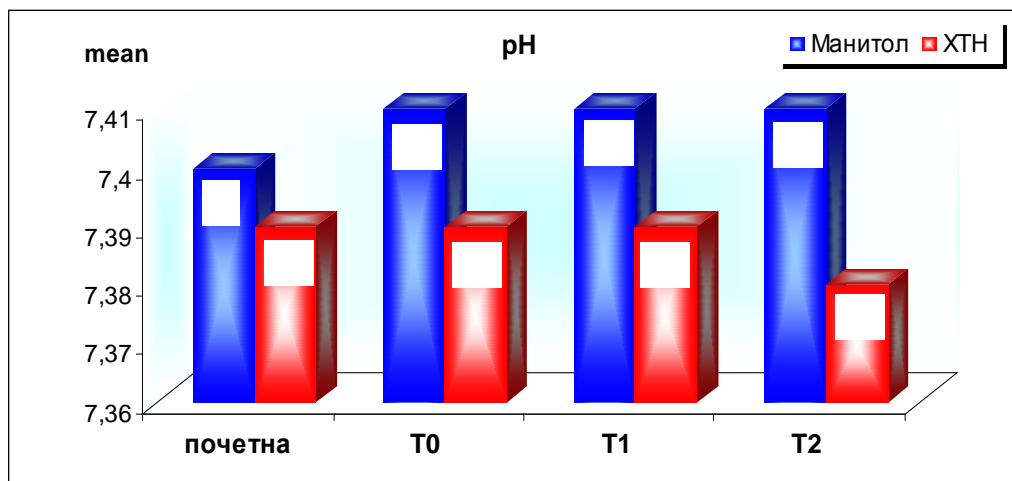
рН	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean $\pm$ SD	min - max	mean $\pm$ SD	min - max	
ТБ (базал. вред)	7.40 $\pm$ 0.05	7.31 – 7.52	7.39 $\pm$ 0.04	7.32 – 7.48	p = 0.76



<b>T0</b>	7.41 ± 0.04	7.29 – 7.50	7.39 ± 0.04	7.29 – 7.49	p = 0.13
<b>T1</b>	7.41 ± 0.04	7.30 – 7.49	7.39 ± 0.03	7.32 – 7.46	p = 0.011*
<b>T2</b>	7.41 ± 0.04	7.34 – 7.47	7.38 ± 0.03	7.29 – 7.46	p = 0.0025**

p (Student t-test)

\*p<0.05 \*\*p<0.01



Графикон бр. 7 Графички приказа на вредност на рН кај испитаниците

- **Парцијален притисок на јаглерод диоксид (PaCO<sub>2</sub>) во артериска крв**

Парцијалниот притисок на јаглерод диоксид во крвта беше сигнификантно понизок во групата третирана со манитол споредено со групата третирана со хипертоничен натриум хлорид ( $4.57 \pm 0.45$  vs  $5.05 \pm 0.50$ ;  $p = 0.000014$ ) пред воведот во анестезија во време ТБ, а несигнификантно исто така понизок и во време Т0. Во анализираните времиња Т1 и Т2, PaCO<sub>2</sub> беше повисок во групата манитол, но статистичка сигнификантна разлика се потврди само при крајното мерење, 2 часа по давање на хиперосмоларното средство ( $p < 0.0001$ ). Во ова време беше измерен просечен PaCO<sub>2</sub> од  $4.95 \pm 0.38$  во групата манитол, а  $4.38 \pm 0.16$  во групата ХТН (Табела 22 и Графикон 8).

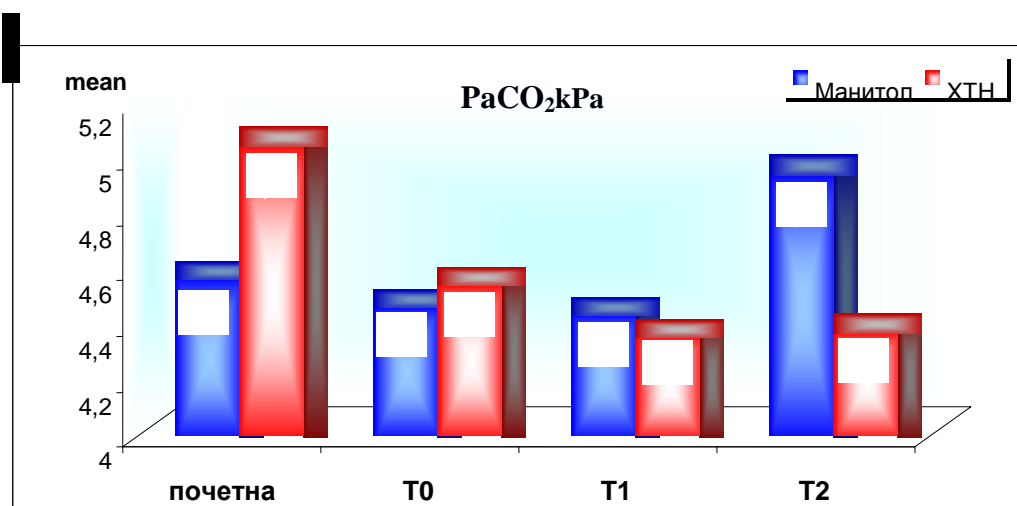
Табела бр. 22 Вредност на PaCO<sub>2</sub> кај испитаниците

PaCO <sub>2</sub> kPa	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	

<b>ТБ (базал. вред)</b>	4.57 ± 0.45	3.49 – 5.21	5.05 ± 0.50	4.12 – 6.51	p = 0.000014**
<b>T0</b>	4.47 ± 0.49	3.77 – 5.7	4.55 ± 0.34	3.99 – 5.3	p = 0.35
<b>T1</b>	4.44 ± 0.45	3.89 – 5.64	4.36 ± 0.22	3.89 – 4.89	p = 0.31
<b>T2</b>	4.95 ± 0.38	4.33 – 5.82	4.38 ± 0.16	4.04 – 4.76	p < 0.0001

p (Student t-test)

\*\*p<0.01



Графикон бр. 8 Графички приказ на PaCO<sub>2</sub> кај испитаниците

- Парцијален притисок на кислород (PaO<sub>2</sub>)

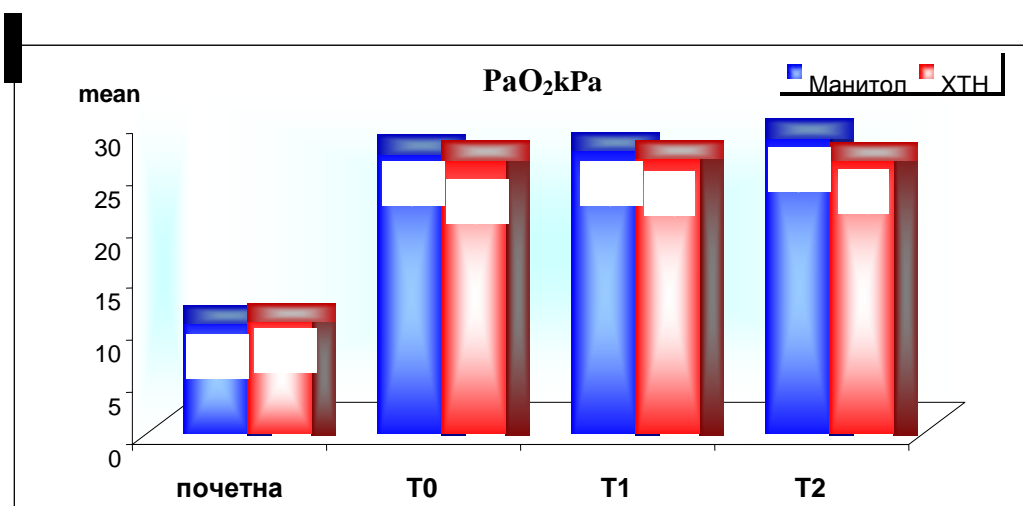
Двете групи испитаници имаа несигнификантно различни вредности на парцијален притисок на кислород во крвта пред воведот во анестезија (p = 0.34), непосредно пред давање на средството (p = 0.92), и половина час по давање на средството (p = 0.25). За p = 0.0001 се потврди сигнификантно различен pO<sub>2</sub> меѓу двете групи 120 минути по давање на средството. Просечниот парцијален притисок на кислород во крвта беше сигнификантно повисок во групата манитол компарирано со групата ХТН по 120 минути од давање на средството (28.61 ± 2.82 vs 26.4 ± 2.33) (Табела 23 и Графикон 9).

Табела бр. 23 Вредност на PaO<sub>2</sub> кај испитаниците

PaO <sub>2</sub> kPa	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	

<b>почетна</b>	10.69 ± 1.09	8.21 – 12.76	10.91 ± 0.99	8.58 – 12.76	p = 0.34
<b>T0</b>	27.11 ± 3.55	18.78 – 32.87	26.49 ± 2.79	20.97 – 31.1	p = 0.92
<b>T1</b>	27.32 ± 3.33	20.13 – 33.01	26.6 ± 2.4	21.56 – 31.02	p = 0.25
<b>T2</b>	28.61 ± 2.82	23.47 – 32.98	26.4 ± 2.3	21.6 – 30.5	p = 0.0001**

p (Student t-test)



Графикон бр. 9 Графички приказ на PaO<sub>2</sub> кај испитаниците

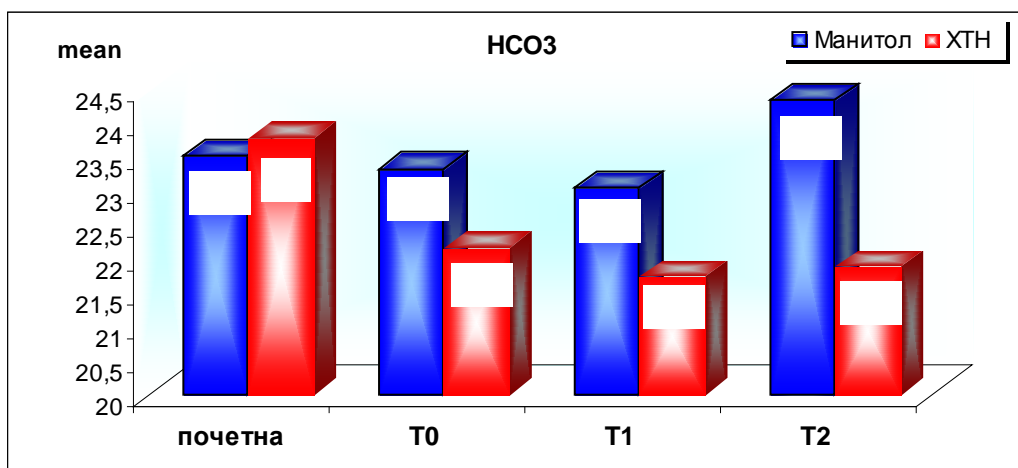
- **Бикарбонати (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)**

Вредностите на бикарбонатите одредени пред воведот во анестезија (ТБ) и непосредно пред давање на хиперосмоларното средство (Т0) не се разликуваа сигнификантно меѓу двете групи испитаници (p = 0.62, p = 0.07 консеквентно). Вредностите измерени по 30 минути (Т1) и 120 минути (Т2) од давање на средството беа сигнификантно различни меѓу двете групи, со сигнификантност од p = 0.041 за тестираната разлика во време 30 минути по давање на средството и p = 0.00009 за тестираната разлика во време 120 минути по давање на средството. Просечните вредности на HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> по 30 минути од давање на средството беа значајно повисоки во групата манитол компарирано со групата ХТН (23.05 ± 3.17 vs 21.75 ± 2.66); и по 2 часа од давање на средството вредностите на HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> во просек беа значајно повисоки во групата третирана со манитол (24.34 ± 3.0 vs 21.89 ± 2.54) (Табела 24 и Графикон 10).

Табела бр. 24 Вредност на бикарбонати во крв кај испитаниците

HCO <sub>3</sub>	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
<b>TБ</b>	23.52 ± 2.69	17.8 – 29.7	23.8 ± 2.40	19.4 – 28.4	p = 0.62
<b>T0</b>	23.32 ± 3.26	17.5 – 31.2	22.17 ± 2.62	17.5 – 29.4	p = 0.07
<b>T1</b>	23.05 ± 3.17	17.1 – 31.5	21.75 ± 2.66	16.8 – 30.3	p = 0.041*
<b>T2</b>	24.34 ± 3.0	18.3 – 32.7	21.89 ± 2.54	17.4 – 28.9	p = 0.00009**

p (Student t-test) \*p<0.05 \*\*p<0.01



Графикон бр. 10 Графички приказ на бикарбонати во крв кај испитаниците

- **Базен екцес**

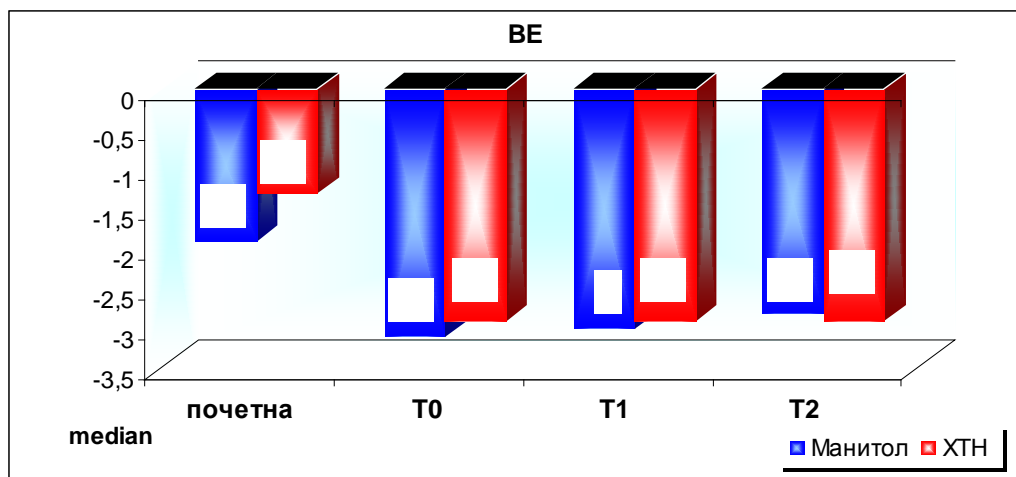
Пациентите третирани со манитол и со хипертоничен натриум хлорид имаа несигнификантно различни вредности за базен екцес пред вовед во анестезија (p = 0.19), непосредно пред давање на хипертоничното средство (p = 0.8) и 30 минути по давање на средството (p = 0.78), а сигнификантно различни по 2 часа од давање на средството (p = 0.038). Во ова време беа измерени просечни вредности за базен екцес од  $-1.99 \pm 2.2$  во групата манитол, а  $-2.79 \pm 1.2$  во групата ХТН; медијалните вредности на ВЕ изнесуваа  $-2.8$  (ранг  $-3.3-1.45$ ) во групата со манитол, а  $-2.9$  (ранг  $-3.6-2.1$ ) во групата ХТН (Табела 25 и Графикон 11).

Табела бр. 25 Вредност на базен екцес во крв кај испитаниците

ВЕ	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	median(IQR)	mean ± SD	median(IQR)	

<b>Почетна</b>	-1.16 ± 2.5	-1.9 (-3.1-1.15)	-0.71 ± 1.9	-1.3 (-2.4 – 1.1)	p = 0.19
<b>T0</b>	-2.43 ± 2.9	-3.1 (-4.3-0.8)	-2.7 ± 1.8	-2.9 (-3.8-1.8)	p = 0.8
<b>T1</b>	-2.49 ± 2.7	-3(-4.2-1.5)	-2.99 ± 1.6	-2.9(-4.1-2.3)	p = 0.78
<b>T2</b>	-1.99 ± 2.2	-2.8(-3.3-1.45)	-2.79 ± 1.2	-2.9(-3.6—2.1)	p = 0.038*

p(Mann-Whitney test) \*p<0.05



Графикон бр. 11 Графички приказ на базен екцес во крв кај испитаниците

- Сатурација на хемоглобин со кислород ( $\text{SaO}_2$ ) во артериската крв

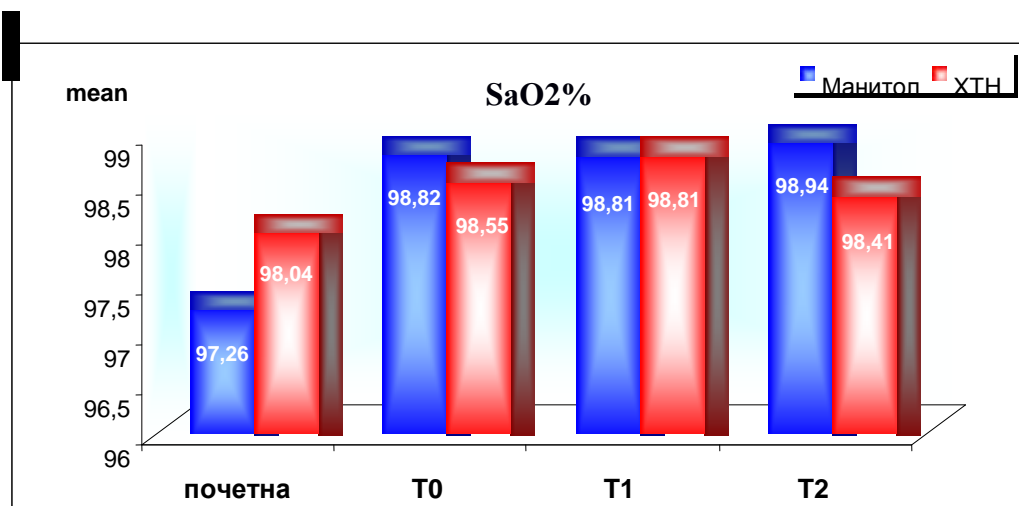
Почетните вредности на сатурација на хемоглобин со кислород ( $\text{SaO}_2$ ) во артериската крв, одредени пред воведот во анестезија беа сигнификантно пониски во групата манитол споредено со групата ХТН ( $97.26 \pm 1.2$  vs  $98.04 \pm 1.1$ ;  $p = 0.0016$ ). Вредностите на  $\text{SaO}_2$  не се разликуваа значајно меѓу двете групи во наредните две мерења, односно 5 минути пред давање на хиперосмоларното средство ( $p = 0.11$ ) и 30 минути по давање на средството ( $p = 0.97$ ). По 2 часа од давање на средството просечната сатурација на хемоглобин со кислород во артериската крв изнесуваше  $98.94 \pm 0.7$  во групата третирана со манитол, а  $98.41 \pm 0.8$  во групата третирана со хипертоничен натриум хлорид, и разликата од 0.53 % сатурација и статистички се потврди како значајна ( $p = 0.0019$ ) (Табела 26 и Графикон 12).

Табела бр. 26 Вредност на SaO<sub>2</sub> кај испитаниците

SaO <sub>2</sub> %	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
почетна	97.26 ± 1.2	94.7 – 99.7	98.04 ± 1.1	95.4 – 100	p = 0.0016**
T0	98.82 ± 0.7	97.1 – 99.8	98.55 ± 0.8	96.5 – 99.7	p = 0.11
T1	98.81 ± 0.7	96.8 – 99.8	98.81 ± 0.7	96.8 – 99.8	p = 0.97
T2	98.94 ± 0.7	97.3 – 99.8	98.41 ± 0.8	96.5 – 99.7	p = 0.0019**

p (Student t-test)

\*p<0.05 \*\*p<0.01



Графикон бр. 12 Графички приказ на SaO<sub>2</sub> кај испитаниците

- Пулсоксиметрија (SpO<sub>2</sub>)

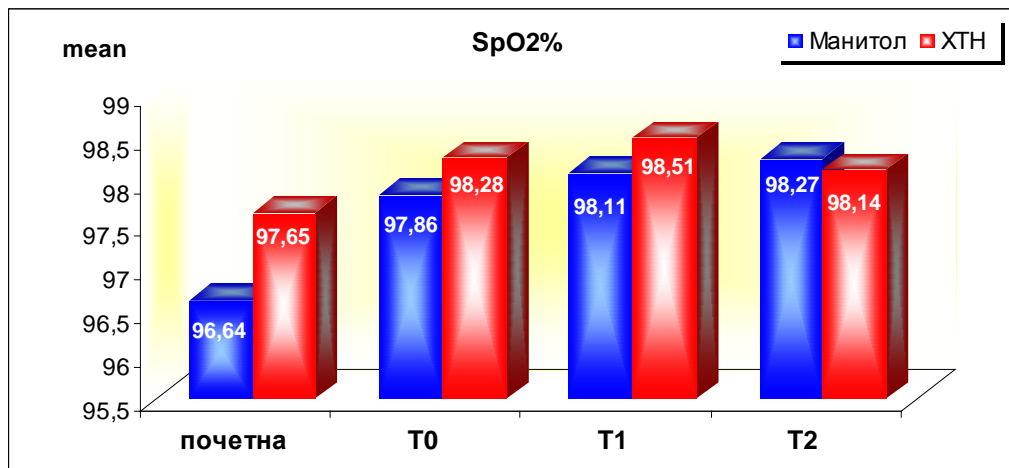
За p = 0.005 статистичката анализа потврди сигнификантно пониски вредности на сатурација на хемоглобин со кислород во групата манитол мерен неинвазивно со пулсоксиметрија пред воведот во анестезија (96.64 ± 1.8 vs 97.65 ± 1.5). Во сите останати временски периоди, просечните вредности на SpO<sub>2</sub> меѓу двете групи не се разликуваа значајно (Табела 27 и Графикон 13).

Табела бр. 27 Вредност на пулсоксиметријата SpO<sub>2</sub> кај испитаниците

SpO <sub>2</sub> %	група Манитол (N = 44)		група ХТН (N = 43)		p value
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max	
почетна	96.64 ± 1.8	92 – 100	97.65 ± 1.5	94 – 100	p = 0.005**
T0	97.86 ± 1.2	95 – 100	98.28 ± 1.1	96 – 100	p = 0.09
T1	98.11 ± 0.9	96 – 100	98.51 ± 0.9	97 – 100	p = 0.052
T2	98.27 ± 0.9	96 – 100	98.14 ± 0.9	96 – 100	p = 0.5

p (Student t-test)

\*\*p<0.01



Графикон бр. 13 Графички приказ на SpO<sub>2</sub> кај испитаниците

## 5.9 ПРОМЕНИ ВО ХТН ГРУПАТА

### 5.9.1 Електролитен статус

Табела со број 28 ги прикажува промените во параметрите на електролитниот статус во анализираниот временски период.

- **Натриум (Na)**

Базалните просечни серумски вредности на натриум се зголемуваа 30 и 120 минути по давањето на хипертоничен натриум хлорид ( $139.58 \pm 5.1$ ,  $140.53 \pm 4.9$ ,  $143.21 \pm 4.9$  консеквентно), а потоа се регистрира намалување, односно шестиот час по давање на средството ( $141.3 \pm 3.8$ ) (Графикон 14). Споредбените разлики во вредностите на Na во сите времиња се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 29).

- **Калиум (K)**

Промените во просечните вредности на калиум во временските точки, непосредно пред давањето на хипертоничен натриум хлорид, 30 минути, 2 часа и 6 часа потоа, не се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 29 и Графикон 16).

- **Магнезиум (Mg)**

Во просечните вредности на магнезиум беше регистрирано зголемување, од базалните  $0.83 \pm 0.2$ , на  $0.84 \pm 0.1$ , половина час по давањето на хипертоничен натриум хлорид, до вредности од  $0.85 \pm 0.1$ , по 2 и 6 часа од давањето на средството. Статистичката анализа покажа дека зголемувањето на Mg на вториот, односно шестиот час по давање на средството беше сигнификантно во однос на вредностите регистрирани 30 минути по давање на средството и вредностите непосредно пред давањето на средството, а несигнификантно 30 минути минути по давање на средството во однос на вредностите непосредно пред давање на средството (Табела 29 и Графикон 17).

- **Калциум (Ca)**

Серумските вредности на калциум во просек презентираат зголемување 30 минути по давањето на хипертоничен натриум хлорид ( $2.23 \pm 0.2$  vs  $2.18 \pm 0.2$ ), а потоа нивно намалување вториот ( $2.22 \pm 0.2$ ) и шестиот час по давање на средството ( $2.21 \pm 0.2$ ). Статистичка сигнификантност во промените на Ca во анализираниот период беше потврдена меѓу времињата 2 часа по давање на средството и базалните вредности, и 30 минути по давање на средството и базалните вредности (Табела 29 и Графикон 18).

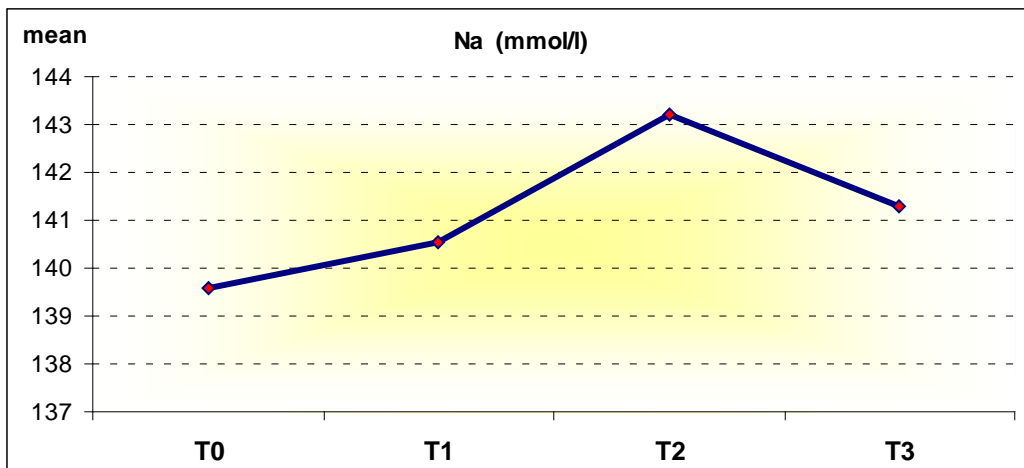
- **Хлор (Cl)**

Базалните просечни серумски вредности на хлор се зголемуваа 30 и 120 минути по давање на хипертоничен натриум хлорид ( $102.37 \pm 5.5$ ,  $103.60 \pm 5.3$ ,  $106.26 \pm 5.0$  консеквентно), а по 6 часа беше регистрирано нивно намалување ( $104.81 \pm 3.9$ ). Споредбените разлики во вредностите на хлор во сите времиња се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 29 и Графикон 15).

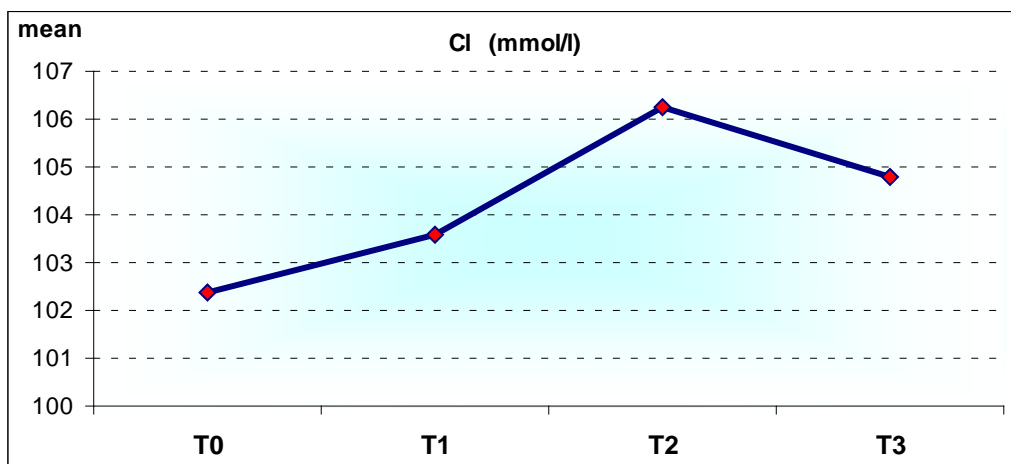
**Табела бр. 28 Просечна серумска вредност на електролити во сите временски точки при давање на ХТН**

варијабла	T0	T1	T2	T3
Na (mmol/l)	$139.58 \pm 5.1$	$140.53 \pm 4.9$	$143.21 \pm 4.9$	$141.3 \pm 3.8$
K (mmol/l)	$4.27 \pm 0.5$	$4.25 \pm 0.5$	$4.25 \pm 0.4$	$4.31 \pm 0.3$
Mg (mmol/l)	$0.83 \pm 0.2$	$0.84 \pm 0.1$	$0.85 \pm 0.1$	$0.85 \pm 0.1$
Ca (mmol/l)	$2.18 \pm 0.2$	$2.23 \pm 0.2$	$2.22 \pm 0.2$	$2.21 \pm 0.2$
Cl (mmol/l)	$102.37 \pm 5.5$	$103.60 \pm 5.3$	$106.26 \pm 5.0$	$104.81 \pm 3.9$

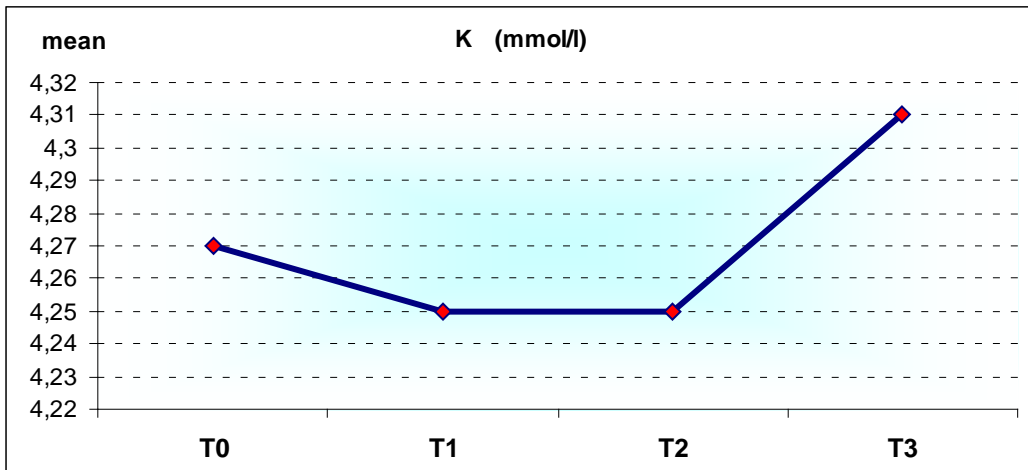




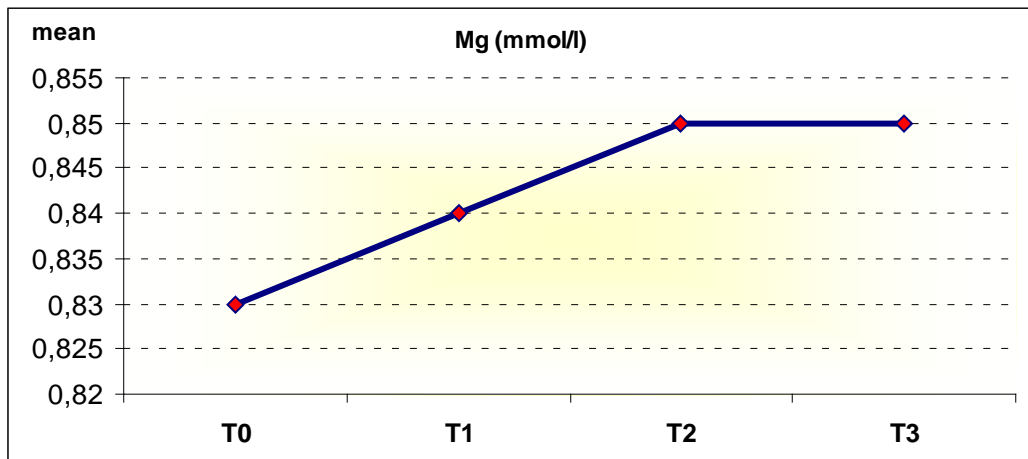
**Графикон бр. 14** Графички приказ на просечна вредност на натриум кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН



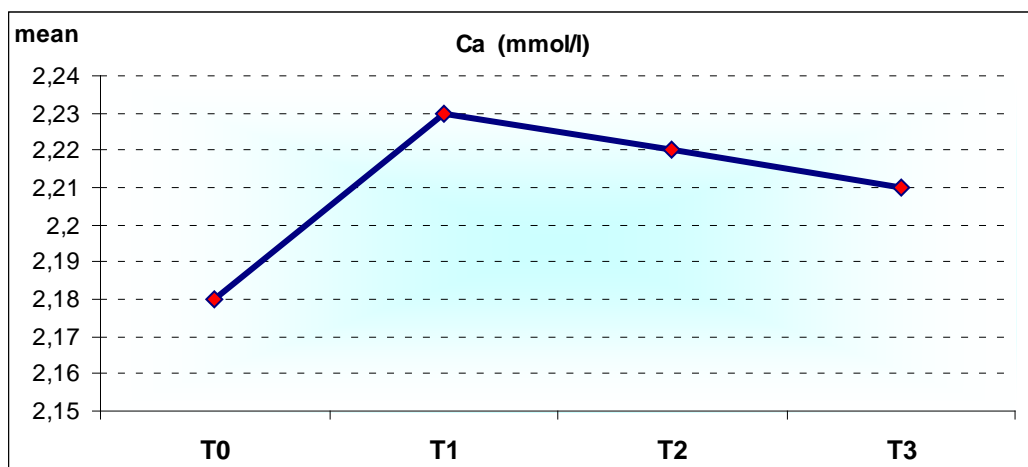
**Графикон бр. 15** Графички приказ на просечна вредност на хлор кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН



**Графикон бр. 16** Графички приказ на просечна вредност на калиум кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН



**Графикон бр. 17** Графички приказ на просечна вредност на магнезиум кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН



**Графикон бр. 18** Графички приказ на просечна вредност на калциум кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН

**Табела бр. 29 Споредбени разлики на просечна серумска вредност на електролити во сите временски точки при давање на ХТН**

варијабла	p value				
	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Mg (mmol/l)	Ca (mmol/l)	Cl (mmol/l)
T3 – T2	<b>0.00019</b>	ns	ns	ns	<b>0.003</b>
T3 – T1	<b>0.04</b>	ns	<b>0.044</b>	ns	<b>0.029</b>
T3 – T0	<b>0.00016</b>	ns	<b>0.043</b>	ns	<b>0.000019</b>
T2 – T1	<b>&lt; 0.0001</b>	ns	<b>0.021</b>	ns	<b>&lt; 0.0001</b>
T2 – T0	<b>&lt; 0.0001</b>	ns	0.04	<b>0.034</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
T1 – T0	<b>0.00018</b>	ns	ns	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>

## 5.9.2 Други фактори

- **Осмоларност**

Половина час по давање на хипертоничниот натриум хлорид, осмоларноста се зголеми на просечна вредност од  $294.14 \pm 9.4$ , а два часа по давањето на средството на  $299.26 \pm 9.3$ , по што беше регистрирано намалување на просечната вредност на  $296.95 \pm 9.4$ , шестиот час по давање на средството. Споредбените разлики во вредностите на осмоларноста во сите временски периоди се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 30, 31 и Графикон 19).

- **Диуреза**

Во целиот период на следење, по давањето на хипертоничен натриум хлорид диурезата просечно сигнификантно се зголемуваше ( $183.72 \pm 101.1$ ,  $291.86 \pm 96.9$ ,  $702.33 \pm 184.5$ ,  $1348.8 \pm 194.4$  следствено) (Табела 30, 31 и Графикон 20).

- **Внес на течност**

Сигнификантно зголемен просечен внес на течност беше регистриран во сите временски периоди, и тоа во период од 6 часа по давање на хипертоничниот натриум хлорид ( $909.3 \pm 152.5$ ,  $1102.32 \pm 122.4$ ,  $1802.33 \pm 135.4$ ,  $2804.65 \pm 178.6$ ) (Табела 30, 31 и Графикон 21).

- **CRP**

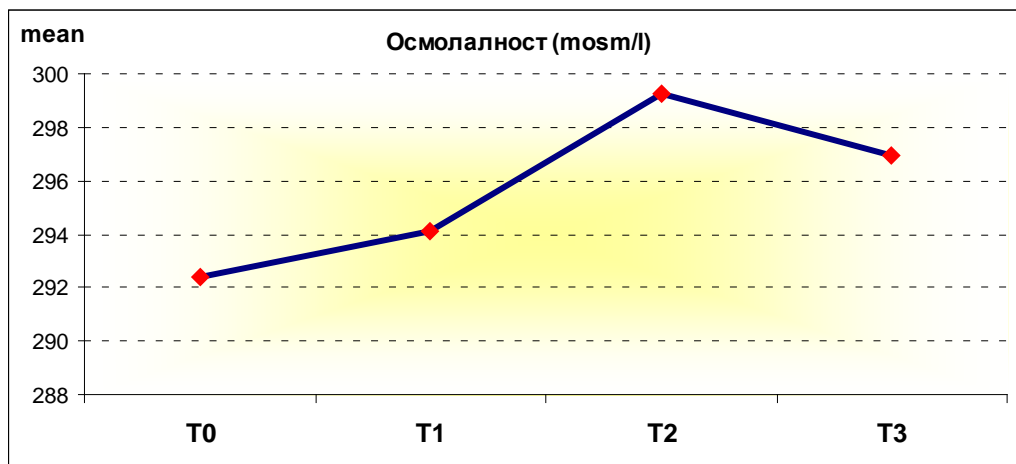
Во целиот период на следење по давањето на хипертоничен натриум хлорид, вредностите на Ц-реактивниот протеин сигнификантно се зголемуваа ( $2.08 \pm 1.9$ ,  $2.34 \pm 1.8$ ,  $3.66 \pm 2.2$ ,  $6.79 \pm 14.9$  консеквентно) (Табела 30, 31 и Графикон 22).

- **Лактати**

Половина час по давањето на хипертоничен натриум хлорид беше регистрирано зголемување на лактатите на просечна вредност од  $2.05 \pm 0.5$ , а два часа по давањето на средството на  $2.35 \pm 0.4$ , по што беше регистрирано намалување на просечна вредност на  $1.86 \pm 0.4$  шестиот час по давање на средството. Споредбените разлики во вредностите на лактатите во сите временски периоди се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 30, 31 и Графикон 23).

**Табела бр. 30 Просечна вредност на осмоларност, диуреза, внес на течност, CRP и лактати во сите временски точки при давање на ХТН**

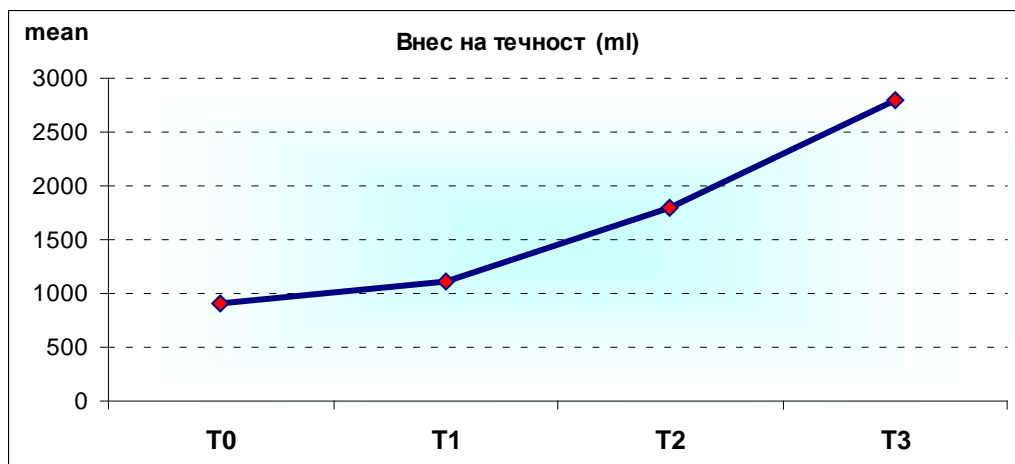
варијабла	T0	T1	T2	T3
Осмоларност(mosm/l)	292.37±9.5	294.14±9.4	299.26±9.3	296.95±9.4
Диуреза(ml)	183.72±101.1	291.86±96.9	702.33±184.5	1348.8±194.4
Внес на течност(ml)	909.3±152.5	1102.32±122.4	1802.33±135.4	2804.65±178.6
CRP-Ц(mg/l)	2.08±1.9	2.34±1.8	3.66±2.2	6.79±14.9
Лактати(mmol/l)	1.33±0.6	2.05±0.5	2.35±0.4	1.86±0.4



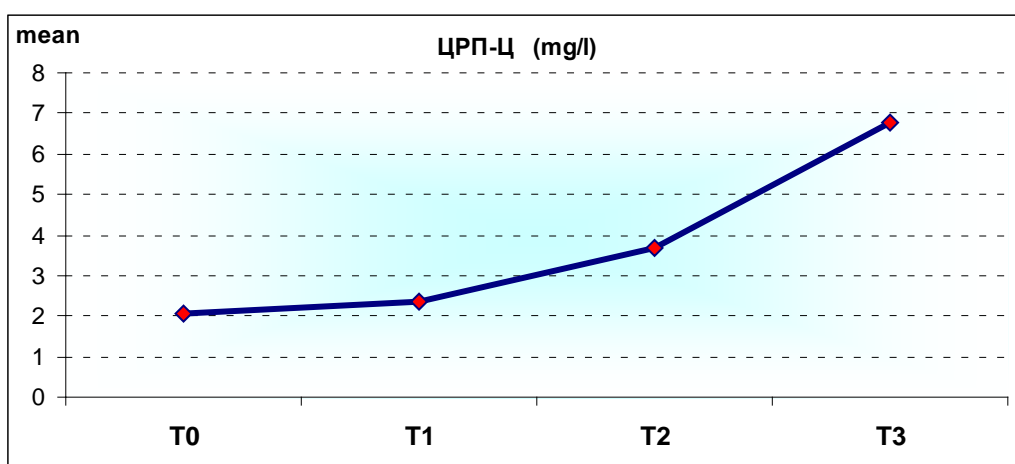
**Графикон бр. 19 Графички приказ на просечна вредност на осмоларност кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН**



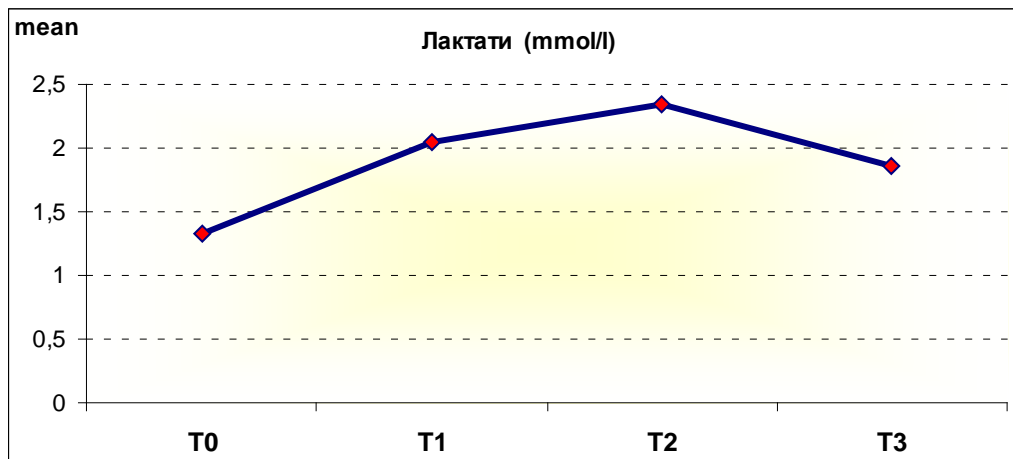
**Графикон бр. 20** Графички приказ на просечна вредност на диуреза кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН



**Графикон бр. 21** Графички приказ на просечна вредност на внес на течност кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН



**Графикон бр. 22** Графички приказ на просечна вредност на CRP кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН



Графикон бр. 23 Графички приказ на просечна вредност на лактати кај испитаниците во сите временски точки при давање на ХТН

Табела бр. 31 Споредбена разлика во просечни вредности на осмоларност, диуреза, внес на течност, CRP-Ц и лактати во сите временски точки при давање на ХТН

варијабла	p value				
	Осмолалност	Диуреза	Внес на течност	CRP-Ц	Лактати
T3 – T2	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0116
T3 – T1	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.000129
T3 – T0	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
T2 – T1	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
T2 – T0	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
T1 – T0	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

### 5.9.3 Регионална мозочна оксигенација во ХТН групата

И во десната и во левата мозочна хемисфера мозочната оксигенација прогресивно се менуваше во целиот период на следење.

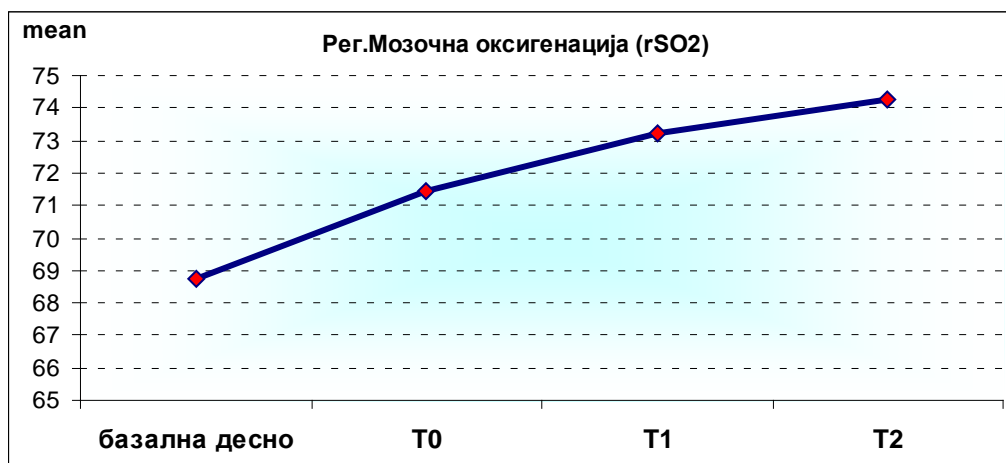
**Десно** – Просечната вредноста на rSO<sub>2</sub> во десната хемисфера од базална 68.72 ± 5.7 се зголеми на 71.44 ± 5.8 половина час по давање на средството ХТН, а два часа по давање на средството на 73.21 ± 5.6, и на 74.28 ± 5.6 шест часа по давање на средството (Табела 32 и Графикон 24).

**Лево** – Во левата хемисфера, просечната базална вредност на rSO<sub>2</sub> од 69.02 ± 5.9 се зголеми на 71.91 ± 5.9 по 30 минути од давање на средството ХТН, на 73.67 ± 5.6 по два часа од давање на средството, и на 74.35 ± 5.3 по шест часа од давање на средството (Табела 33 и Графикон 25).

Споредбените разлики во просечните вредности на регионалната мозочна оксигенација во десната и левата хемисфера во сите временски периоди се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 34).

**Табела бр. 32 Просечна вредност на регионална мозочна оксигенација десно во сите временски точки при давање на ХТН**

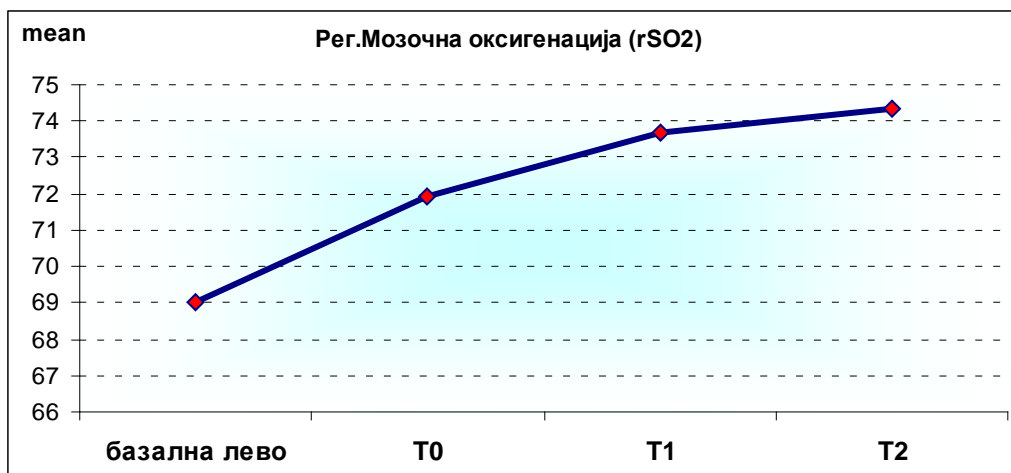
варијабла	базална десно	T0	T1	T2
Рег. Мозочна оксигенација (rSO <sub>2</sub> )	68.72 ± 5.7	71.44 ± 5.8	73.21 ± 5.6	74.28 ± 5.6



**Графикон бр. 24 Просечна вредност на регионална мозочна оксигенација десно во сите временски точки при давање на ХТН**

**Табела бр. 33 Просечна вредност на регионална мозочна оксигенација лево во сите временски точки при давање на ХТН**

варијабла	базална лево	T0	T1	T2
Рег.Мозочна оксигенација (rSO2)	69.02 ± 5.9	71.91 ± 5.9	73.67 ± 5.6	74.35 ± 5.3



**Графикон бр. 25 Просечна вредност на регионална мозочна оксигенација лево во сите временски точки**

**Табела бр. 34 Споредбени разлики во просечните вредности на регионалната мозочна оксигенација во десната и левата хемисфера во сите временски периоди**

варијабла	p value	
	Рег. Мозочна оксигенација (rSO2)	
	десно	лево
T2 – T1	< 0.0001	< 0.0001
T2 – T0	< 0.0001	< 0.0001
T2 – Б.В.	< 0.0001	< 0.0001
T1 – T0	0.0565	0.0916
T1 – Б.В.	< 0.0001	< 0.0001
T0 – Б.В.	< 0.0001	< 0.0001

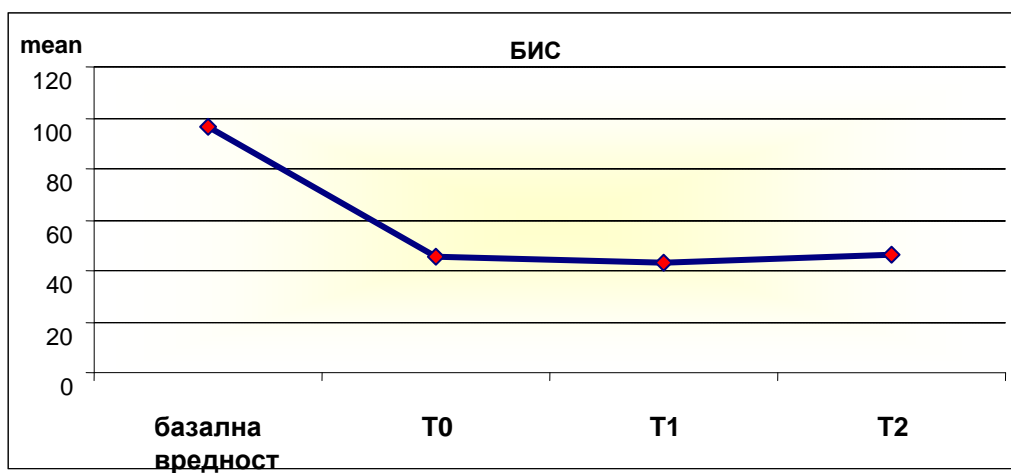


#### 5.9.4 Биспектрален индекс

Вредностите на биспектралниот индекс беа нормално највисоки, непосредно пред воведот во анестезија во ТБ ( $96.58 \pm 1.4$ ). Пред давање на средството во Т0, беше регистрирано сигнификантно намалување на овој индекс ( $45.44 \pm 3.$ ) и 30 минути по давање на средството Т1 ( $42.84 \pm 2.7$ ), по што беше регистрирано сигнификантно зголемување 120 минути по давање на средството ( $46.02 \pm 2.8$ ) (Табела 35, 36 и Графикон 26).

Табела бр. 35 Просечна вредност на BIS во сите временски точки при давање на ХТН

варијабла	ТБ-базална вредност	T0	T1	T2
BIS	$96.58 \pm 1.4$	$45.44 \pm 3.8$	$42.84 \pm 2.7$	$46.02 \pm 2.8$



Графикон бр. 26 Просечна вредност на BIS во сите временски точки при давање на ХТН

**Табела бр. 36 Споредбените разлики во просечните вредности на BIS во сите временски периоди при давање на ХТН**

варијабла	p value
	BIS
T2 – T1	< 0.0001
T2 – T0	< 0.0001
T2 – Б.В.	< 0.0001
T1 – T0	< 0.0001
T1 – Б.В.	< 0.0001
T0 – Б.В.	< 0.0001

### 5.9.5 Хемодинамски параметри

- **Среден артериски притисок**

Средниот артериски притисок по 6 часа од давањето на хипертоничен натриум хлорид, имаше просечна вредност од  $87.02 \pm 7.3$ , и беше сигнификантно понизок од базалната вредност ( $99.49 \pm 9.9$ ). Вредностите непосредно пред давањето на средството беа: ( $78.21 \pm 7.7$ ), по 30 минути од давање на средството ( $72.79 \pm 5.2$ ), и по 2 часа од давање на средството ( $77.02 \pm 5.1$ ) (Табела 37 и Графикон 27, 29).

Сигнификантно различна вредност на среден артериски притисок беше регистрирана и во сите останати компарирани времиња, со исклучок на несигнификантната разлика меѓу вредноста на средниот артериски притисок 2 часа по давање на средството и вредноста 30 минути по давање на средството (Табела 38).

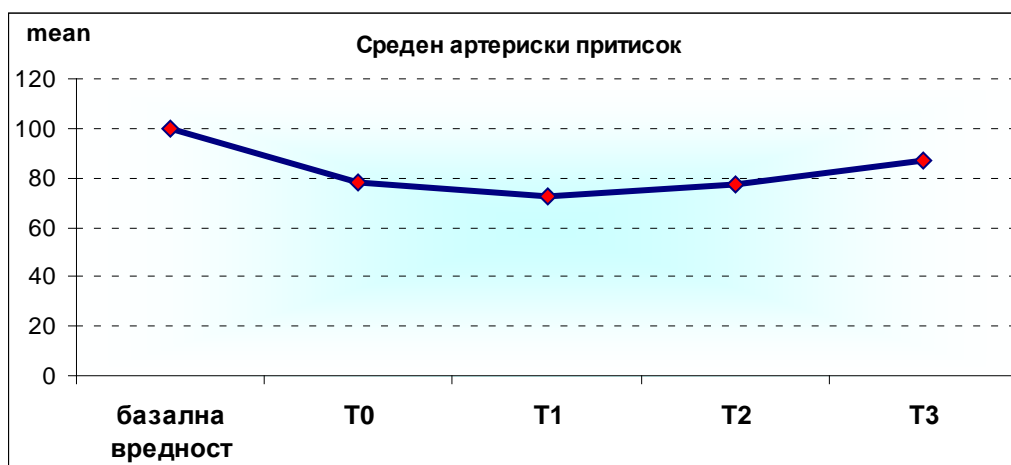
- **Срцева фреквенција**

Срцевата фреквенција имаше просечна базална вредност од  $74.51 \pm 10.5$ , а пониска во сите 4 анализирани времиња по давање на средството ( $61.79 \pm 8.3$ ,  $64.7 \pm 6.8$ ,  $67.6 \pm 5.3$ ,  $69.63 \pm 7.6$  следствено) (Табела 37 и Графикон 28).

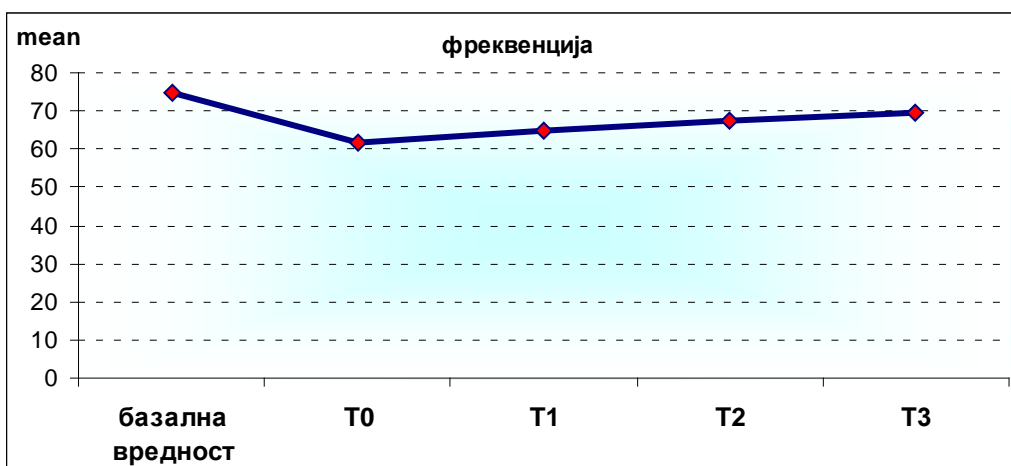
Споредбените разлики во просечната срцева фреквенција во сите времиња се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 38).

**Табела бр. 37 Просечна вредност на среден артериски притисок и фреквенција во сите временски точки при давање на ХТН**

Варијабла	Базална вредност	T0	T1	T2	T3
Среден артериски притисок	99.49 ± 9.9	78.21 ± 7.7	72.79 ± 5.2	77.02 ± 5.1	87.02 ± 7.3
Фреквенција на срце	74.51 ± 10.5	61.79 ± 8.3	64.77 ± 6.8	67.6 ± 5.3	69.63 ± 7.6



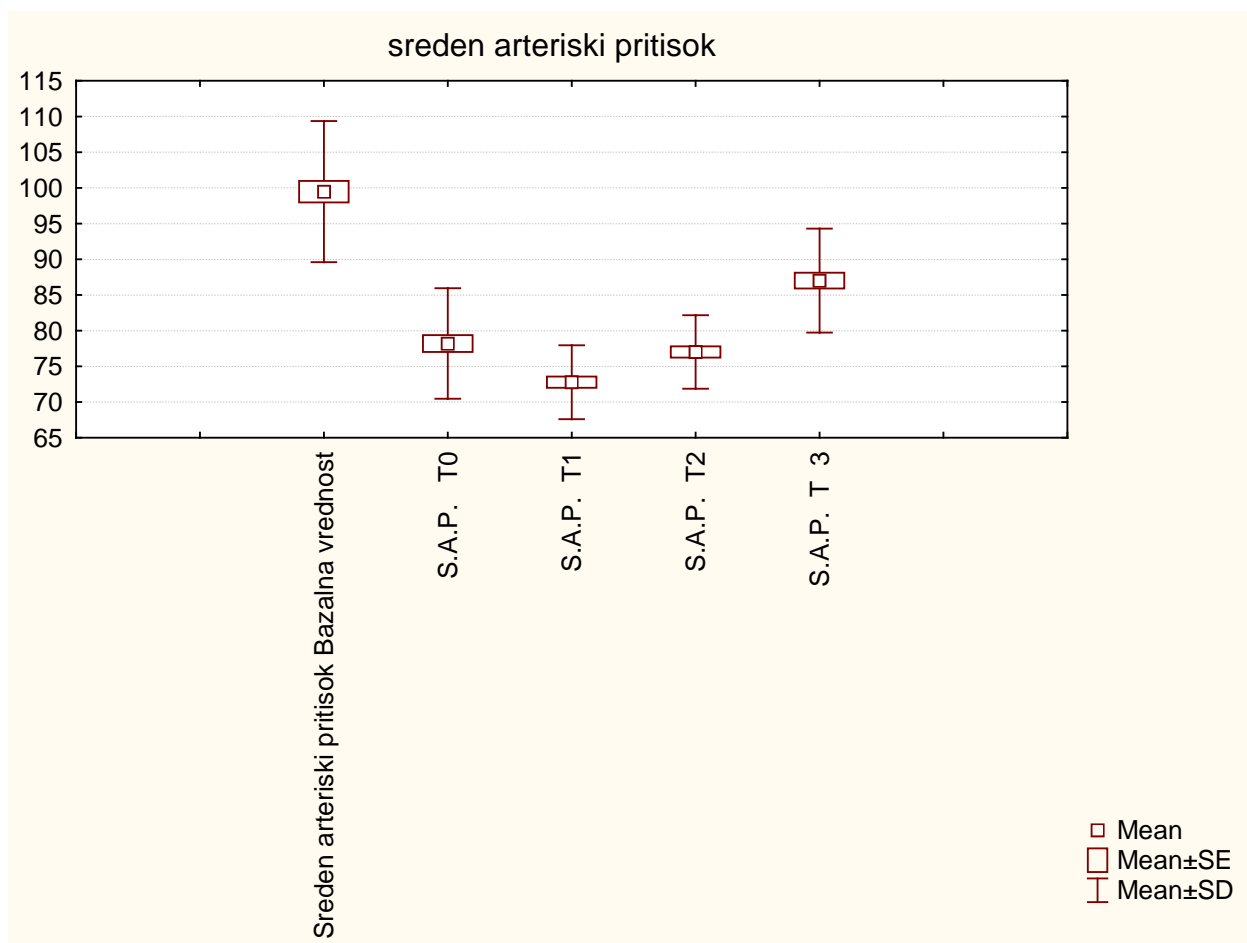
**Графикон бр. 27 Просечна вредност на среден артериски притисок во сите временски точки при давање на ХТН**



**Графикон бр. 28 Просечна вредност на срцевата фреквенција во сите временски точки при давање на ХТН**

**Табела бр. 38 Споредбените разлики во просечна вредност на среден артериски притисок и срцевата фреквенција во сите временски точки при давање на ХТН**

Варијабла	p value	
	Среден артериски притисок	фреквенција
T3 – T2	0.00000	0.016
T3 – T1	0.00000	0.0000002
T3 – T0	0.000001	0.000000
T3 – Б.В.	0.000000	0.000000
T2 – T1	0.000000	0.000316
T2 – T0	0.00000	0.000000
T2 – Б.В.	0.00000	0.000000
T1 – T0	0.000001	0.000015
T1 – Б.В.	0.000000	0.000000
T0 – Б.В.	0.000000	0.000000



**Графикон 29. Просечна вредност на среден артериски притисок во сите временски точки**

## 5.10 КОРЕЛАЦИИ

Во истражувањето беа анализирани поврзаностите меѓу одредени параметри во групата пациенти кои примале манитол, и во групата пациенти кои примале хипертоничен натриум.

### 5.10.1 Корелации $rSO_2$ со BIS, MAP и $PaCO_2$

Табела бр. 39 Корелација  $rSO_2$  со BIS, MAP и  $PaCO_2$  кај испитаниците

Варијабла	група Манитол		група ХТН	
	Pearson r	p	Pearson r	p
Базал. Вред. $rSO_2$ D/BIS	0.0462	0.77	0.125	0.42
Базал. Вред. $rSO_2$ L/BIS	0.037	0.81	0.022	0.89
T0 $rSO_2$ D/BIS	0.210	0.17	0.393	<b>0.009**</b>
T0 $rSO_2$ L/BIS	0.179	0.24	0.42	<b>0.005**</b>
T1 $rSO_2$ D/BIS	0.073	0.64	0.088	0.57
T1 $rSO_2$ L/BIS	0.12	0.44	0.243	0.12
T2 $rSO_2$ D/BIS	0.075	0.63	-0.471	<b>0.001**</b>
T2 $rSO_2$ L/BIS	0.124	0.42	-0.378	<b>0.012*</b>
Базал. Вред $rSO_2$ D/MAP	-0.049	0.75	0.056	0.72
Базал. Вред $rSO_2$ L/MAP	0.05	0.75	0.1165	0.46
T0 $rSO_2$ D/MAP	0.228	0.14	0.406	<b>0.007**</b>
T0 $rSO_2$ L/MAP	0.216	0.16	0.344	<b>0.024*</b>
T1 $rSO_2$ D/MAP	0.316	<b>0.037*</b>	0.428	<b>0.004**</b>
T1 $rSO_2$ L/MAP	0.345	<b>0.022*</b>	0.353	<b>0.02*</b>
T2 $rSO_2$ D/MAP	0.082	0.59	0.247	0.11
T2 $rSO_2$ L/MAP	0.171	0.27	0.209	0.18
Базал. Вред $rSO_2$ D/ $PaCO_2$	-0.031	0.84	0.136	0.38
Базал. Вред $rSO_2$ L/ $PaCO_2$	-0.021	0.89	0.102	0.52
T0 $rSO_2$ D/ $PaCO_2$	-0.115	0.46	0.138	0.38
T0 $rSO_2$ L/ $PaCO_2$	-0.126	0.41	0.108	0.49
T1 $rSO_2$ D/ $PaCO_2$	-0.044	0.78	0.075	0.63
T1 $rSO_2$ L/ $PaCO_2$	-0.063	0.68	0.224	0.15
T2 $rSO_2$ D/ $PaCO_2$	-0.314	<b>0.04*</b>	0.107	0.49
T2 $rSO_2$ L/ $PaCO_2$	-0.302	<b>0.046*</b>	0.166	0.29

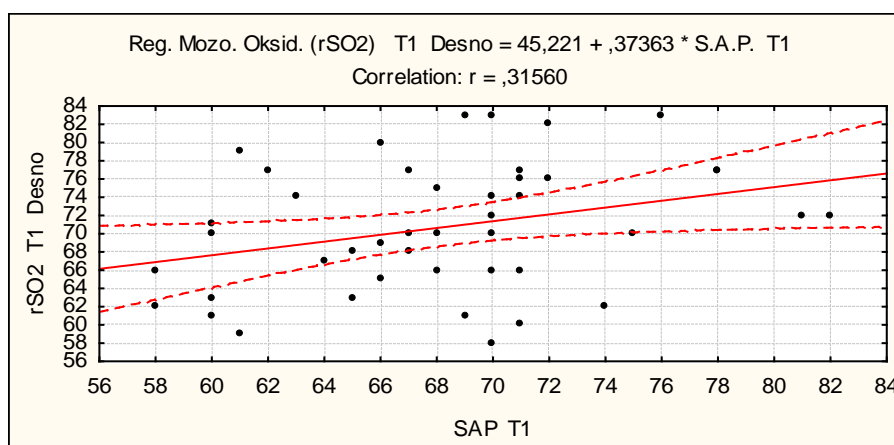
### 5.10.1.1 Корелации во група манитол

Во групата манитол сигнификантна корелација беше потврдена меѓу вредноста на регионалната мозочна оксигенација и средниот артериски притисок измерена 30 минути по давање на средството манитол, како и помеѓу вредноста на регионалната мозочна оксигенација и парцијалниот притисок на јалерод диоксид 120 минути по давањето на манитолот.

#### 5.10.1.1.1 Корелација rSO<sub>2</sub> – MAP во групата Манитол

Регионалната мозочна оксигенација на десната страна по 30 минути од давање на манитолот, позитивно, односно директно сигнификантно корелираше со средниот артериски притисок ( $r = 0.316$ ;  $p = 0.037$ ), што значи дека со зголемување на MAP, регионалната мозочна оксигенација на десната страна се зголемуваше и обратното.

За да ја квантифицираме сигнификантната поврзаност меѓу овие два параметра, направивме Линеарна регресиона анализа, со пресметување на R square и коефициентот B. Вредноста на  $R^2 = 0.1$  покажува дека 1 % од промените на rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна можат да се објаснат со MAP, а вредноста на коефициентот B од 0.374, покажува дека со зголемување на MAP за еден, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.374 (Графикон 30).

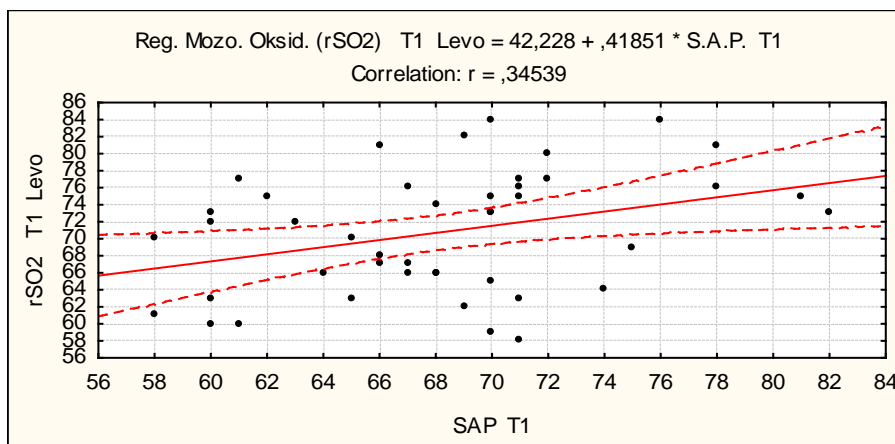


$$r = 0.316 \quad R^2 = 0.1 \quad B = 0.374 \quad (95 \% \text{ CI } 0.024 - 0.723)$$

Графикон бр. 30 Корелација rSO<sub>2</sub> десно со MAP во гр. Манитол во време T1

Регионалната мозочна оксигенација на левата страна по 30 минути од давањето на манитол, позитивно, односно директно сигнификантно корелираше со

средниот артериски притисок ( $r = 0.345$ ;  $p = 0.022$ ), што значи дека со зголемување на MAP, регионалната мозочна оксигенација на левата страна се зголемуваше, и обратното. Со Линеарна регресиона анализа добивме вредност на  $R^2 = 0.119$  што покажува дека 11,9 % од промените на  $rSO_2$  на левата мозочна страна можат да се објаснат со MAP, и вредност на коефициентот B од 0.419, што покажува дека со зголемување на MAP за еден,  $rSO_2$  на левата мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.419 (Графикон 31).

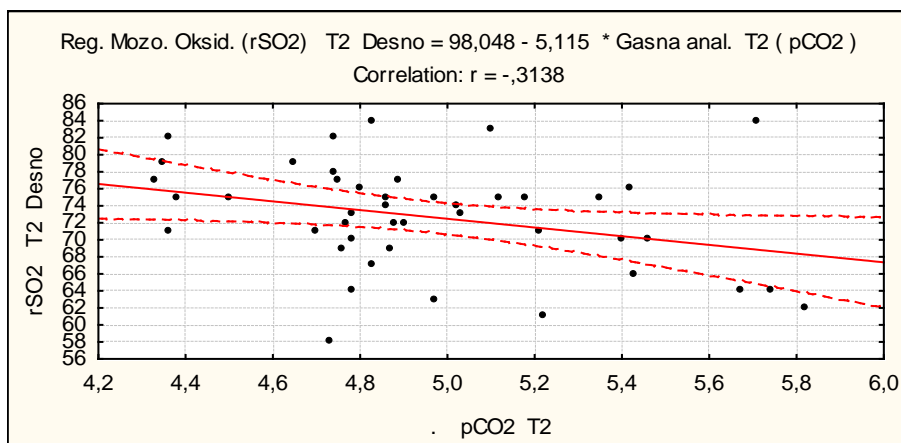


$$r = 0.345 \quad R^2 = 0.119 \quad B = 0.419 \quad (95 \% \text{ CI } 0.064 - 0.773)$$

**Графикон бр. 31 Корелација  $rSO_2$  лево со MAP во гр. Манитол во време T1**

#### 5.10.1.1.2 Корелација $rSO_{2m}$ – $PaCO_2$ во група Манитол

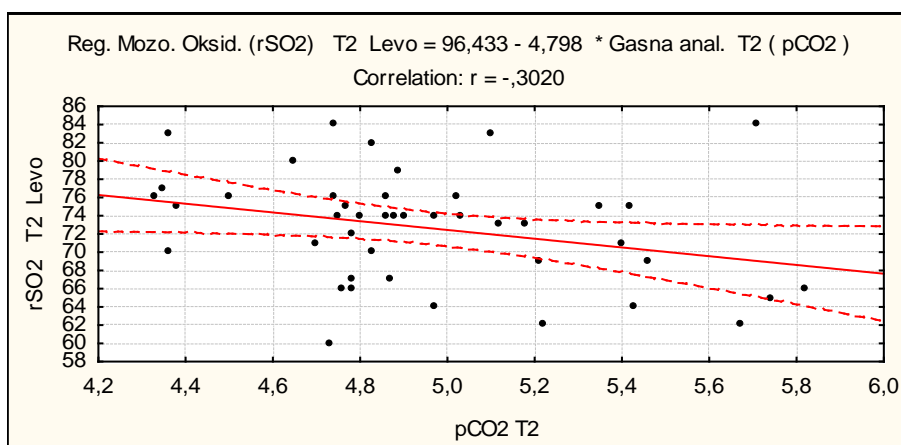
Регионалната мозочна оксигенација на десната страна по 2 часа од давањето на манитолот, негативно, односно индиректно сигнификантно корелираше со парцијалниот притисок на  $CO_2$  ( $r = -0.314$ ;  $p = 0.04$ ), што значи дека со зголемување на  $PaCO_2$ , регионалната мозочна оксигенација на десната страна се намалуваше и обратното. За да ја квантифицираме сигнификантната поврзаност меѓу овие два параметри, направивме Линеарна регресиона анализа, со пресметување на R square и коефициентот B. Вредноста на  $R^2 = 0.099$  покажува дека 9.9 % од промените на  $rSO_2$  на десната мозочна страна можат да се објаснат со  $paCO_2$ , а вредноста на коефициентот B од  $-5.115$ , покажува дека со зголемување на  $pCO_2$  за еден,  $rSO_2$  на десната мозочна страна просечно се намалуваше за 5.115 (Графикон 32).



$$r = -0.314 \quad R^2 = 0.099 \quad B = -5.115 \quad (95 \% \text{ CI } 9.934 - 0.296)$$

**Графикон бр. 32** Корелација rSO<sub>2</sub> десно и PaCO<sub>2</sub> во гр. Манитол во време T2

Регионалната мозочна оксигенација на левата страна по 2 часа од давањето на манитолот, негативно, односно индиректно сигнификантно корелираше со парцијалниот притисок на CO<sub>2</sub> ( $r = -0.302$ ;  $p = 0.046$ ), што значи дека со зголемување на PaCO<sub>2</sub>, регионалната мозочна оксигенација на левата страна се намалуваше, и обратното. Со Линеарна регресиона анализа, добивме вредност на  $R^2 = 0.091$ , што значи дека 9.1 % од промените на rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна можат да се објаснат со PaCO<sub>2</sub>, а вредноста на коефициентот B од  $-4.798$ , покажува дека со зголемување на PaCO<sub>2</sub> за еден, rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна просечно се намалуваше за 4.798 (Графикон 33).



$$r = -0.302 \quad R^2 = 0.091 \quad B = -4.798 \quad (95 \% \text{ CI } 9.516 - 0.081)$$

**Графикон 33.** Корелација rSO<sub>2</sub> лево и PaCO<sub>2</sub> во гр. Манитол во време T2

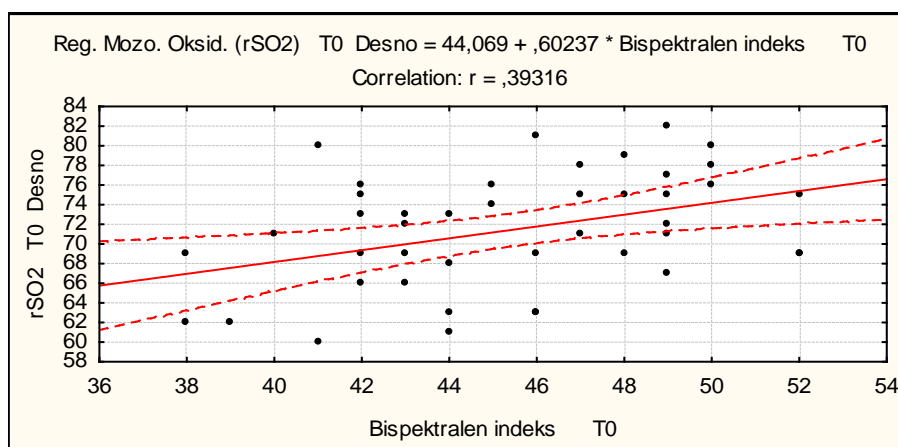


## 5.10.1.2 Корелации во група ХТН

### 5.10.1.2.1 Корелација rSO<sub>2</sub> – BIS во ХТН групата

Во групата со хипертоничен натриум хлорид, регионалната мозочна оксигенација на десната и на левата страна, сигнификантно корелираше со биспектралниот индекс непосредно пред давање на средството и два часа по давање на средството, како и со средниот артериски притисок непосредно и 30 минути по давање на средството.

Регионалната мозочна оксигенација на десната страна, непосредно пред давање на средството, позитивно, односно директно корелираше со BIS ( $r = 0.393$ ;  $p = 0.009$ ), што значи дека со зголемување на вредноста на BIS, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна исто така се зголемуваше, и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.155$  (15.5 % од промените на rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна можат да се објаснат со BIS), и вредност на коефициентот B од 0.602 (со зголемување на BIS за еден, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.602 (Графикон 34).

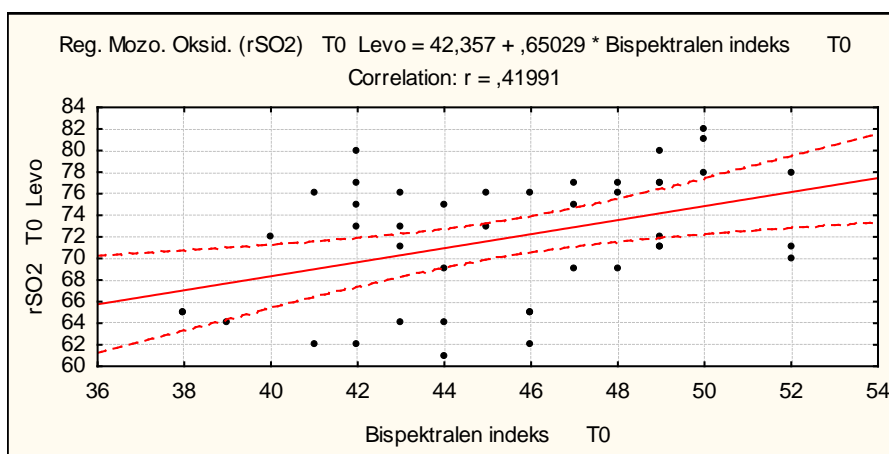


$$r = 0.393 \quad R^2 = 0.155 \quad B = 0.602 \quad (95 \% \text{ CI } 0.158 - 1.047)$$

Графикон 34. Корелација rSO<sub>2</sub> десно и BIS во гр. ХТН во време T0

Регионалната мозочна оксигенација на левата страна, непосредно по давање на средството, позитивно, односно директно корелираше со BIS ( $r = 0.42$ ;  $p = 0.005$ ),

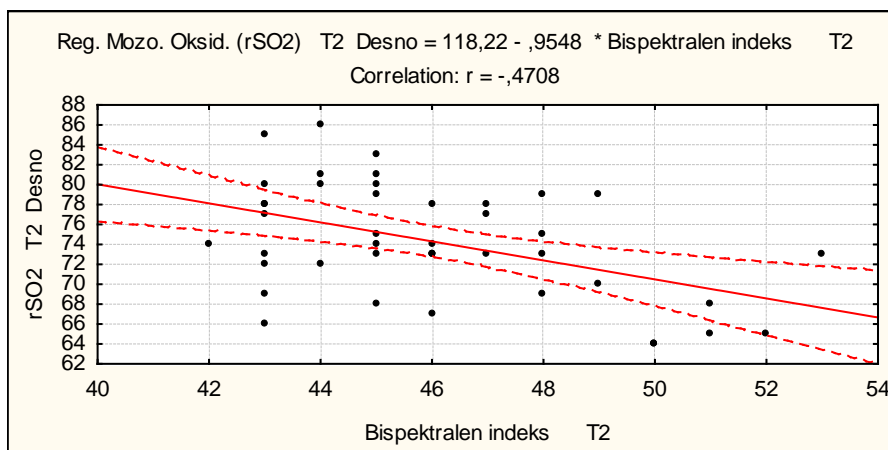
што значи дека со зголемување на вредноста на BIS, rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна исто така се зголемуваше, и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.176$  (17.6 % од промените на rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна можат да се објаснат со BIS), и вредноста на коефициентот B од 0.65 (со зголемување на BIS за еден, rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.65 (Графикон 35).



$$r = 0.42 \quad R^2 = 0.176 \quad B = 0.65 \quad (95 \% \text{ CI } 0.207 - 1.094)$$

**Графикон бр. 35 Корелација rSO<sub>2</sub> лево и BIS во гр. ХТН во време Т0**

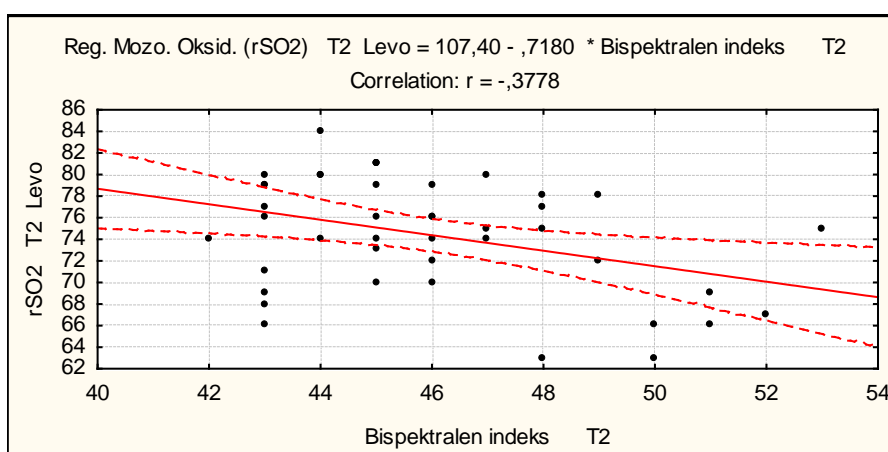
Регионалната мозочна оксигенација на десната страна, 120 минути по давање на средството, негативно, односно индиректно корелираше со BIS ( $r = -0.471$ ;  $p = 0.001$ ), што значи дека со зголемување на вредноста на BIS, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна се намалуваше, и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.222$  (22.2 % од промените на rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна можат да се објаснат со BIS), и вредноста на коефициентот B од -0.955 (со зголемување на BIS за еден, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна просечно се намалуваше за 0.955 (Графикон 36).



$$r = -0.471 \quad R^2 = 0.222 \quad B = -0.955 \quad (95 \% \text{ CI} - 1.519 - 0.39)$$

**Графикон бр. 36 Корелација rSO<sub>2</sub> десно и BIS во гр. ХТН во време T2**

Регионалната мозочна оксигенација на левата страна, 120 минути по давање на средството, негативно, односно индиректно корелираше со BIS ( $r = -0.378$ ;  $p = 0.012$ ), што значи дека со зголемување на вредноста на BIS, rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна се намалуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.143$  (14.3 % од промените на rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна можат да се објаснат со BIS), и вредност на коефициентот B од -0.718 (со зголемување на BIS за еден, rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна просечно се намалуваше за 0.718 (Графикон 37).

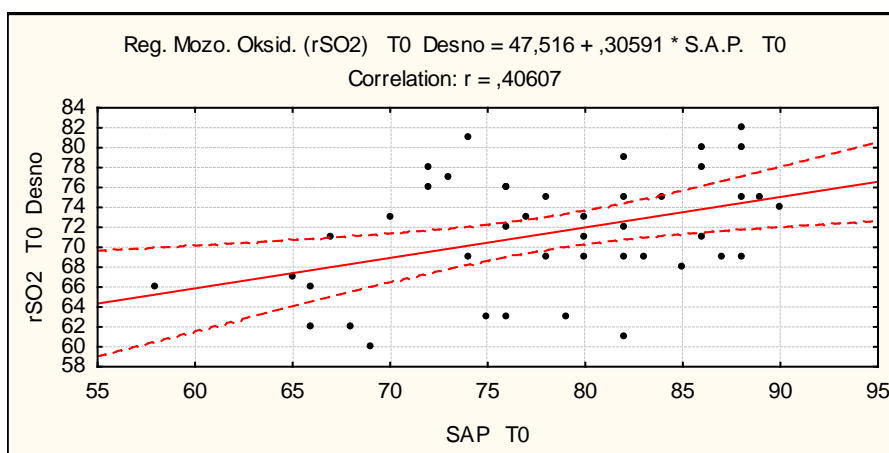


$$r = -0.378 \quad R^2 = 0.143 \quad B = -0.718 \quad (95 \% \text{ CI} - 1.273 - 0.39)$$

**Графикон бр. 37 Корелација rSO<sub>2</sub> лево и BIS во гр. ХТН во T2**

### 5.10.1.2.2 Корелација rSO<sub>2</sub> – MAP во ХТН групата

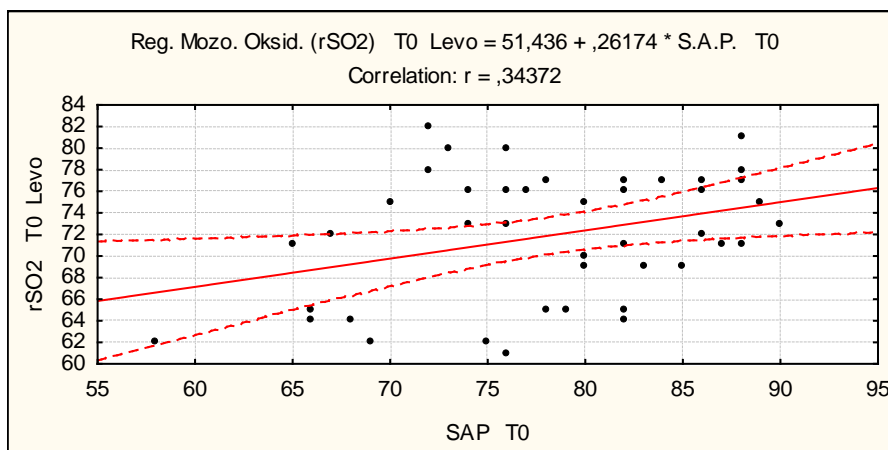
Регионалната мозочна оксигенација на десната страна, непосредно пред давање на средството, позитивно, односно директно корелираше со средниот артериски притисок ( $r = 0.406$ ;  $p = 0.007$ ), што значи дека со зголемување на вредноста на MAP, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна исто така се зголемуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.165$  (16.5 % од промените на rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна можат да се објаснат со MAP), и вредност на коефициентот B од 0.306 (со зголемување на MAP за еден, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.306 (Графикон 38).



$$r = 0.406 \quad R^2 = 0.165 \quad B = 0.306 \quad (95 \% \text{ CI } 0.089 - 0.523)$$

Графикон бр. 38 Корелација rSO<sub>2</sub> десно со MAP во гр. ХТН во време T0

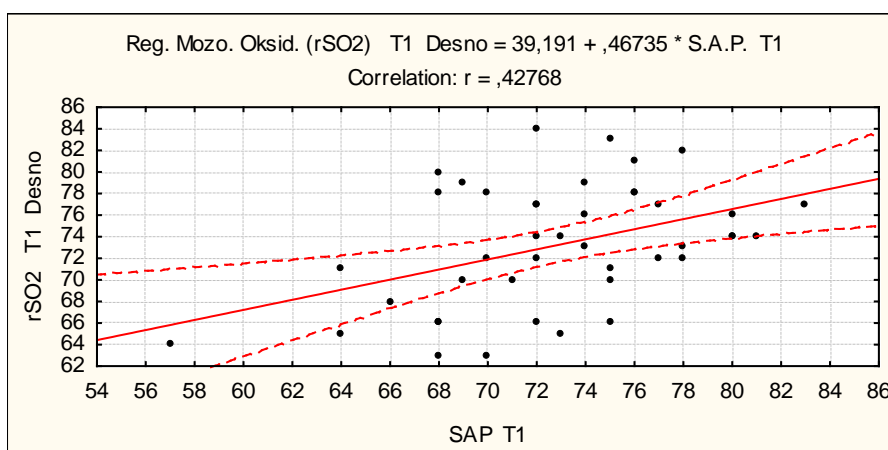
Регионалната мозочна оксигенација на левата страна, непосредно пред давање на средството, позитивно, односно директно корелираше со средниот артериски притисок ( $r = 0.344$ ;  $p = 0.024$ ), што значи дека со зголемување на вредноста на MAP, rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна исто така се зголемуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.118$  (11.8 % од промените на rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна можат да се објаснат со MAP), и вредност на коефициентот B од 0.262 (со зголемување на MAP за еден), rSO<sub>2</sub> на левата мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.262 (Графикон 39).



$$r = 0.344 \quad R^2 = 0.118 \quad B = 0.262 \quad (95 \% \text{ CI } 0.036 - 0.487)$$

**Графикон бр. 39** Корелација rSO<sub>2</sub> лево со MAP во гр. ХТН во време T0

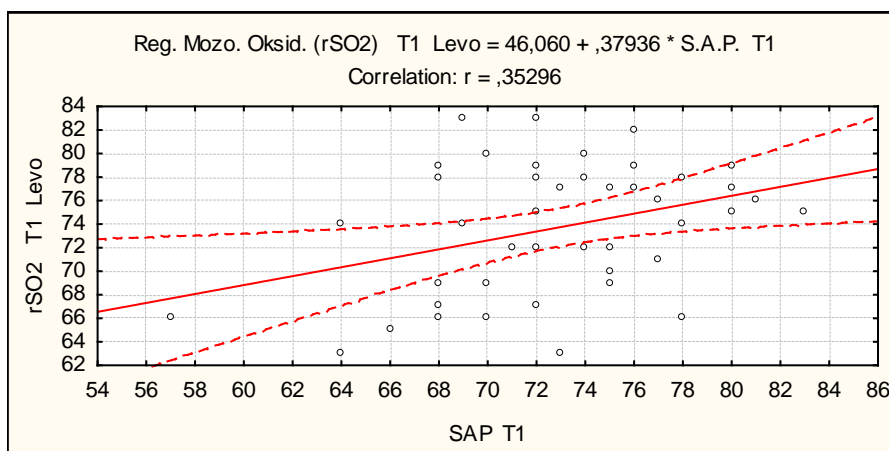
Регионалната мозочна оксигенација на десната страна, 30 минути по давање на средството, позитивно, односно директно корелираше со средниот артериски притисок ( $r = 0.428$ ;  $p = 0.004$ ), што значи дека со зголемување на вредноста на MAP, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна исто така се зголемуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.183$  (18.3 % од промените на rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна можат да се објаснат со MAP), и вредност на коефициентот B од 0.467 (со зголемување на MAP за еден, rSO<sub>2</sub> на десната мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.467 (Графикон 40).



$$r = 0.428 \quad R^2 = 0.183 \quad B = 0.467 \quad (95 \% \text{ CI } 0.156 - 0.779)$$

**Графикон бр. 40.** Корелација rSO<sub>2</sub> десно со MAP во гр. ХТН во време T1

Регионалната мозочна оксигенација на левата страна, 30 минути по давање на средството, позитивно, односно директно корелираше со средниот артериски притисок ( $r = 0.353$ ;  $p = 0.02$ ), што значи дека со зголемувањето на вредноста на MAP,  $rSO_2$  на левата мозочна страна исто така се зголемуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.125$  (12.5 % од промените на  $rSO_2$  на левата мозочна страна можат да се објаснат со MAP), и вредност на коефициентот B од 0.379 (со зголемување на MAP за еден,  $rSO_2$  на левата мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.379 (Графикон 41).



$$r = 0.353 \quad R^2 = 0.125 \quad B = 0.379 \quad (95 \% \text{ CI } 0.062 - 0.697)$$

**Графикон бр. 41 Корелација  $rSO_2$  лево со MAP во гр. ХТН во време Т1**

### 5.10.1.2.3 Корелација MAP со PaCO<sub>2</sub> и MAP со диуреза

Нема сигнификантност во корелацијата помеѓу овие два параметри и во двете групи (Табела 40).

Табела бр. 40 Корелација MAP со PaCO<sub>2</sub> и MAP со диуреза

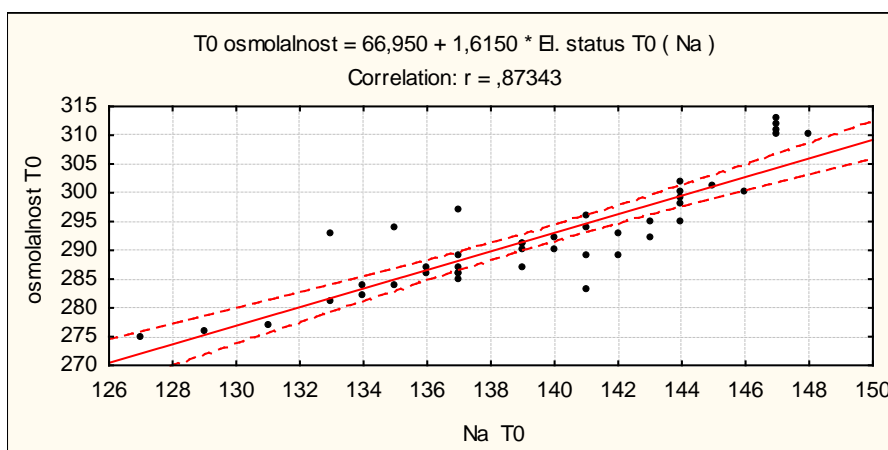
Варијабла	група Манитол		група ХТН	
	Pearson r	p	Pearson r	p
базална вредност MAP/PaCO <sub>2</sub>	-0.003	0.98	-0.059	0.71
T0 MAP/ PaCO <sub>2</sub>	-0.189	0.22	-0.0903	0.56
T1 MAP/ PaCO <sub>2</sub>	-0.136	0.38	-0.136	0.38
T2 MAP/ PaCO <sub>2</sub>	0.017	0.91	-0.192	0.22
T0 MAP/диуреза	0.161	0.29	0.122	0.44
T1 MAP/диуреза	0.141	0.36	-0.006	0.97
T2 MAP/диуреза	-0.074	0.63	-0.088	0.58

### 5.10.1.2.4 Корелација осмоларност – натриум во ХТН групата

Во групата со хипертоничен натриум хлорид, осмоларноста сигнификантно позитивно силно корелираше со концентрацијата на натриум во сите анализирани временски точки ( $r = 0.873$ ,  $r = 0.819$ ,  $r = 0.825$  консеквентно), што значи дека со зголемување на концентрацијата на натриум, осмоларноста исто така се зголемуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.763$ ,  $R^2 = 0.67$  и  $R^2 = 0.697$  (76.5 % од промените на осмолалноста во T0, 67 % во T1 и 69.7 % во T2 можат да се објаснат со MAP), и вредност на коефициентот B од 1.615, B од 1.547 и B од 1.582 (со зголемување на MAP за еден, осмоларноста просечно се зголемуваше за 1.615, 1.547 и за 1.582 консеквентно (Табела 41 и Графикон 42, 43 и 44).

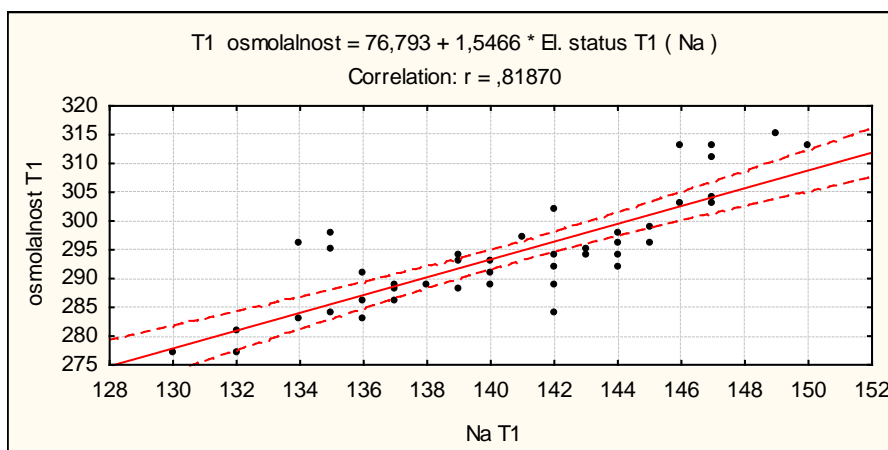
Табела бр. 41 Корелација осмоларност – натриум во ХТН група

варијабла	група ХТН	
	Pearson r	p
T0 осмоларност/ Na	0.873	< 0.0001
T1 осмоларност/ Na	0.819	< 0.0001
T2 осмоларност/ Na	0.825	< 0.0001



$$r = 0.873 \quad R^2 = 0.763 \quad B = 1.615 \quad (95 \% \text{ CI } 1.331 - 1.899)$$

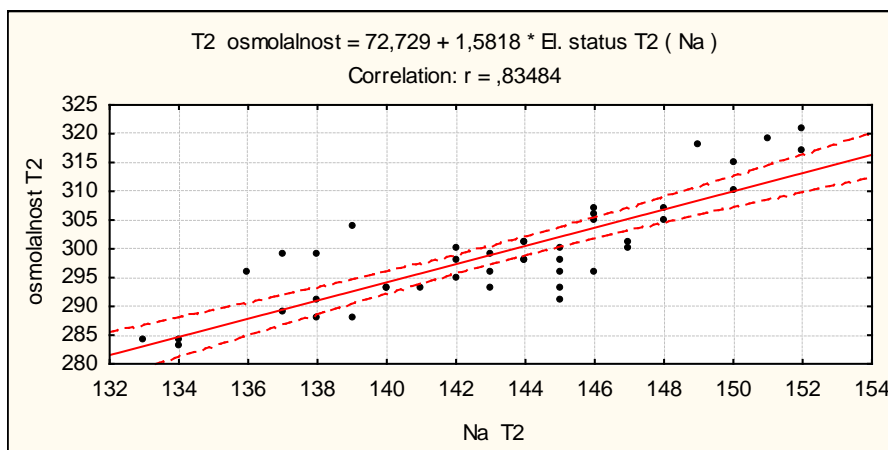
Графикон бр. 42 Корелација осмоларност – натриум во ХТН група во време T0



$$r = 0.819 \quad R^2 = 0.67 \quad B = 1.547 \quad (95 \% \text{ CI } 1.204 - 1.889)$$

Графикон бр. 43 Корелација осмоларност – натриум во ХТН група во време T1





$$r = 0.835 \quad R^2 = 0.697 \quad B = 1.582 \quad (95 \% \text{ CI } 1.253 - 1.911)$$

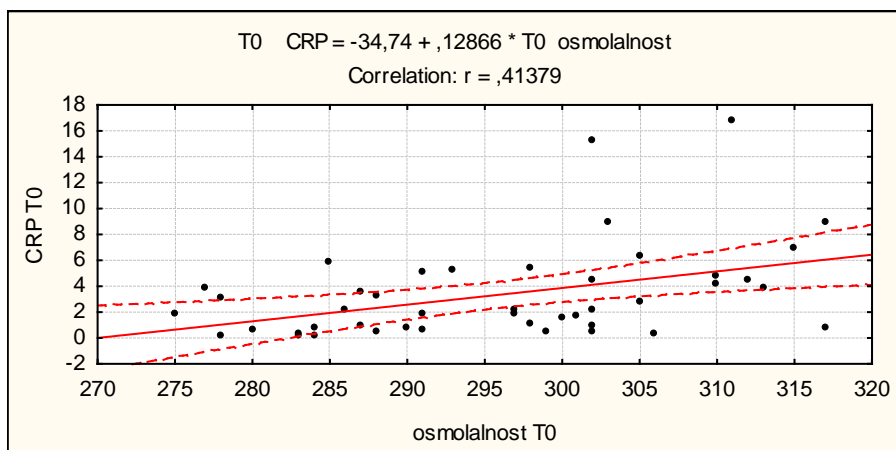
**Графикон бр. 44 Корелација осмоларност – натриум во XTH група во време T2**

#### 5.10.1.2.5 Корелација CRP – осмоларност

Во групата со манитол, концентрацијата на CRP сигнификантно позитивно корелираше со осмоларноста во сите анализирани временски точки ( $r = 0.414$ ,  $r = 0.409$ ,  $r = 0.328$  консеквентно), што значи дека со зголемување на осмолалноста, CRP исто така се зголемуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.171$ ,  $R^2 = 0.168$  и  $R^2 = 0.146$  (17.1 % од промените на CRP во T0, 16.8 % во T1 и 14.6 % во T2 можат да се објаснат со осмолалноста), и вредност на коефициентот B од 0.129, B од 0.41 и B од 0.158 (со зголемување на осмолалноста за еден, CRP просечно се зголемуваше за 0.129 за 0.41 и за 0.158 консеквентно (Табела 42 и Графикон 45, 46 и 47).

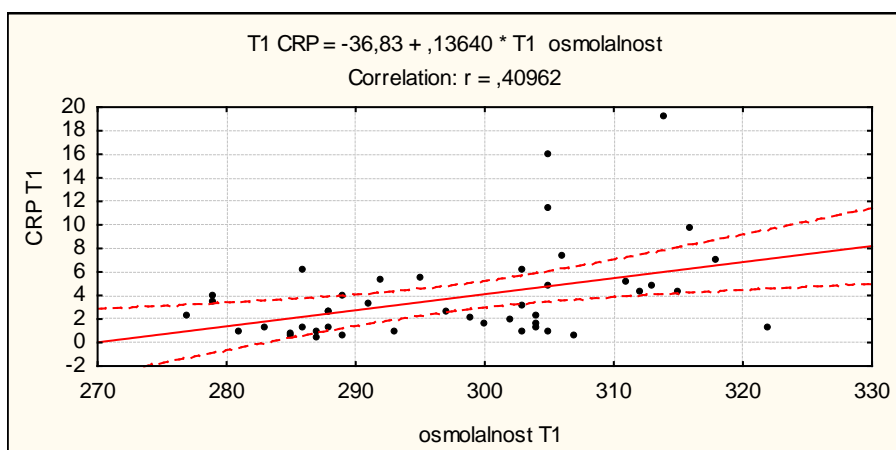
**Табела бр. 42 Корелација CRP – осмоларност кај испитаниците**

варијабла	група Манитол		група XTH	
	Pearson r	p	Pearson r	p
<b>T0 CRP/ осмоларност</b>	0.414	0.005**	0.049	0.76
<b>T1 CRP/ осмоларност</b>	0.4096	0.006**	-0.018	0.91
<b>T2 CRP/ осмоларност</b>	0.328	0.008**	0.075	0.63



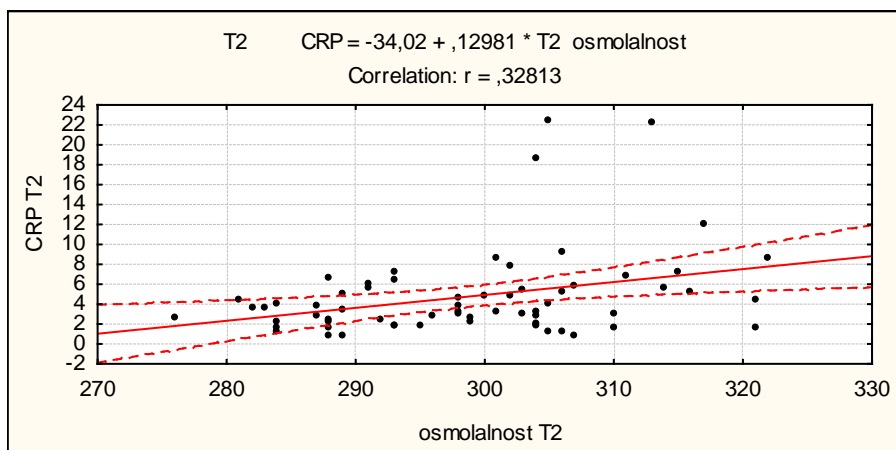
$$r = 0.129 \quad R^2 = 0.171 \quad B = 0.129 \quad (95 \% \text{ CI } 0.041 - 0.217)$$

**Графикон бр. 45 Корелација CRP – осмоларност во Манитол гр. Во време T0**



$$r = 0.41 \quad R^2 = 0.168 \quad B = 0.41 \quad (95 \% \text{ CI } 0.042 - 0.231)$$

**Графикон бр. 46 Корелација CRP – Осмоларност во Манитол гр. Во време T1**



$$r = 0.328 \quad R^2 = 0.146 \quad B = 0.158 \quad (95 \% \text{ CI } 0.039 - 0.277)$$

Графикон бр. 47 Корелација CRP – Осмоларност во Манитол гр. во време T2

## 6 ДИСКУСИЈА

Целта на ова истражување беше да се компарира ефектот на хиперосмоларните средства ХТН и манитол, дадени интераоперативно при неврохируршки процедури. Притоа се добија следниве главни наоди: (1) ХТН ја подобрува мозочната оксигенација; (2) Еквиволуменски и еквиосмоларни дози на ХТН и манитол даваат еднакво добра мозочна релаксација; (3) ХТН одржува постабилна хемодинамика; (4) Диуретскиот ефект е сигнификантно поголем кај групата манитол.

Досега манитолот се сметаше како терапија т.н. златен стандард за превенција и третман на зголемен ИСР, но сè повеќе студии ги докажуваат позитивните искуства при примена на хипертоничен натриум хлорид (ХТН), како средство кое освен редукција на ИСР му се припишуваат и други клинички предности во патолошки состојби каде што е загрозна мозочната хомеостаза, како што е трауматската мозочна повреда.

Имајќи го предвид механизмот на дејството, малата потенција за несакани ефекти и можните невропротективни ефекти, го спроведовме ова истражување со ХТН даден интраоперативно, компарирајќи го со манитолот. Студијата се изведуваше на Клиниката за анестезија, реанимација и интензивно лекување во соработка со Клиниката за неврохирургија во период од јуни 2016 до јули 2017.

Пациентите кои беа предвидени за супратенторијална краниотомија и ги исполнија критериумите за вклучување, беа поделени во две групи во зависност од примената на 3 ml/kg хиперосмоларен агенс: ХТН група од 43 пациенти (49,42 %) која добиваше 3 % хипертоничен натриум хлорид и група манитол од 44 пациенти (50,57 %) која добиваше 20 % манитол. Ги следевме следниве параметри: мозочна релаксација, регионална мозочна оксигенација ( $rSO_2$ ) и перфузија, употребувајќи церебрален оксиметар INVOS и одредување на BIS индексот како показател на длабочината на анестезијата, користејќи процесирани ЕЕГ запис, системска хемодинамика изразена преку среден артериски притисок и фреквенција, омолалност, внес на течност, диуреза, лактати, CRP, елетролитен состав (Na, K, Cl, Ca и Mg) и гасни анализи со одредување pH (pH), бикарбонати ( $HCO_3$ ), базен екцес (BE), сатурација во артериска крв ( $SaO_2$ ) и сатурација со пулсоксиметар ( $SpO_2$ ).

Најголем број клинички искуства каде што се користи ХТН како хиперосмоларно средство се од истражувањата кои вклучувале пациенти со трауматска мозочна повреда<sup>112</sup>. Но веќе постојат и студии кои го испитуваат дејството на ХТН и при оперативните процедури. Се зголеми интересот за примена на ХТН и кога пациентите се подложуваат на различни оперативни зафати што се должи на неколку негови карактеристики, како што се: зголемување на циркулирачкиот волумен, одржување стабилна хемодинамска состојба, редукција на ИСР. Поголем број на истражувања кои вклучуваат администрирање на ХТН се од областа на кардијалната хирургија.

Според метаанализата на Mc Alister et al. од 2010 г., тој на почеток се користел со цел да се превенира предоперативната хиповолемија и да се избегне преоптоварувањето со течности.<sup>113</sup> Многу помал број на студии ја вклучуваат примената на ХТН во неврохирургијата, каде што освен ефектот врз хемодинамиката е испитуван и ефектот за подобрување на оперативните услови на мозочното ткиво, односно постигнување на добра мозочна релаксација со цел да се избегне интраоперативна трансдурална хернијација и невролошко нарушување.<sup>114</sup>  
115.

Во нашата студија го истражувавме ефектот на интраоперативно применет ХТН во компарација со манитол при супракранијални краниотомии. Нашата примарна цел беше да се компарира ефектот на ХТН и манитолот врз церебралната оксигенација и врз мозочната релаксација. Притоа се испитуваше и ефектот кој тие го покажаа врз хемодинамиката, осмоларноста, електролитите, диурезата, CRP и лактатите.

## **6.1 Демографски карактеристики**

Во студијата се анализираа полот, возраста и тежината, при што не се најде значајна разлика во дистрибуцијата по пол, тежина и возраст, па заклучуваме дека дистрибуцијата во сите три варијабли покажа хомогеност.

Половата структура на групата третирана со манитол ја сочинуваа 56.82 % пациенти од машки пол и 43.18 % пациенти од женски пол, додека во групата

третирана со хипертоничен натриум 51.16 % беа пациенти од машки пол и 48.84 % од женски пол (Табела 2).

Во групата третирана со манитол возраста на пациентите се движеше во интервал од 20 до 69 години, при што просечната возраст беше  $53.7 \pm 11.4$  години.

Возраста на пациентите од групата со хипертоничен натриум се движеше од 25 до 70 години, просечната возраст беше  $54.6 \pm 11.6$  години (Табела 3).

## 6.2 Влијание на ХТН и манитол врз регионалната мозочната оксигенација

Во нашата студија користевме церебрален оксиметар со цел континуирано следење на промените во мозочната оксигенација, која ја користи неинвазивната метода NIRS (спектроскопија со светлина близу до инфрацрвената, а апаратот кој беше користен е INVOS (In Vivo Optical Spectroscopy) 5100 Соманетикс.

Овој оксиметар ја мери регионалната кортикална церебрална оксигенација во фронталниот лобус лево и десно. Вредностите на регионалната мозочна сатурација со кислород ( $rSO_2$ ) многу варираат меѓу пациентите<sup>105</sup>, па поради тоа најбитно беше да ја одредиме базалната вредност на секој пациент пред уводот во општа анестезија и потоа да ги следиме промените во текот на операцијата. Апсолутното намалување не значи ништо ако не се направи споредба со базалната вредност.

За детекција на евентуална церебрална десатурација, односно исхемија ги користевме, всушност, девијациите на претходно одредената базална вредност, а не апсолутните INVOS вредности. Главно, 20 % намалување на базалната вредност се сметаше како доказ за церебрална исхемија.<sup>116, 117</sup> Меѓутоа, ако почетната вредност на пациентот беше под 50 %, тогаш и намалување од 15 % на базалната вредност се сметаше како критична точка за настаната мозочна исхемија.

Постојат фактори и состојби кои се сметаат за влијателни врз базалната  $rSO_2$ . Возраста, системската инфламација, ниското ниво на едукација, дијабетесот, тежината на атеросклерозата и типот на хирургијата се фактори кои силно влијаат врз  $rSO_2$ .<sup>118, 119</sup>

Компарација на дејството на двата хиперосмоларни агенси врз оксигенацијата во мозокот, како испитуван параметар ја има во многу мал број на студии. За првпат се испитува како параметар во проспективната нерандомизирана студија на Oddo et

al. од 2009 година. Кај 12 пациенти со тешка трауматска мозочна повреда и покачен ICP, рефракторен на претходен третман со манитол, го администрирале ХТН и ја мереле оксигенацијата со методата за одредување на ткивната мозочна кислородна тензија (PbtO<sub>2</sub>). Притоа се добиле резултати кои упауваат дека и двете средства дале сигнификантно намалување на ICP, но, сепак, по 60 минути и 120 минути, третманот со 7.5 % ХТН бил следен со сигнификантно зголемување на мозочната оксигенација следен со пораст на PbtO<sub>2</sub> (манитолот, воопшто, не ја афектирал оксигенацијата), понизок ICP, повисок CPP и повисок кардијален аутпут наспроти манитолот.<sup>120</sup>

Втора студија во која ја сретнавме церебралната оксигенација како испитуван параметар е исто од 2009 г. каде што Gaylan et al. кај 25 пациенти со тешка мозочна повреда го испитувале ефектот на ХТН врз ICP, CPP и ткивната мозочна кислородна напнатост (PbtO<sub>2</sub>). Како резултат добиле дека ХТН како единствено применето хиперосмоларно средство го намалува ICP, истовремено подобрувајќи го CPP и PbtO<sub>2</sub>.<sup>121</sup>

Друга студија која ја испитувала мозочната оксигенација е таа на Suys et al. од 2015 г. која резултирала со нешто поинаков наод. Но треба да се има предвид дека се работи за ретроспективна студија кај мал број пациенти (26). Пациентите биле со ТМП и САХ и кај нив се компарирала осмотерапијата со манитол и ХТН, односно нивниот ефект врз церебралната оксигенација и релаксација. Се мониторираше исто така и други параметри: церебрална микродијализа (CMD) на лактати, пируват, гликоза, глутамат, одредување на односот на лактат/пируват, ткивна мозочна тензија на кислород (PbtO<sub>2</sub>), ICP и CPP, а се користел 20 % манитол (0.5 g/kg ТТ) и 7.5 % ХТН (100 ml) при ICP > 25 mm Hg. Со анализа на податоците добиле резултат во кој манитолот и ХТН имаат ист ефект на мозочната релаксација, а без никаков ефект врз оксигенацијата и метаболизмот<sup>122</sup>.

Со преглед на литературата не најдовме на студија која го компарира ефектот на манитолот и ХТН врз мозочната оксигенација интраоперативно.

Во ова истражување го испитувавме токму овој параметар интраоперативно при неврохируршки интервенции и притоа ја користевме методата за неинвазивно мерење на церебралната оксигенација, позната како NIRS метода, која како метода за церебрален мониторинг почнала да се користи првенствено во кардијалната хирургија, но сè повеќе се користи и во други области.

Во 2016 г. Mauriņese et al. изработуваат метаанализа на студии каде што се работела спинална хирургија во прон (prone) позиција и се испитувало дали истата има импакт врз церебралната оксигенација. Во анализираните студии се користела NIRS методата за следење на церебралната оксигенација кај пациенти во прон позиција за време на неврохируршки операции на грботот.<sup>123</sup>

Во 2016 г. Kerz et al. изработиле студија каде што цел им било да направат корелација меѓу две методи за мерење на мозочна оксигенација. Едната метода била инвазивно мерење на мозочната ткивна оксигенација (PbtO<sub>2</sub>), а другата метода користела неинвазивно мерење со NIRS. Заклучок им бил дека меѓу овие две методи нема корелација и дека NIRS методата за детекција на церебрална исхемија треба дополнително да се истражи и да се утврди нејзината корисност.<sup>124</sup>

Во 2016 г. Kessel et al. ја испитувале корелацијата меѓу периферната пулсна оксиметрија и мозочната сатурација мерена со NIRS, кај траума пациенти и притоа го следеле ефектот на администрираната течност и крвта врз мозочната сатурација. Оваа студија била проспективна пилот-студија направена кај 33 пациенти кои биле со траума повреди и механички вентилирани. Како резултат добиле дека мониторингот на церебралната оксигенација со NIRS, може да го препознае моментот на исхемија, кој пак не се рефлектирал врз промени во пулсоксиметријата. Администрацијата на течност бил факторот кој ја поправал мозочната сатурација.<sup>125</sup>

Во 2000 г. Smigelski et al. правеле компарација меѓу неинвазивната церебралната оксиметрија и електрофизиолошките методи со цел детекција на церебрална исхемија кај 21 пациент со артериски церебрални аневризми подложени на интракранијална интервенција или ендоваскуларни интервенции. Тие покажале дека церебралната оксиметрија ја детектира исхемијата со сензитивност слична на таа од електрофизиолошките методи.<sup>126</sup>

Во 2015 г. во пилот-студијата од Trafidlo et al. се испитувала мозочната сатурација со цел подобрување во постоперативните когнитивни функции. За таа цел се користел интраоперативен мониторинг на церебрална NIRS оксиметрија кај 43 пациенти кои биле подложени на оперативен третман на лумбална спондилоза. Како резултат добиле сигнификантна разлика во присуство на когнитивно нарушување меѓу групата мониторирана со NIRS и онаа без церебрален кислороден монитор.



Заклучиле дека NIRS церебралната оксиметрија може да биде корисна алатка во редукацијата на постоперативните когнитивни нарушувања.<sup>127</sup>

Во 2017 г. Moerman et al. направиле интересна студија за можноста да се процени церебралната авторегулација, користејќи ја NIRS методата. Ова го направиле преку детерминирање на т.н. Индекс на церебрална оксиметрија (Cox) кој го добиле со преклопување на вредностите на церебралната кислородна сатурација и крвниот притисок, користејќи специјален софтвер.<sup>128</sup>

Во поново време се додава интравенски болус на индоцијанин зелено и потоа се анализира, користејќи специфичен NIRS софтвер со кој може да се калкулира и мозочниот крвен проток. NIRS има потенцијал да даде корисни информации за церебралната функција и да го подобри пердоперативниот резултат во невроанестезијата, па поради тоа и клиничката апликација на NIRS во контекст на невроанестезијата сè повеќе се применува.<sup>129</sup>

Во нашата студија за испитување на ефектот на хиперосмоларниот ХТН и манитолот врз мозочната оксигенација ја користевме токму оваа неинвазивна спектроскопска метода која се должи на различните апсорпциски карактеристики на окси и деокси хемоглобинот на зраците блиски до инфрацрвените.

Се следеа вредностите на rSO<sub>2</sub> во четири временски точки во десната и левата хемисфера. Со компарација помеѓу групите ХТН и манитол се утврди дека 30 минути по давање на средството во време T1, двете групи испитаници имаа сигнификантно различна мозочна оксигенација во левата хемисфера (p = 0.037) во корист на ХТН групата.

Се добија статистички значајно повисоки вредности во групата третирана со ХТН споредено со групата третирана со манитол (74.35 ± 5.3 vs 72.66 ± 6.1) (Табела 16 и Графикон 5).

Повисоки вредности на регионалната мозочна оксигенација rSO<sub>2</sub> се забележа и во десната хемисфера во групата третирана со хипертоничен натриум хлорид по 30 минути и 2 часа по давање на средството (p = 0.069), но без статистичка сигнификантност (Табела 15).

Значаен пораст на rSO<sub>2</sub> се покажа во сите четири временски интервали при компарација на вредностите во ХТН групата (Табела 34).

Па така во десната хемисфера вредноста на rSO<sub>2</sub> во време T0 од 71.44 ± 5.8 расте на 74.28 ± 5.6 (Табела 32 и Графикон 24) во време T2 – 120 минути по давање

на ХТН. Во левата хемисфера вредноста на  $rSO_2$  во време Т0 од  $71.91 \pm 5.9$  расте на  $74.35 \pm 5.3$  (Табела 33 и Графикон 25) во време Т2 – 120 минути по давање на ХТН.

Сакавме да ја видиме и поврзаноста на  $rSO_2$  со други параметри во двете групи на пациенти, па ги направивме следниве три корелации: корелација  $rSO_2$  – MAP, корелација  $rSO_2$  – PaCO<sub>2</sub> и корелација  $rSO_2$  – BIS (Табела 39).

### 6.2.1 Корелација $rSO_2$ – MAP

И во двете групи на пациенти корелацијата се покажа позитивно сигнификантна меѓу вредноста на регионалната мозочна оксигенација и средниот артериски притисок 30 минути по давање на хиперосмоларното средство, односно со порастот на средниот артериски притисок растеше вредноста на регионалната мозочна оксигенација,  $rSO_2$ .

**Во групата Манитол** во десната хемисфера, 30 минути по давање на ОАС, сигнификантната корелација со MAP беше со вредност ( $r = 0.316$ ;  $p = 0.037$ ). Со Линеарна регресиона анализа, вредноста на  $R^2 = 0.1$  покажа дека 1 % од промените на  $rSO_2$  на десната мозочна страна можат да се објаснат со MAP, а вредноста на коефициентот B од 0.374, покажа дека со зголемување на MAP за еден mm Hg,  $rSO_2$  на десната мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.374 (Графикон 30).

Во левата хемисфера, 30 минути по давање на ОАС, сигнификантната корелација беше со вредност ( $r = 0.345$ ;  $p = 0.022$ ). Со Линеарна регресиона анализа добивме вредност на  $R^2 = 0.119$  што покажува дека 11,9 % од промените на  $rSO_2$  на левата мозочна страна можат да се објаснат со MAP, и вредност на коефициентот B од 0.419, што покажува дека со зголемување на MAP за еден,  $rSO_2$  на левата мозочна страна просечно се зголемува за 0.419 (Графикон 31).

**Во групата ХТН** во десната хемисфера, 30 минути по давање на ОАС, сигнификантната корелација беше со вредност ( $r = 0.428$ ;  $p = 0.004$ ). Линеарната регресиона анализа презентираше вредност на  $R^2 = 0.183$  (18.3 % од промените на  $rSO_2$  на десната мозочна страна можат да се објаснат со MAP), и вредност на коефициентот B од 0.467 (со зголемување на MAP за еден,  $rSO_2$  на десната мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.467 (Графикон 40).

Во левата хемисфера, 30 минути по давање на ОАС сигнификантната корелација беше со вредност ( $r = 0.353$ ;  $p = 0.02$ ). Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.125$  (12.5 % од промените на  $rSO_2$  на левата мозочна страна можат да се објаснат со MAP), и вредност на коефициентот B од 0.379 (со зголемување на MAP за еден),  $rSO_2$  на левата мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.379 (Графикон 41).

Наодите во нашата студија се во согласност со студиите кои ја потврдуваат поврзаноста на системскиот крвен притисок и церебралната оксигенација преку концептот за церебрална авторегулација и правопрпорционалната зависност на CPP од средниот артериски притисок.

Во студијата на Tsuji et al. од 2000 г.<sup>130</sup> и во студијата на Wyatt et al. од 2000 г.<sup>131</sup> се испитувала корелацијата помеѓу MAP и  $rSO_2$  кај критично болни прематурни доенчиња, при што ја докажале позитивната сигнификантна корелација помеѓу овие два параметри.

Во студијата на Rupert et al. од 2002 г. се испитувале потенцијалните епизоди на церебрална исхемија за време на хируршка интервенција на големи и комплицирани церебрални аневризми со евалуација на ефектите на привремено артериско клипсирање, како и импактот на крвниот притисок и ликворната дренажа. Церебралната оксигенација се следела со  $PbtO_2$ . Заклучиле дека со хипотензија правопрпорционално се намалувала и оксигенацијата, а при вредност под 8 mm Hg подолго од 30 минути за време на темпорарното клипсирање настанувала и церебрална инфаркција со пораст на глутаматот.<sup>132</sup>

Во студијата на Lucas et al. од 2010 г. се испитувало влијанието на промените на крвниот притисок на церебралната перфузија и оксигенација мерена со NIRS. Наодите индицирале дека церебралниот крвен проток и оксигенацијата брзо ги следи промените во крвниот притисок, во овој случај фармаколошки предизвикани.<sup>133</sup>

### 6.2.2 Корелација $rSO_2$ – $PaCO_2$

Само во групата со манитол се покажа негативна сигнификантна корелација 2 часа по давање на манитолот.

Два часа по давањето на манитол,  $rSO_2$  на десната страна, негативно сигнификантно корелираше со  $PaCO_2$  ( $r = -0.314$ ;  $p = 0.04$ ), што значи дека со зголемување на  $PaCO_2$ , регионалната мозочна оксигенација на десната страна се намалуваше и обратното. Со Линеарната регресиона анализа, со пресметување на  $R$  square и коефициентот  $B$  се добива вредност на  $R^2 = 0.099$ , која покажа дека 9.9 % од промените на  $rSO_2$  на десната мозочна страна се објаснија со  $PaCO_2$ , и вредност на коефициентот  $B$  од  $-5.115$ , која пак покажа дека со зголемување на  $PaCO_2$  за еден,  $rSO_2$  на десната мозочна страна просечно се намалуваше за 5.115 (Графикон 32).

Регионалната мозочна оксигенација на левата страна по 2 часа од давањето на манитол, негативно сигнификантно корелираше со  $PaCO_2$  ( $r = -0.302$ ;  $p = 0.046$ ), што значи дека со зголемување на  $PaCO_2$ , регионалната мозочна оксигенација на левата страна се намалуваше и обратното. Вредност на  $R^2 = 0.091$ , значи дека 9.1 % од промените на  $rSO_2$  на левата мозочна страна се објаснија со  $PaCO_2$ , а вредноста на коефициентот  $B$  од  $-4.798$ , покажа дека со зголемување на  $PaCO_2$  за еден,  $rSO_2$  на левата мозочна страна просечно се намалуваше за 4.798 (Графикон 33).

Ваквото делување на манитолот не можеше да се објасни со вообичаениот ефект кој го има јаглеродниот диоксид врз циркулацијата во мозокот.

### 6.2.3 Корелација $rSO_2$ – BIS индекс

Во нашата студија го користевме BIS мониторингот за континуирано следење на електричната активност на мозокот која се презентира со апсолутна бројка, позната како BIS индекс.

При изведување на нашата студија вредноста на овој индекс во будна состојба пред воведот во анестезија изнесуваше од 90 до максималните 100, а во услови на анестезија вредноста ја одржувавме од 40 до 60.

Од најголем интерес ни беше статистичката анализа на корелацијата меѓу регионалната мозочна оксигенација  $rSO_2$  и BIS вредноста со цел да ја утврдиме евентуалната зависност меѓу овие два параметри.

BIS вредноста ја покажува длабочината на анестезијата за чија намена и единствено е регистрирана, но таа претставува и индиректен параметар за перфузија, оксигенација и метаболизам на мозочното ткиво, па заедно со  $rSO_2$  може да ни укажат за нарушена перфузија и оксигенација и зголемени метаболни потреби.

Ова е во согласност и со наодите од нашата студија каде што во групата со ХТН, регионалната мозочна оксигенација на десната и левата страна сигнификантно позитивно корелираше со биспектралниот индекс пред давање на средството и сигнификантно негативно 120 минути по давање на средството.

Се доби директна позитивна корелација во времето  $T_0$ , пред давање на ХТН, што се поврзаа со истовремениот пораст на MAP во ХТН групата. Пораст на системскиот артериски притисок се случува и при будење на пациентот, при што се зголемува електричната активност во мозокот и е проследена со апсолутен пораст на BIS индексот.

Регионалната мозочна оксигенација на десната страна, непосредно пред давање на средството, директно корелираше со BIS ( $r = 0.393$ ;  $p = 0.009$ ), па со зголемување на вредноста на BIS на десната мозочна страна исто така се зголемуваше и  $rSO_2$ , и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.155$  (15.5 % од промените на  $rSO_2$  на десната мозочна страна можат да се објаснат со BIS), и вредност на коефициентот B од 0.602 (со зголемување на BIS за еден,  $rSO_2$  на десната мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.602 (Графикон 34).

Регионалната мозочна оксигенација на левата страна, непосредно пред давање на средството, позитивно, односно директно корелираше со BIS ( $r = 0.42$ ;  $p = 0.005$ ), што значи дека со зголемување на вредноста на BIS,  $rSO_2$  на левата мозочна страна исто така се зголемуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.176$  (17.6 % од промените на  $rSO_2$  на левата мозочна страна можат да се објаснат со BIS), и вредност на коефициентот B од 0.65 (со зголемување на BIS за еден),  $rSO_2$  на левата мозочна страна просечно се зголемуваше за 0.65 (Графикон 35).

Во временскиот интервал на 2 часа по давање на ХТН, се доби пак негативна сигнификантна корелација. Со пораст на вредноста на BIS се намалуваше оксигенацијата.

Регионалната мозочна оксигенација на десната страна, 120 минути по давање на средството, негативно корелираше со BIS ( $r = -0.471$ ;  $p = 0.001$ ), што значи дека со зголемување на вредноста на BIS,  $rSO_2$  на десната мозочна страна се намалуваше и обратното. Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.222$  и вредност на коефициентот B од  $-0.955$  (Графикон 36).

Регионалната мозочна оксигенација на левата страна, 120 минути по давање на средството, исто така индиректно корелираше со BIS ( $r = -0.378$ ;  $p = 0.012$ ). Резултатите од Линеарната регресиона анализа презентираа вредност на  $R^2 = 0.143$  (14.3 % од промените на  $rSO_2$  на левата мозочна страна можат да се објаснат со BIS), и вредност на коефициентот B од  $-0.718$  (со зголемување на BIS за еден,  $rSO_{26}$  на левата мозочна страна просечно се намалуваше за 0.718 (Графикон 37).

Ова се објаснува со зголемената електрична активност во мозокот и при состојба на непроменет MAP и непроменет CBF, оксигенацијата се намалува со цел да се задоволат зголемените метаболни потреби на мозочното ткиво. Не треба да се заборава фактот дека односот на артериската наспрема венската крв во мозокот е 15:85 и NIRS примарно ја мери церебралната венска сатурација, рефлектирајќи го балансот меѓу кислородната достава и кослородната потрошувачка во мозокот. Така што во услови на зголемен метаболизам доаѓа до компензаторно екстрахирање на кислород за да се задоволи кислородното побарување.

Користењето на BIS индексот како индиректен параметар за кортикална перфузија е опишана во неколку студии.

Во студијата од 2014 г. Harclerode et al. го користи BIS индексот за детекција на интраоперативна церебрална исхемија за време на балон асистирани којлинг интервенција на церебрална аневризма.<sup>134</sup>

Студијата на Pavel Dostal et al. од 2015<sup>135</sup> г. ја испитува микроциркулацијата на церебралниот кортекс кај зајаци со краниотомија, при што целта била да го компарираат краткотрајниот ефект на еквиволемички и еквиосмоларни дози на ХТН и манитол (3.75 ml на 20 % манитол vs 3.75 ml на 3.2 % ХТН) на кортикалната церебрална микроциркулација. Со анализа на резултатите од BIS индексот,

демонстрирале дека нема разлики во микроциркулациските параметри меѓу групите пред давање на осмотерапиското средство. По давање на осмотерапијата утврдено е дека ХТН подобро ја зачувува перфузијата на кортикалната мозочна микроциркулација во споредба со манитолот, при што опсервираната разлика се должела, главно, од поголемиот процент на перфундирани крвни садови во ХТН групата.

Вредностите на биспектралниот индекс не покажаа сигнификатна разлика меѓу групата пациенти третирани со манитол и групата третирана со ХТН, во целиот период на следење (Табела 18).

Во ХТН групата при анализа на вредностите на BIS индексот во временските интервали, имавме вообичаено највисоки вредности пред воведот во анестезија ( $96.58 \pm 1.4$ ). Пред давање на средството во T0, беше регистрирано сигнификантно намалување на овој индекс ( $45.44 \pm 3$ ) и 30 минути по давање на средството T1 ( $42.84 \pm 2.7$ ), по што беше регистрирано сигнификантно зголемување 120 минути по давање на средството ( $46.02 \pm 2.8$ ) (Табела 35 и Графикон 26). Сигнификантните разлики меѓу временските точки се следат на Табела 36.

### **6.3 Влијание на ХТН и манитол врз мозочната релаксација**

Церебралната релаксација за време на неврохируршки процедури претставува протективна мерка со цел да ја редуцира хируршката компресија на мозочното ткиво, локалната хипоперфузија и церебралната исхемија. Примената на осмотерапија пред отворање на дурата служи во насока да се постигне мозочна релаксација во елективната неврохирургија.

ХТН и манитолот како две користени хиперосмоларни средства се испитувани во голем број студии со цел да се види ефектот, директно мерејќи го ICP или индиректно со процена на затегнатоста на мозокот од страна на операторот. Нивниот ефект се испитувал како во единиците за интензивно лекување така и за време на изведување на неврохируршките операции. Добиени се различни наоди во поглед на нивниот ефект .

Резултатите од нашата студија демонстрираа доволно добра мозочна релаксација во ХТН групата и во групата со манитол. Мозочната релаксација беше

опишана како перфектна кај 15.91 % пациенти од групата манитол и 18.6 % од групата ХТН, како задоволителна се опиша кај 65.91 % пациенти од групата манитол и 69.77 % од групата ХТН, а затегнат мозок имавме кај 15.91 % пациенти од групата манитол и 6.98 % од групата ХТН. Кај еден пациент од групата манитол и 2 од групата ХТН постоеше едем на мозок.

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во квалитетот на мозочната релаксација во зависност од видот на ординираното хиперосмоларно средство интраоперативно ( $p = 0.61$ ) (Табела 17).

Во 2001 г. De Vivo et al. спровеле рандомизирана компаративна студија кај пациенти подложени на операција на супратенторијални тумори. Тие избрале 30 пациенти во 3 групи со АСА 1 и 2, средна возраст 58 години и ГКС од 14 – 15 при прием. Првата група примила манитол, втората примила манитол и ХТН и третата група само ХТН, започнувајќи од времето на инцизија на кожата, па продолжувајќи во наредните 72 часа како болуси три пати на ден. Тие заклучиле дека ХТН е исто толку ефикасна алтернатива за спуштање на ИСР без притоа да се наруши ЦВП или серумската осмоалност.<sup>136</sup>

Студија на Joaquin Henrnadez-Palazon et al. од 2016<sup>137</sup> г. компарирајќи го ефектот на 3 ml/kg 3 % ХТН и 20 % манитол кај 60 пациенти покажала сигурност и ефикасност во постигнувањето задоволителна интраоперативна мозочна релаксација и во двете групи.

Во 2007 г. Rozet et al. публикувале проспективна двојно слепа рандомизирана студија за ефектот на еквиосмоларна солуција на манитол наспроти ХТН врз мозочната релаксација и електролитниот баланс. Студијата вклучувала 40 пациенти со патолошки лезии како супратенторијални тумори, процедури во задната мозочна јама, артериовенски малформации (АВМ) и аневризми со или без субарахноидално крвање. Тие ги поделиле пациентите во две групи, една примила 5 ml/kg 20 % манитол и другата примила 5 ml/kg 3 % и испитувале неколку параметри како мозочната релаксација, хемодинамски варијабли, баланс на течности, крвните гасни анализи, лактати и осмоларост. Резултатите покажале дека немало разлика во мозочната релаксација, гликемијата, церебрална артериовенска кислородна разлика, серумските лактати. Наспроти сличниот ефект на мозочната релаксација, групата манитол покажала многу поголем ефект врз диурезата и повисок негативен баланс на течности.<sup>138</sup>



Gemma et al.<sup>139</sup> во 1997 г. публикувале во нивната студија наод каде што ХТН и манитолот обезбедуваат задоволителна церебрална релаксација кај пациенти со елективна краниотомија. Оваа студија била направена кај различни неврохируршки процедури и со нееднакви осмоларни дози.

Во 2011 г. Vilas Boas et al. ја проценувале релаксацијата кај 20 пациенти при различни неврохируршки процедури, компарирајќи го 20 % манитол и изоонкотски ХТН [7,2 % ХТН + 6 % ХЕС (200/0.5)]. Не нашле статистички значајна разлика што се однесува до мозочната релаксација, односно заклучиле дека и двете средства даваат ист ефект врз мозочната релаксација.<sup>140</sup>

Но постојат и студии кои фрлаат ново светло во поглед на надмоќноста на ХТН во однос на превенцијата или третманот на мозочен едем.

Во 2011 г. Wu et al.<sup>146</sup> публикувале проспективна рандомизирана двојно слепа студија кај 50 пациенти со супратенторијелна туморска патологија, каде што го компарирале ефектот на 160 ml 3 % ХТН и 150 ml 20 % манитол на мозочната релаксација, должина на престојот во единицата за невроинтензивно лекување и должина на болничкиот престој.

Како резултат од студијата заклучиле дека 3 % ХТН, обезбедува подобра мозочна релаксација ( $p = 0.01$ ), отколку 20 % манитол. ХТН предизвикал значајно зголемување на серумскиот натриум ( $p < 0.001$ ), а манитолот имал многу изразен диуретски ефект. Престојот во единицата за интензивно лекување и воопшто во болницата била слична во двете групи.

Во 2012 г. Mortazavi et al. направиле метаанализа на 36 студии од кои 10 биле проспективно рандомизирани, 1 била проспективна нерандомизирана, 15 биле проспективни опсервациски и 10 биле ретроспективни. И покрај недостатоците во студиите, како малиот број испитаници, лимитираниот број на проспективни рандомизирани студии и неконзистентни методи, заклучиле дека ХТН аплициран како болус или континуирано, може да биде поефикасен во редуцирањето на епизодите на покачен ИСР. Метаанализата на 8 проспективни рандомизирани студии покажала повисок степен на неуспешен третман со манитол наспроти ХТН.

Во студијата на Malik et al. од 2014 г. се компарирал ефектот на 5 ml/kg 3 % ХТН и 20 % манитол на мозочна релаксација. Оваа рандомизирана проспективна душло слепа студија вклучила 114 пациенти кои биле подложени на краниотомија за

супратенторијална туморска ресекција. Нивниот заклучок одел во прилог на ХТН, кој манифестираше подобра мозочна релаксација, отколку манитолот.<sup>141</sup>

Метаанализата на Shao et al. од 2015<sup>142</sup> г. опфатила студии каде што се компарирале ефектите на ХТН и манитол, за време на неврохируршките операции и покажала значајно подобра мозочна релаксација и контрола на ICP во корист на ХТН.

Dostal et al. од 2015<sup>143</sup> г. во проспективна рандомизирана студија го компарирале ефектот на 3.75 ml/kg 3,2 % ХТН и 20 % манитол на мозочната релаксација и постоперативните компликации кај пациенти со елективна интракранијална хирургија. Нивната студија сугерирала дека ХТН обезбедува подобра мозочна релаксација од манитолот. Не нашле сигнификантна разлика помеѓу двете средства во однос на постоперативните компликации и должината на престојот на интензивното лекување. Оваа студија имала и свои ограничувања бидејќи ја немала вклучено длабочината на анестезијата и немала директно мерење на PaCO<sub>2</sub> наспроти нашата студија.

Во студиите се забележува една контроверзност во однос на соодветниот волумен и осмоларноста на хиперосмотското средство. Нема студии кои децидно ја детерминираат дозата која е ефикасна и без придружни несакани ефекти. Некои автори како Rozet et al<sup>138</sup> од 2007 г. и Quentin et al. од 2013<sup>144</sup> г. препорачуваат високи дози за ефикасна редукција на ICP, но други автори се за многу пониски дози, како Wu et al.<sup>146</sup> и Dostal et al.<sup>143</sup>

#### **6.4 Влијание на ХТН и манитол врз диурезата и внесот на течности**

Наодите од нашето истражување сугерираат на заклучок дека видот на интраоперативно ординирана осмотски активна супстанција има сигнификантно влијание на диурезата, при што значајно повисока диуреза беше измерена кај пациентите третирани со манитол.

Исто така во нашето истражување видот на хиперосмоларното средство влијаеше врз внесот на течности и влијаеше воопшто на балансот на течности, имајќи го предвид и ефектот врз диурезата.

По 30 минути од давањето на средството, во групата со манитол беше измерена просечна диуреза од  $355.68 \pm 137.3$ , а  $291.86 \pm 96.9$  во групата ХТН. Разликата од 63.82 ml во диурезата меѓу двете групи статистички се потврди како сигнификантна ( $p = 0.014$ ).

По 2 часа од давање на средството, разликата меѓу двете групи од 195.41 ml статистички беше значајна ( $p = 0.000086$ ).

Сигнификантно повисоки вредности за диуреза во групата манитол компарирано со групата ХТН беа измерени и 6 часа по давање на средството ( $p < 0.0001$ ) (Табела 11 и Графикон 1).

Диуретскиот ефект е главна компонента на делувањето на манитолот која се потврдува и во студиите на Wang et al. од 2013<sup>145</sup> г. и Wu et al. од 2010<sup>146</sup> г. Според студијата на Sabharwal et al. од 2009 г. овој ефект е најсилен во првите 15 минути по давање на манитолот<sup>147</sup>. Исто така во студијата на Shao et al од 2015<sup>148</sup> г. се потврди диуретскиот ефект на манитолот, со краткотрајно намалување на ударниот волумен на срцето.

Во групата третирана со манитол, 2 и 6 часа по давање на средството внесот на течности беше во просек значајно поголем од групата третирана со хипертоничен натриум хлорид.

Сигнификантноста по 2 часа во Т2 изнесуваше  $p < 0.0001$ , а 6 часа по давање на средството во Т3 изнесуваше  $p = 0.000014$ . Просечниот внес на течности по 2 часа од давање на средството беше  $1984.09 \pm 118.1$  во групата манитол, а  $1802.33 \pm 135.4$  во групата ХТН. По 6 часа од давање на средството, просечниот внес на течности беше  $3085.23 \pm 357.4$  во групата со манитол, а  $2804.65 \pm 178.6$  во групата со ХТН. (Табела 12 и Графикон 2).

Хиповолемијата како несакан ефект особено по мозочна повреда е потврдена во студиите на Wakai et al. во 2007<sup>149</sup> г. и Bhardwaj et al. во 2004 г.

Rozet et al. 2007 г. известуваат во студијата за манитолот за изразен диуретски ефект, а многу помалку позитивен, па дури и негативен баланс на течност што води до хиповолемија. Овие наоди допринесоа да се зголеми интересот за ХТН како втора опција за осмотерапија при мозочни повреди и елективни краниомомии.

## 6.5 Влијание на ХТН и манитол врз електролитниот статус

Во ова истражување вредностите на испитуваните електролити Na, K, Ca, Cl, Mg во серумот не зависеа сигнификантно од видот на даденото хиперосмоларно средство, во текот на периодот на следење. Меѓутоа, за истакнување е промената на вредноста на некои од електролитите во групата ХТН. Споредувајќи ги нивните вредности во сите испитувани временски интервали се утврди сигнификантна разлика во вредностите на натриум, хлор, магнезиум и калциум.

Споредбените разлики во вредностите на натриум и хлор во сите временски периоди се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 29).

Просечните базални серумски вредности на **натриум** се зголемуваа 30 и 120 минути по давањето на хипертоничен натриум хлорид ( $139.58 \pm 5.1$ ,  $140.53 \pm 4.9$ ,  $143.21 \pm 4.9$  консеквентно), а потоа се регистрираше намалување шестиот час по давањето на средството ( $141.3 \pm 3.8$ ) (Табела 29 и Графикон 24).

Ова е во согласност и со студијата на Rozet et al.<sup>138</sup> каде што се манифестираше сигнификантно зголемување на серумскиот натриум. Ова покачување го стимулира ослободувањето на АДХ, што води до зголемена реапсорпција на слободната вода во бубрезите, што пак од друга страна се објаснува со помалиот диуретски ефект на ХТН во однос на манитолот.

Идентично и за базалните просечни серумски вредности на **хлорот** кој се зголемуваше по 30 и 120 минути од давањето на хипертоничен натриум хлорид ( $102.37 \pm 5.5$ ,  $103.60 \pm 5.3$ ,  $106.26 \pm 5.0$  консеквентно), а по 6 часа беше регистрирано нивно намалување ( $104.81 \pm 3.9$ ) (Табела 29 и Графикон 15).

Во ХТН групата беше регистрирано зголемување на просечните вредности на **магнезиум**, од базалните  $0.83 \pm 0.2$ , на  $0.84 \pm 0.1$ , 30 минути по давањето на хипертоничниот натриум хлорид, до вредности од  $0.85 \pm 0.1$  по 120 минути и 6 часа од давањето на средството (Табела 29 и Графикон 17). Тие беа и статистички сигнификантно различни во однос на вредностите регистрирани 30 минути по давање на средството и вредностите непосредно пред давање на средството, ( $p = 0.021$ ,  $p = 0.043$ ,  $p = 0.044$ ).

Во групата со ХТН серумските вредности на **калциум** во просек презентираа зголемување 30 минути по давањето на хипертоничен натриум хлорид ( $2.23 \pm 0.2$  vs  $2.18 \pm 0.2$ ) што се потврди како статистички сигнификантно  $p = 0.002$ , а потоа нивно

намалување вториот час ( $2.22 \pm 0.2$ ), статистички сигнификантно  $p = 0.034$  и шестиот час по давање на средството ( $2.21 \pm 0.2$ ) (Табела 29 и Графикон 18).

Што се однесува до серумските вредности на **калиумот**, статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата меѓу двете групи како и во ХТН групата.

Наспроти нашите резултати од серумските вредности на калиум, во трудот на Hirota et al. кој претставува приказ на случај, регистрирал два случаи со хиперкалиемија по давање на ХТН при краниотомија. Точниот механизам за оваа појава е непозната, а едно од објаснувањето кое го нуди авторот е сугестијата дека настанува излегување на калиумот од клетката надвор заедно со водата поради хиперосмоларната сосотјба.<sup>150</sup>

Во студијата на Moon et al.<sup>151</sup> и Bruegger et al.<sup>152</sup> опишуваат пак хипокалиемија во ХТН групата, со сугестија дека, всушност, таа претставува компензаторен механизам со цел да се одржи електричната неутралност во услови на „од инфузија индуцирана хиперхлоремична ацидоза“.

## **6.6 Влијание на ХТН и манитол врз други параметри**

Во нашата рандомизирана студија со компарација на вредностите меѓу двете групи се манифестираше постабилна хемодинамика во групата ХТН со одржливост на **МАР** и покрај даденото хиперосмоларно средство. По 30 минути од давањето на средството, во групата со манитол средниот артериски притисок во просек изнесуваше  $68.2 \pm 5.9$ , а во групата со ХТН беше повисок и изнесуваше  $72.79 \pm 5.2$ . Разликата меѓу двете групи од 4.59 статистички се потврди како сигнификантна ( $p = 0.0002$ ). На крајот од следењето, 6 часа по давање на средството, просечниот артериски притисок беше сигнификантно повисок во групата со манитол ( $90.95 \pm 7.6$  vs  $87.02 \pm 7.3$ ;  $p = 0.016$ ) (Табела 18 и Графикон 16).

Ваквата хемодинамика е опишана и во студијата на Oddo et al. во 2009<sup>120</sup> г. како и во студијата на Neimann et al. во 2003<sup>153</sup> г. каде што МАР бил проследен со многу помали варијации во ХТН групата, отколку во групата со манитол. Стабилна хемодинамика во ХТН групата се прикажува и во студијата на Rahgava et al.<sup>154</sup> од 2017 г.

Во студијата на Bentsen et al. од 2006 г. се испитувала комбинација пак на ХТН и 6 % ХЕС кај пациенти со САХ, при што добиле резултати за зголемен кардијален индекс во ХТН групата и намалување на ICP.

Зголемување на кардијалниот индекс е потврдено и во студијата на Munag et al. во 2000 г. каде што го испитувале ефектот на 7.2 % ХТН кај пациенти со ТМП и покачен ICP.<sup>155</sup>

Што се однесува до осмоларноста добивме зголемена осмоларност и во двете групи. Споредбените анализи меѓу пациентите во ХТН и манитол групата не најде статистички сигнификантна разлика во однос на **осмоларноста** (Табела 10), но се најде статистичка сигнификантна разлика во вредностите во ХТН групата во временските точки со континуиран пораст во неговата вредност. Половина час по давање на хипертоничен натриум хлорид, осмоларноста се зголеми на просечна вредност од  $294.14 \pm 9.4$ , а на  $299.26 \pm 9.3$  по 2 часа од давањето на средството, по што беше регистрирано намалување на просечната вредност на  $296.95 \pm 9.4$  шестиот час по давање на средството. Споредбените разлики во вредностите на осмоларноста во сите временски периоди се потврдија како статистички сигнификантни (Табела 30, 31 и Графикон 19).

Во групата со хипертоничен натриум хлорид, осмоларноста сигнификантно позитивно корелираше со концентрацијата на натриум во сите анализирани временски точки ( $r = 0.873$ ,  $r = 0.819$ ,  $r = 0.825$  консеквентно), што значи дека со зголемување на концентрацијата на натриум, осмолалноста исто така се зголемуваше и обратното (Табела 41 и Графикон 42, 43 и 44).

Меѓутоа, за истакнување е дека вредностите на натриум не ја преминаа границата од 155 mmol/l, односно за осмоларноста границата од 320 mmol/l.

Во студијата на Scheller et al. известиле за поголем ефект на ХТН врз осмоларноста со подобрување на мозочната перфузија и поволен резултат кај ТМП. Сличен наод за поголема серумска осмоларност и серумски натриум е прикажан во студијата на Raghava et al. од 2015<sup>156</sup> г.

Во литературата најдовме податок дека порастот на осмоларноста се поврзува со пораст на инфламаторните маркери. Ние го испитувавме **Ц-реактивниот протеин (CRP)** како инфламаторен маркер.

Серумските концентрации на CRP беа несигнификантно различни меѓу двете групи испитаници во првите три анализирани временски точки. Но за истакнување е

што при сите овие мерења, беа измерени повисоки вредности на CRP-Ц во серумот во групата третирана со манитол.

На последната контролна точка, 6 часа по давање на средството, повисоките серумски вредности на CRP-Ц во групата манитол во споредба со групата ХТН и статистички се потврдија како сигнификантни, односно значајни ( $p = 0.000022$ ) (Табела 13).

Просечните вредности на CRP-Ц на крајот од следењето во групата третирана со манитол беа  $9.20 \pm 7.7$ , медијаната на вредноста на CRP-Ц беше 7.8 (ранг 4.75 – 9.75), додека просечните вредности во групата третирана со хипертоничен хлорид беа  $6.79 \pm 14.9$ , со медијана од 4.2 (ранг 2.7 – 5.9) (Графикон 3).

Направивме и корелација меѓу вредноста на CRP и осмолалноста во двете групи, при што во групата со манитол се демонстрираше сигнификантна позитивна корелација меѓу овие два параметри во сите анализирани временски точки ( $r = 0.414$ ,  $r = 0.409$ ,  $r = 0.328$  консеквентно), што значи дека со зголемување на осмолалноста, CRP исто така се зголемуваше и обратно (Табела 42 и Графикон 45, 46 и 47).

Статистичката анализа потврди сигнификантно влијание на видот на хиперосмоларното средство на вредноста на **лактатите** во серум, односно, двете групи имаа сигнификантно различни вредности за 30 минути по давање на средството ( $p = 0.00002$ ), 120 минути по давање на средството ( $p = 0.000012$ ) и 6 часа по давање на средството ( $p = 0.047$ ).

Се потврдија сигнификантно пониски лактати со  $p = 0.00002$  во групата манитол компарирано со групата ХТН, 30 минути по давањето на средството ( $1.42 \pm 0.7$  vs  $2.05 \pm 0.5$ ). Исто така со вредност на  $p = 0.000012$ , се потврдија сигнификантно пониски лактати во групата со манитол компарирано со групата со ХТН по 120 минути од давање на средството ( $1.78 \pm 0.7$  vs  $2.35 \pm 0.44$ ). Додека 6 часа по давање на средството, за  $p = 0.047$  лактатите беа сигнификантно повисоки во групата манитол компарирано со групата ХТН ( $2.09 \pm 0.6$  vs  $1.86 \pm 0.5$ ). Половина час по давање на хипертоничен натриум хлорид беше регистрирано зголемување на лактатите на просечна вредност од  $2.05 \pm 0.5$ , а на  $2.35 \pm 0.4$  по 2 часа од давање на средството, по што беше регистрирано намалување на просечната вредност на  $1.86 \pm 0.4$  шестиот час по давање на средството (Табела 14 и Графикон 4).

Rozet et al.<sup>138</sup> опишува сигнификантно зголемување во серумските лактати во манитол групата кое се манифестираше во нашата студија 6 часа од давање на

манитолот. Сличен наод во однос на порастот на лактатите во манитол групата е прикажана и во студијата на Ali et al.<sup>77</sup>.

Резултатите од истражувањето покажаа дека видот на интраоперативно даденото хиперосмоларно средство има сигнификантно влијание врз **гасните анализи на крвта**.

Кај **pH на крвта**, во двете последни времиња беше регистрирана значајно повисока просечна вредност на pH на крвта во групата третирана со манитол ( $7.41 \pm 0.04$  vs  $7.39 \pm 0.03$ ;  $7.41 \pm 0.04$  vs  $7.41 \pm 0.04$  консеквентно). Сигнификантноста беше за  $p = 0.011$  по 30 минути од давање на средството, и за  $p = 0.0025$  по 120 минути од давање на средството (Табела 21 и Графикон 7).

**PaCO<sub>2</sub>** – Во анализираните времиња T1 и T2, PaCO<sub>2</sub> беше повисок во групата манитол, но статистичка сигнификантна разлика се потврди само при крајното мерење, 2 часа по давање на хиперосмоларното средство ( $p < 0.0001$ ). Во ова време беше измерен просечен PaCO<sub>2</sub> од  $4.95 \pm 0.38$  во групата манитол, а  $4.38 \pm 0.16$  во групата со ХТН. Од направените корелации на оваа варијабла со друга не се пронајде занчајност во наодот (Табела 22 и Графикон 8).

**HCO<sub>3</sub>** – Просечните вредности на HCO<sub>3</sub> по 30 минути од давање на средството беа значајно повисоки во групата со манитол компарирано со групата ХТН ( $23.05 \pm 3.17$  vs  $21.75 \pm 2.66$ ,  $p = 0.041$ ); и по 2 часа од давање на средството вредностите на HCO<sub>3</sub>, во просек, беа значајно повисоки во групата третирана со манитол ( $24.34 \pm 3.0$  vs  $21.89 \pm 2.54$ ,  $p = 0.00009$ ) (Табела 24 и Графикон 10).

**PaO<sub>2</sub>** – За  $p = 0.0001$  се потврди сигнификантно различен PaO<sub>2</sub> меѓу двете групи, 120 минути по давање на средството. Просечниот парцијален притисок на кислород во крвта беше сигнификантно повисок во групата манитол, компарирано со групата ХТН по 120 минути од давање на средството ( $28.61 \pm 2.82$  vs  $26.4 \pm 2.33$ ) (Табела 23 и Графикон 9).

**SaO<sub>2</sub>** – По 2 часа од давање на средството просечната вредност на сатурацијата на хемоглобин со кислород во артериската крв изнесуваше  $98.94 \pm 0.7$  во групата третирана со манитол, а  $98.41 \pm 0.8$  во групата третирана со хипертоничен натриум хлорид и разликата од 0.53 % во сатурацијата и статистички се потврди како значајна ( $p = 0.0019$ ) (Табела 26 и Графикон 12).



Нашата студија имаше неколку недостатоци:

- Поради тоа што не се мереше ICP не можеше да се процени директниот ефект на ХТН на мозочното ткиво и редукцијата на постоечка ИКХ.
- Се користеше само една концентрација и доза на ХТН со што не може да се даде придонес во одговорот на прашањето која доза и во која концентрација ќе го даде максимално позитивниот ефект врз мозочното ткиво.
- Се работи за еднострано слепа проба каде што главниот истражувач го знае хиперосмотското средство кое се применува.
- Студијата не ги вклучуваше наодите од КТМ или МРИ на мозокот.
- За процена на оксигенација и перфузија се користеше само една метода.
- Постоеа технички ограничувања за употреба на NIRS, поради близината на оперативното поле во одредени ситуации.

Поради сето ова потребни се дополнителни клинички студии, каде што ќе се види ефектот на ХТН врз мозочното ткиво во други дози и концентрации од испитуваните, вклучување на наодот од КТМ и МРИ на мозок и секако, вклучување на интраоперативно мерење на ICP кој ќе ја дополни релативно субјективната метода за процена на затегнатоста на дурата т.е. мозокот од страна на операторот.

## 7 ЗАКЛУЧОК

- 3 % ХТН применуван интраоперативно со ист волумен како 20 % манитол доведува до еднакво ефикасна мозочна релаксација на мозокот како манитолот.
- 3 % ХТН применуван интраоперативно дава подобра регионална мозочна оксигенација и кортикална перфузија во компарација со манитолот.
- 3 % ХТН применуван интраоперативно води до постабилна хемодинамика без ефект на диурезата и без појава на хиповолемија во однос на манитолот.
- Церебралната оксиметрија базирана на NIRS методологија има потенцијал за временски побрза детекција на церебрални исхемично хипооксични моменти за време на хируршки интервенции.

## 8 КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

---

<sup>1</sup> Hans P.; Bonhomme V.: *Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia*. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 498–503.

<sup>2</sup> Weed LH.; McKibben PS.: *Experimental alteration of brain bulk*. *Am J Physiol*. 1919; 48: 531–55.

<sup>3</sup> Morgan, G Edward, and Mikhail, Maged S. *Neurophysiology and Anesthesia*. Clinical Anesthesiology, 4th edition. McGraw-Hill. 2006; 22 (5): 547–52.

<sup>4</sup> Cipolla MJ.: *The Cerebral Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009. Chapter 5, Control of Cerebral Blood Flow.

<sup>5</sup> Simard JM; Kent TA; Chen M; Tarasov KV; Gerzanich V.: *Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications*. *Lancet Neuro*. 2007; 6: 258–268.

<sup>6</sup> El Ahmadieh TY; Adel JG; El Tecele NE et al. *Surgical treatment of elevated intracranial pressure: decompressive craniectomy and intracranial pressure monitoring*. *Neurosurg Clin N Am*, 2013; 24 (3): 375–91.

<sup>7</sup> Nag S.; Manias JL; Stewart DJ: *Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema*. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 197–217.

<sup>8</sup> Guyton AC: *Nervous regulation of the circulation and rapid control of arterial pressure*. In Guyton AC (ed.) *Physiology*, WB Saunders, 1991; Philadelphia, pp 202–203.

<sup>9</sup> Morgan, G. Edward and Mikhail, Maged S.: *Neurophysiology and Anesthesia*. Clinical Anesthesiology, 4th edition. McGraw-Hill: 2006.

<sup>10</sup> Ritter A.; Robertson C.: *Cerebral metabolism*. *Neurosurg Clin North Am* 1994; 5: 633–45.

<sup>11</sup> Schell Randall M. and Cole Daniel J.: *Cerebral Monitoring: Jugular Venous Oximetry Anesth Analg*. 2000; 90: 559–566.

<sup>12</sup> Petersen KD; Landsfeldt U.; Cold GE; Petersen CB; Mau S. et al.: *Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia*. *Anesthesiology*. 2003; 98: 329–336. PMID: 12552189.

<sup>13</sup> Turner CR; Losasso TJ; Muzzi DA; Weglinski MR: *Brain relaxation and cerebrospinal fluid pressure during craniotomy for resection of supratentorial mass lesions*. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8: 126–132.

<sup>14</sup> Hans P.; Bonhomme V.: *Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia*. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 498–503.

- 
- <sup>15</sup> Randell T.; Niskanen M.: *Management of physiological variables in neuroanaesthesia: Maintaining homeostasis during intracranial surgery.* Curr Opin Anaesthesiol 2006; 19: 492–7.
- <sup>16</sup> Bruder N.; Ravussin P.: *Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review.* J Neurosurg Anesthesiol. 1999; 11(4): 282–93.
- <sup>17</sup> Iversen BN; Rasmussen M; Cold GE: *The relationship between intracranial pressure and the degree of brain swelling in patients subjected to infratentorial surgery.* Acta Neurochir (Wien) 2008; 150: 337–344,344.
- <sup>18</sup> Walcott Brain P.; Kahle K. T.; Simard J. Marc: *Novel treatment Target for Cerebral Edema.* Neurotherapeutics 2012; 9: 65–72.
- <sup>19</sup> Liang, D.; Bhatta, S.; Gerzanich, V.; Simard, J.M. *Cytotoxic edema: Mechanisms of pathological cell swelling.* Neurosurg. Focus 2007; 5: E2.
- <sup>20</sup> Rabinstein, A. A.: *Treatment of brain edema in acute liver failure.* Curr. Treat. Opt. Neurol. 2010; 2: 129–141.
- <sup>21</sup> Kahle, K. T.; Simard, J. M.; Staley, K. J.; Nahed, B. V.; Jones, P. S.; Sun, D. *Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: Role of electroneutral ion transport.* Physiology (Bethesda) 2009; 24: 257–265.
- <sup>22</sup> Unterberg AW; Stover J.; Kress B.; Kiening KL: *Edema and brain trauma.* Neuroscience 2004; 129: 1021–1029.
- <sup>23</sup> King LS; Agre P.: *Pathophysiology of the aquaporin water channels.* Annu Rev Physiol 1996; 58: 619–648.
- <sup>24</sup> Cheng, G.; Kong, R. H.; Zhang, L. M.; Zhang, J. N. *Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies.* Br. J. Pharmacol. 2012; 4: 699–719.
- <sup>25</sup> Weiss, N.; Miller, F.; Cazaubon, S.; Couraud, P. O. *The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases.* Biochim. Biophys. Acta 2009; 4: 842–857.
- <sup>26</sup> Nedergaard, M.; Dirnagl, U.: *Role of glial cells in cerebral ischemia.* Glia 2005; 4: 281–286.
- <sup>27</sup> Dimitrijevic, O. B.; Stamatovic, S. M.; Keep, R. F.; Andjelkovic, A. V. *Absence of the chemokine receptor CCR2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice.* Stroke 2007; 4: 1345–1353.
- <sup>28</sup> Ballabh, P.; Braun, A.; Nedergaard, M. *The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications.* Neurobiol. Dis. 2004; 1: 1–13.
- <sup>29</sup> Kuramatsu, J. B.; Huttner, H. B.; Schwab, S. *Advances in the management of intracerebral hemorrhage.* J. Neural Transm. 2013; 120: S35–S41.
- <sup>30</sup> Unterberg, A. W.; Stover, J.; Kress, B.; Kiening, K. L. *Edema and brain trauma.* Neuroscience 2004; 4: 1021–1029.

- 
- <sup>31</sup> Bingaman WE; Frank JI: *Malignant cerebral edema and intracranial hypertension*. *Neurol Clin*. 1995; 13 (3): 479–509.
- <sup>32</sup> Weed LH; McKibben PS: *Experimental alteration of brain bulk*. *Am J Physiol*. 1919; 48: 531–5.
- <sup>33</sup> Diringer MN; Zazulia AR: *Osmotic therapy: fact and fiction*. *Neurocrit Care*. 2004; 1 (2): 219–33.
- <sup>34</sup> Wu CT; Chen LC; Kuo CP; Ju DT; Borel CO; Cherng CH et al.: *A comparison of 3 % hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery*. *Anesth Analg*. 2010; 110 (3): 903–7.
- <sup>35</sup> Tommasino C.; Picozzi V. – *Volume and electrolyte management*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007; 21: 497–516.
- <sup>36</sup> Ropper AH. *Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure*. *N Engl J Med*. 2012; 367 (8): 746–52.
- <sup>37</sup> Hays AN; Lazaridis C.; Neyens R.; Nicholas J.; Gay S.; Chalela JA: *Osmotherapy: use among neurointensivists*. *Neurocrit Care*. 2011; 14 (2): 222–8.
- <sup>38</sup> Olson JE; Banks M.; Dimlich RV; Evers J.: *Blood-Brain Barrier Water Permeability and Brain Osmolyte Content During Edema Development*. *Acad Emerg Med*. 1997; 4: 662–673.
- <sup>39</sup> Rosenberg GA; Kyner WT; Fenstermacher JD; Patlak CS: *Effect of Vasopressin on Ependymal and Capillary Permeability to Tritiated Water in Cat*. *Am J Physiol*. 1986; 251: F485–489.
- <sup>40</sup> Badaut J.; Ashwal S.; Obenaus A.: *Aquaporins in Cerebrovascular Disease: A Target for Treatment of Brain Edema?* *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31: 521–531.
- <sup>41</sup> Zelenina M.: *Regulation of Brain Aquaporins*. *Neurochem Int*. 2010; 57: 468–488.
- <sup>42</sup> Rozet I.; Tontisirin N.; Muangman S.; Vavilala MS; Souter MJ; Lee LA et al.: *Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance*. *Anesthesiology*. 2007; 107 (5): 697–704.
- <sup>43</sup> Francony G.; Fauvage B.; Falcon D.; Canet C.; Dilou H.; Lavagne P. et al.: *Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure*. *Crit Care Med*. 2008; 36 (3): 795–800.
- <sup>44</sup> Diringer MN; Zazulia AR: *Osmotic therapy: fact and fiction*. *Neurocrit Care*. 2004; 1 (2): 219–33.
- <sup>45</sup> Ropper AH: *Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure*. *N Engl J Med*. 2012; 367 (8): 746–52.
- <sup>46</sup> Wu CT; Chen LC; Kuo CP; Ju DT; Borel CO; Cherng CH et al.: *A comparison of 3 % hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery*. *Anesth Analg*. 2010; 110 (3): 903–7.

- 
- <sup>47</sup> Anderson P.; Boreus L.; Gordon E.; Lagerkranser M.; Rudejill A.; Lindquist C. et al. *Use of mannitol during neurosurgery: interpatient variability in the plasma and CSF levels.* Eur J Clin Pharmacol. 1988; 35: 643–9.
- <sup>48</sup> Muizelaar JP; Wei EP; Kontos HA; Becker DB: *Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes.* J Neurosurg. 1983; 59: 822–8.
- <sup>49</sup> Burke AM; Quest DO, Chien S, Cerri C. *The effects of mannitol on blood viscosity.* J Neurosurg. 1981; 55: 550–3.
- <sup>50</sup> Smith QR; Rapoport SI: *Cerebrovascular permeability coefficients to sodium, potassium and chloride.* J Neurochem. 1986; 46: 1732–42.
- <sup>51</sup> Mendelow AD; Teasdale GM; Russell T.; Flood J.; Patterson J.; Murray GD: *Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human TBI.* J Neurosurg. 1985; 63: 43–8.
- <sup>52</sup> Torre-Healy A.; Marko N.; Weil R.: *Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension.* Neurocrit Care. 2012; 117: 117–30.
- <sup>53</sup> Gadallah MF; Lynn M; Work J.: *Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanisms.* Am J Med Sci. 1995; 309: 219–22.
- <sup>54</sup> Visweswaran P.; Massin EK; Dubose TD Jr.: *Mannitol-induced renal failure.* J Am Soc Nephrol. 1997; 8: 1028–33.
- <sup>55</sup> Manninen PH; Lam AM; Gelb AW; Brown SC: *The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients.* Can J Anaesth. 1987; 34: 442–6.
- <sup>56</sup> Van Hengel P.; Nikken JJ; De Jong GM; Hesp WL; Van Bommel EF: *Mannitol-induced acute renal failure.* Neth J Med. 1997; 50: 21–4.
- <sup>57</sup> Ware ML; Nemani VM; Meeker M; Lee C; Morabito DJ; Manley GT: *Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study.* Neurosurgery 2005; 57: 727–736.
- <sup>58</sup> Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ 3rd, Renfro WH, Vitarbo EA, Muehlberger M. *The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study.* J Trauma 2009; 67: 277–282.
- <sup>59</sup> Zornow MH: *Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension.* J Neurosurg Anesthesiol. 1996; 8: 175–7.
- <sup>60</sup> Todd MM; Tommasino C.; Moore S.: *Cerebral effects of isovolemic hemodilution with hypertonic saline solution.* J Neurosurg. 1985; 63: 944–8.

- 
- <sup>61</sup>Gundersen Y.; Ruud TE; Krohn CD; Sveen O.; Lyngstadaas SP; Aasen AO: *Impact of hypertonic saline on the release of selected cytokines after stimulation with LPS or peptidoglycan in ex vivo whole blood from healthy humans*. Shock 2010; 34: 450–454.
- <sup>62</sup>Jin QH; Ueda Y.; Ishizuka Y.; Kunitake T.; Kannan H.; *Cardiovascular changes induced by central hypertonic saline are accompanied by glutamate release in awake rats*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 281: R1224-R1231.
- <sup>63</sup>Chodobski A. *Possible new mechanism underlying hypertonic saline therapy for cerebral edema*. J Appl Physiol 2006; 100: 1437–1438.
- <sup>64</sup>Hands R.; Holcroft JW; Perron PR; Kramer CC. *Comparison of peripheral and central infusions of 7.5 % NaCl 16 % dextran 70*. Surgery. 1988; 103: 684–9.
- <sup>65</sup>Maningas PA; Mattox KL; Pepe PE; Jones RL; Feliciano DV; Burch JM: *Hypertonic saline-dextran infusion for post-traumatic hypotension*. Am J Surg. 1991; 157: 482–91.
- <sup>66</sup>Drobin D.; Hahn RG: *Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders*. Anesthesiology. 2002; 96: 1371–80.
- <sup>67</sup>Smith QR; Rapoport SI: *Cerebrovascular permeability coefficients to sodium, potassium and chloride*. J Neurochem. 1986; 46: 1732–42.
- <sup>68</sup>Kerwin AJ; Schinco MA; Tepas JJ III et al.: *The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study*. J Trauma, 2009; 67 (2): 277–82.
- <sup>69</sup>Da Silva JC; De Lima Fde M, Valenca MM; De Azevedo Filho HR: *Hypertonic saline more efficacious than mannitol in lethal intracranial hypertension model*. Neurol Res, 2010; 32 (2): 139–43.
- <sup>70</sup>Marko NF: *Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension*. Crit Care, 2012; 16 (1): 113.
- <sup>71</sup>Harutjunyan L.; Holz C.; Rieger A et al.: *Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients – a randomized clinical trial [ISRCTN62699180]*. Crit Care, 2005; 9 (5): R530–40.
- <sup>72</sup>Battison C.; Andrews PJ; Graham C.; Petty T.: *Randomized, controlled trial on the effect of a 20 % mannitol solution and a 7.5 % saline/6 % dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury*. Crit Care Med, 2005; 33(1): 196–202; discussion 257–58.
- <sup>73</sup>Rockswold GL; Solid CA; Paredes-Andrade E.; Rockswold SB; Jancik JT; Quickel RR: *Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen*. Neurosurgery 2009; 65: 1035–1042.

- 
- <sup>74</sup> Suarez JI; Qureshi AI; Bhardwaj A. et al.: *Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline*. Crit Care Med 1998; 26: 118–1122.
- <sup>75</sup> Ware ML; Nemani VM; Meeker M; Lee C.; Morabito DJ; Manley GT: *Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study*. Neurosurgery 2005; 57: 727–736.
- <sup>76</sup> Kerwin AJ; Schinco MA; Tepas JJ 3rd, Renfro WH; Vitarbo EA; Muehlberger M.: *The use of 23.4 % hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study*. J Trauma 2009; 67: 277–282.
- <sup>77</sup> Ali A.; Şencan B.; Sabancı PA; Altun D.; Tetik A.; Doğan LR; Akıncı İÖ: *A Comparison of the Effects of 20 % Mannitol and 3 % NaCl on Coagulation Parameters In Vitro using ROTEM: A Prospective Randomized Crossover Study*. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2017; Apr; 45 (2): 87–92.
- <sup>78</sup> Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgooin A, Alliez B, et al. *Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 ml/kg 7.5 % saline is more effective than 2 ml/kg 20 % mannitol*. Crit Care Med. 2003; 31: 1683–7.
- <sup>79</sup> Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet Ch. *Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure*. Crit Care Med. 2008; 36: 795–800.
- <sup>80</sup> Scalfani MT; Dhar R.; Zazulia AR.; Videen TO; Dinger MN: *Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury*. J Crit Care. 2012; 27: 526.e7–12.
- <sup>81</sup> Kamel H.; Navi B.; Nakagawa K.; Hemphill JC: *Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of intracranial pressure: a meta-analysis of randomized trial*. Crit Care Med. 2011; 39: 554–9.
- <sup>82</sup> Hays AN; Lazaridis C.; Neyens R.; Nicholas J.; Gay S.; Chalela JA: *Osmotherapy: use among neurointensivists*. Neurocrit Care. 2011; 14: 222–8.
- <sup>83</sup> De Vivo P.; Del Gaudio A.; Ciritella P.; Puopolo M.; Chiarotti F.; Mastronardi E.: *Hypertonic saline solution: a safe alternative to mannitol 18 % in neurosurgery*. Miner Anesthesiol. 2001; 67: 603–11.
- <sup>84</sup> Larive LL; Rhoney DH; Parker D Jr; Coplin WM; Carhuapoma JR: *Introducing hypertonic saline for cerebral edema: an academic center experience*. Neurocrit Care. 2004; 1: 435–40.
- <sup>85</sup> Yildizdas D.; Alturbasak S.; Celik U.; Herguner O.: *Hypertonic saline treatment in children with cerebral edema*. Indian Pediatr. 2006; 43: 771–9.
- <sup>86</sup> Robertson CS; Narayan RK; Gokaslan ZL et al.: *Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients*. J Neurosurg 1989; 70: 222–230.
- <sup>87</sup> Lam JM; Chan MS; Poon WS: *Cerebral venous oxygen saturation monitoring: is dominant jugular bulb cannulation good enough?* Br J Neurosurg 1996; 10: 357–364.



- 
- <sup>88</sup> Rosenthal G.; Hemphill JC; Sorani M.; Martin C.; Morabito D.; Obrist WD; Manley GT: *Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygendiffusion than oxygen delivery and metabolism in patients withtraumatic brain injury*. Crit Care Med 2008; 36 (6): 1917–1924.
- <sup>89</sup> Meixensberger J.; Dings J.; Kuhnigk H.; Roosen K.: *Studies of tissue pO2 innormal and pathological human brain cortex*. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993; 59: 58–63.
- <sup>90</sup> Bhatia A.; Gupta AK: *Neuromonitoring in the intensive care unit. II.Cerebral oxygenation monitoring and microdialysis*. Intensive Care Med 2007; 33 (8): 1322–1328.
- <sup>91</sup> Leal-Noval SR; Cayuela A. Arellano-Orden V.; Marín-Caballos A. Padilla V.; Ferrándiz-Millón C.; Corcia Y.; García-Alfaro C.; Amaya-Villar R.; Murillo-Cabezas F.: *Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenationin patients with severe traumatic brain injury*. IntensiveCare Med 2010; 36 (8): 1309–1317.
- <sup>92</sup> Tisdall MM; Smith M.: *Cerebral microdialysis: research technique or clinicaltool*. Br J Anaesth 2006; 97: 18–25.
- <sup>93</sup> Stahl N.; Mellergard P.; Hallstrom A.; Ungerstedt U.; Nordstrom CH: *Intracerebral microdialysis and bedside biochemical analysis in patientswith fatal traumatic brain lesions*. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 977–985.
- <sup>94</sup> Sloan TB: *Electrophysiologic monitoring in head injury*. New Horiz 1995; 3: 431–438.
- <sup>95</sup> Gutling E.; Gonser A.; Imhof HG et al.: *EEG reactivity in the prognosis of severe head injury*. Neurology 1995; 45: 915–918.
- <sup>96</sup> Puri GD; Kumar A.; Thignam SK: *BIS as an indicator of cerebral perfusion during closed mitral commissurotomy* [letter]. Can J Anaesth. 2003; 50 (9): 907–911.
- <sup>97</sup> Ragauskas A.; Daubaris G.; Dziugys A. et al.: *Innovative non-invasive methodfor absolute intracranial pressure measurement without calibration*. ActaNeurochir Suppl 2005; 95: 357–361.
- <sup>98</sup> Bellner J.; Romner B.; Reinstrup P. et al.: *Transcranial Doppler sonographypulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP)*. Surg Neurol 2004; 62: 45–51.
- <sup>99</sup> Owen-Reece H.; Smith M.; Elwell CE; Goldstone JC: *Near infrared spectroscopy*. Br J Anaesth. 1999; 82 (3): 418–426.
- <sup>100</sup> Yoshitani K.; Kawaguchi M.; Tatsumi K.; Kitaguchi K.; Furuya E.: *A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near infrared spectrophotometers*. Anesth Analg. 2002; 94 (3) 586–590.
- <sup>101</sup> Casati A.; Spreafico E.; Putzu M.; Fanelli G.: *New technology for noninvasivebrain monitoring: continuous cerebral oximetry*. Minerva Anesthesiol 2006; 72: 605–62.
- <sup>102</sup> Yao FS; Tseng CC; Ho CY; Levin SK; Illner P.: *Cerebral oxygen desaturationis associated with early postoperative neuropsychological dysfunction inpatients undergoing cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 18: 552–558.

- 
- <sup>103</sup> Monk TG; Weldon BC; Garvan CW; Dede DE; Aa van der MT; Heilman KM; Gravenstein JS: *Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery*. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.
- <sup>104</sup> Edmonds HL Jr: *Pro: All cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring*. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 445–449.
- <sup>105</sup> Baikoussis et al.: *Baseline cerebral oximetry values in cardiac and vascular surgery patients: a prospective observational study*. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 5: 41.
- <sup>106</sup> Edmonds HL Jr; Ganzel BL; Austin EH III: *Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8: 147–166.
- <sup>107</sup> Samra SK; Dy EA; Welch K.; Dorje P.; Zelenock GB; Stanley JC: *Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy*. *Anesthesiology* 2000; 93: 964–970.
- <sup>108</sup> Hammon JW Jr; Stump DA; Kon ND; Cordell AR; Hudspeth AS; Oaks TE; Brooker RF; Rogers AT; Hilbawi R.; Coker LH; Troost BT: *Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting*. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1613–1618.
- <sup>109</sup> Jensen BO; Rasmussen LS; Steinbruechel DA: *Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting*. A randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1016–1021.
- <sup>110</sup> Murkin JM: *Postoperative cognitive dysfunction: aprotinin, bleeding and cognitive testing*. *Can J Anaesth* 2004, 51: 957–962.
- <sup>111</sup> Plachky J.; Hofer S.; Volkmann M.; Martin E.; Bardenheuer HJ; Weigand MA: *Regional cerebral oxygen saturation is a sensitive marker of cerebral hypoperfusion during orthotopic liver transplantation*. *Anesth Analg* 2004; 99: 344–9.
- <sup>112</sup> Bulger EM; May S.; Kerby JD; Emerson S.; Stiell IG et al.: *Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial*. *Ann Surg.* 2011; 253: 431–441.
- <sup>113</sup> McAlister V.; Burns KE; Znajda T.; Church B.: *Hypertonic saline for peri-operative fluid management*. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; D5576.
- <sup>114</sup> De Vivo P.; Del Gaudio A.; Ciritella P.; Puopolo M.; Chiarotti F.; Mastronardi E.: *Hypertonic saline solution: a safe alternative to mannitol 18 % in neurosurgery*. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67: 603–11.
- <sup>115</sup> Quentin C.; Charbonneau S.; Moundjian R.; Lallo A.; Bouthilier A.; Fournier-Gosselin MP et al.: *A comparison of two doses of mannitol on brain relaxation during supratentorial brain tumor craniotomy: a randomized trial*. *Anesth Analg.* 2013; 116: 862–8.

- 
- <sup>116</sup> Edmonds HL Jr; Ganzel BL; Austin EH III: *Cerebral oximetry for cardiac andvascular surgery*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 8: 147–166.
- <sup>117</sup> Samra SK; Dy EA; Welch K.; Dorje P.; Zelenock GB.; Stanley JC: *Evaluation of acerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotidendarterectomy*. Anesthesiology 2000; 93: 964–970.
- <sup>118</sup> Hammon JW Jr; Stump DA; Kon ND; Cordell AR; Hudspeth AS; Oaks TE; Brooker RF; Rogers AT; Hilbawi R.; Coker LH; Troost BT: *Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg 1997; 63: 1613–1618.
- <sup>119</sup> Jensen BO; Rasmussen LS; Steinbruchel DA: *Cognitive outcomes in elderlyhigh-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary arterybypass grafting*. A randomized trial. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34: 1016–1021.
- <sup>120</sup> Oddo M.; Levine JM; Frangos S. et al.: *Effect of Mannitol and Hypertonic Saline on Cerebral Oxygenation in Patients with Severe Traumatic Brain Injury and Refractory Intracranial Hypertension*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2009; 80 (8): 916–20.
- <sup>121</sup> Gaylan L. Rockswold, Craig A. Solid, Eduardo Paredes-Andrade, Sarah B. Rockswold, Jon T. Jancik, et al.: *Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen*. Neurosurgery. 2009; 65 (6): 1035–42.
- <sup>122</sup> Suys T.; Quintard H.; Patet C.; Oddo M.: *Effect of osmotherapy with mannitol or hypertonic saline on cerebral oxygenation and metabolism in patients with intracranial hypertension after severe brain injury*. Critical Care. 2015; 19 (Suppl 1): P447.
- <sup>123</sup> Murniece, S.; Stepanovs, J.; Skudre, A.; Mamaja. B.: *Regional Cerebral Oxygen Saturation Changes During Neurosurgical Spine Procedures in Prone Position Using Near Infrared Spectroscopy*. Our First Experience. 2016; Anesthesia & Analgesia: September 2016 - Volume 123 - Issue 3S\_Suppl - p 205.
- <sup>124</sup> Kerz, T.; Beyer, C.; Huthmann, A. et al.: *J Clin Monit Comput* (2016) 30: 641. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9755-y>.
- <sup>125</sup> Kessel, B.; Alfici, R.; Korin, A.; Olsha, O.; Dudkiewicz, M. and Oren, M. (2016): *Real time cerebral perfusion monitoring in acute trauma patients: a preliminary study*. ANZ J Surg, 86: 598–601. doi:10.1111/ans.13461.
- <sup>126</sup> Shmigel'skiĭ AV; Lubnin AIu; Sazonova OB: *Cerebral oximetry in neurosurgical patients with cerebrovascular diseases. Analysis of causes of intraoperative changes in rSO2 values and its prognostic significance*. Anesteziol Reanimatol. 2000 Jul-Aug; (4): 11–9.

- 
- <sup>127</sup> Trafidlo T.; Gaszynski T.; Gaszynski W.; Nowakowska-Domagala K.: *Intraoperative monitoring of cerebral NIRS oximetry leads to better postoperative cognitive performance: A pilot study*. International Journal of Surgery, 2015; (Part A), pp. 23–30.
- <sup>128</sup> Moerman A. and De Hert S.: *Recent advances in cerebral oximetry. Assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy: myth or reality?* [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2017, **6**(F1000 Faculty Rev): 1615.
- <sup>129</sup> Kuwajima K.; Yoshitani K.: *Role of Near-Infrared Spectroscopy in Neuroanesthesia*. In: Uchino H.; Ushijima K.; Ikeda Y. (eds) *Neuroanesthesia and Cerebrospinal Protection*. 2015; Springer, Tokyo.
- <sup>130</sup> Tsuji M.; Saul JP; du Plessis A.; Eichenwald E.; Sobh J.; Crocker R.; Volpe JJ: *Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants*. Pediatrics. 2000; 106 (4): 625–32.
- <sup>131</sup> Wyatt J.; Meek J.: *Commentary on cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants*. Pediatrics. 2000; 106 (4): 828.
- <sup>132</sup> Rupert Kett-White; Peter J. Hutchinson; Pippa G. Al-Rawi; Marek Czosnyka; Arun K. Gupta; John D. Pickard; Peter J. Kirkpatrick: *Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction* *Journal of Neurosurgery*. June 2002; Vol. 96 (6): 1013–1019.
- <sup>133</sup> Samuel J.E. Lucas; Yu Chieh Tzeng; Sean D. Galvin; Kate N. Thomas; Shigehiko Ogoh and Philip N. Ainslie: *Influence of Changes in Blood Pressure on Cerebral Perfusion and Oxygenation* *Hypertension*. 2010; 55: 698–705
- <sup>134</sup> Harclerode Z.; Andrzejowski J.; Coley S and Dyde R.: *Bispectral index detects intraoperative cerebral ischaemia during balloon assisted cerebral aneurysm coiling* [version 2; referees: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2014, 2: 225.
- <sup>135</sup> Dostal P.; Schreiberova J.; Dostalova V.; Dostalova Jr. V, Tyll T. et al.: *Effects of hypertonic saline and mannitol on cortical cerebral microcirculation in a rabbit craniotomy model*. *BMC Anesthesiology*. 2015; 15:88.
- <sup>136</sup> De Vivo P.; Del Gaudio A.; Ciritella P.; Puopolo M.; Chiarotti F.; Mastronardi E.: *Hypertonic saline solution: a safe alternative to mannitol 18 % in neurosurgery*. *Miner Anesthesiol*. 2001; 67: 603–11.
- <sup>137</sup> Hernandez-Palazon J.; Fuentes-Garcia D.; Domenech-Asensi P.; Piqueras-Perez C.; Falcon-Arana L. and Burguillos-Lopez S.: *A comparison of equivolume, equiosmolar solutions of hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial craniotomy*. *British Jof Neurosurgery*. 2016; 30 (1): 70–75.

- 
- <sup>138</sup> Rozet I.; Tontisirin N.; Muangman S. et al.: *Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance*. *Anesthesiology* 2007; 107: 689–91.
- <sup>139</sup> Gemma M.; Cozzi S.; Tommasino C.; Mungo M.; Calvi MR; Cipriani A.: *75 % hypertonic saline versus 20 % mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures*. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997; 9: 329–34.
- <sup>140</sup> Vilas Boas WW; Marques MB; Alves A.: *Hydroelectrolytic balance and cerebral relaxation with hypertonic isoncotic saline versus mannitol (20 %) during elective neuroanesthesia*. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011; 61: 456–68.
- <sup>141</sup> Malik ZA; Mir SA; Naqash IA; Sofi KP; Wani AA: *A prospective, randomized, double blind study to compare the effects of equiosmolar solutions of 3% hypertonic saline and 20% mannitol on reduction of brain-bulk during elective craniotomy for supratentorial brain tumor resection*. *Anesthesia, Essays and Researches.* 2014; 8 (3): 388–392. doi: 10.4103/0259-1162.143155.
- <sup>142</sup> Shao L.; Hong F.; Zou Y.; Hao X.; Hou H.; Tian M.: *Hypertonic saline for brain relaxation and intracranial pressure in patients undergoing neurosurgical procedures: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *PLoS One.* 2015; 10, e0117314.
- <sup>143</sup> Dostal P.; Dostalova V.; Schreiberova J. et al.: *A comparison of equivolume, equiosmolar solutions of hypertonic saline and mannitol for brain relaxation in patients undergoing elective intracranial tumor surgery: a randomized clinical trial*. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; 27: 51–6.
- <sup>144</sup> Quentin C.; Charbonneau S.; Moumdjian R. et al.: *A comparison of two doses of mannitol on brain relaxation during supratentorial brain tumor craniotomy: a randomized trial*. *Anesth Analg* 2013; 116: 862–8.
- <sup>145</sup> Wang LC; Papangelou A.; Lin C.; Mirski MA; Gottschalk A.; Toung TJ: *Comparison of equivolume, equiosmolar solutions of mannitol and hypertonic saline with or without furosemide on brain water content in normal rats*. *Anesthesiology.* 2013; 118: 903–13.
- <sup>146</sup> Wu CT; Chen LC; Kuo CP; Ju DT; Borel CO; Cherng CH et al.: *A comparison of 3 % hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery*. *Anesth Analg.* 2010; 110: 903–7.
- <sup>147</sup> Sabharwal N.; Rao GS; Ali Z.; Radhakrishnan M.: *Hemodynamic changes after administration of mannitol measured by a noninvasive cardiac output monitor*. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009; 21: 248–52.
- <sup>148</sup> Shao L.; Hong F.; Zou Y.; Hao X.; Hou H.; Tian M.: *Hypertonic saline for brain relaxation and intracranial pressure in patients undergoing neurosurgical procedures: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *PLoS One.* 2015; 10, e0117314.

- 
- <sup>149</sup> Wakai A.; Roberts I.; Schierhout G.: *Mannitol for acute traumatic brain injury*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD001049.
- <sup>150</sup> Hirota K.; Hara T.; Hosoi S.; Sasaki Y.; Hara Y.; Adachi T.: *Two cases of hyperkalemia after administration of hypertonic mannitol during craniotomy*. J Anesth. 2005; 19 (1): 75–7.
- <sup>151</sup> Moon PF; Kramer GC: *Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis*. Crit Care Med. 1995 Feb; 23 (2): 323–31.
- <sup>152</sup> Bruegger D.; Bauer A.; Rehm M.; Niklas M.; Jacob M.; Irlbeck M.; Becker BF; Christ F.: *Effect of hypertonic saline dextran on acid-base balance in patients undergoing surgery of abdominal aortic aneurysm*. Crit Care Med. 2005 Mar; 33 (3): 556–63.
- <sup>153</sup> Heimann A.; Takeshima T.; Alessandri B.; Noppens R.; Kempfski O.: *Effects of hypertonic/hyperoncotic treatment after rat cortical vein occlusion*. Crit Care Med. 2003 Oct; 31 (10): 2495–501.
- <sup>154</sup> Raghava A.; Bidkar PU; Prakash MVSS; Hemavathy B.: *Comparison of equiosmolar concentrations of hypertonic saline and mannitol for intraoperative lax brain in patients undergoing craniotomy*. Surgical Neurology International. 2015; 6: 73. doi: 10.4103/2152-7806.156771.
- <sup>155</sup> Francisca Munar; Ana M. Ferrer; Miriam de Nadal; María A.; Poca; Salvador Pedraza; Juan Sahuquillo and Angel Garnacho: *Cerebral hemodynamic effects of 7.2 % hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure*. Journal of neurotrauma. January 2000, vol. 17, no. 1: 41–51.
- <sup>156</sup> Raghava A.; Bidkar PU; Prakash MVSS; Hemavathy B.: *Comparison of equiosmolar concentrations of hypertonic saline and mannitol for intraoperative lax brain in patients undergoing craniotomy*. Surgical Neurology International. 2015; 6: 73. doi: 10.4103/2152-7806.156771.