Journal of Medical Sciences. 29 May, 2025 - Volume 13 | Issue 3. Electronic - ISSN: 2345-0592
Medical Sciences 2025 Vol. 13 (3), p. 32-39, https://doi.org/10.53453/ms.2025.5.3

e-ISSN: 2345-0592
Online issue
Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicsciences.com

Choice of infusion therapy: balanced or unbalanced crystalloids?

Martyna Karmazinaitė[1], Rapolas Kuprys[2]

[1]*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

[2]*Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Center of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background: Intravenous fluid therapy is essential in patient care, especially in intensive care. Emerging evidence suggests balanced crystalloids (BC), with plasma-like composition, may be preferable to unbalanced solutions (0.9% NaCl). This study aims to identify specific patient groups for whom balanced or unbalanced crystalloid solutions should be preferentially used.

Aim: To evaluate the clinical effects of balanced versus unbalanced crystalloids in different patient populations—those with kidney injury, cardiac conditions, sepsis, and traumatic brain injury.

Methodology: A literature review was conducted using PubMed database, analyzing 17 studies published between 2018 and 2024. The review focused on studies comparing the effects of NaCl 0.9% and balanced crystalloids across different patient populations.

Results: BC are associated with a reduced risk of kidney complications compared to 0.9% NaCl. In septic patients, BC are linked to lower mortality and improved clinical outcomes. In cardiogenic shock, they reduce the need for vasopressors and lower lactate levels. However, in patients with traumatic brain injury or severe hypoxia following cardiac arrest, BC may increase intracranial pressure. In such cases, hypertonic saline solutions may be more appropriate.

Conclusions: Balanced crystalloids are preferred in kidney injury, sepsis, and cardiogenic shock, while unbalanced hypertonic solutions are more suitable after out of hospital cardiac arrest or brain injury.

Keywords: Intravenous infusion, sepsis, kidney injury, cardiogenic shock, traumatic brain injury.

Infuzoterapijos pasirinkimas: subalansuoti ar nesubalansuoti kristaloidai?

Martyna Karmazinaitė[1], Rapolas Kuprys[2]

[1]*Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

[2]*Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos, Anesteziologijos, intensyviosios terapijos ir skausmo gydymo centras, I intensyvios terapijos skyrius, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas: Intraveninė skysčių terapija yra svarbi gydymo dalis, ypač intensyvioje terapijoje. Vis daugiau įrodymų, jog subalansuoti kristaloidai (SK), kurių sudėtis artimesnė kraujo plazmai, gali turėti pranašumų prieš nesubalansuotus tirpalus (NaCl 0,9 %). Šio tyrimo tikslas – nustatyti konkrečias pacientų grupes, kurioms turėtų būti skiriami subalansuoti arba nesubalansuoti kristaloidų tirpalai.

Tikslas: Įvertinti subalansuotų ir nesubalansuotų kristaloidų terapijos klinikinius efektus įvairiose pacientų grupėse: pacientams su inkstų pažeidimu, sergantiems kardiologinėmis ligomis, sepsiu ir patyrusiems galvos smegenų traumą.

Metodika: Atlikta literatūros apžvalga, naudojant PubMed, išanalizuojant 17 studijų, paskelbtų 2018–2024 metais. Apžvalga sutelkta į tyrimus, lyginančius NaCl 0,9 % ir subalansuotų kristaloidų poveikį įvairiose pacientų grupėse.

Rezultatai: Subalansuoti kristaloidai (SK) mažina inkstų komplikacijų riziką, lyginant su nesubalansuotais kristaloidais (NaCl 0,9 %). Pacientams, sergantiems sepsiu, SK siejami su mažesniu mirštamumu ir geresniais gydymo rezultatais. Kardiogeninio šoko atveju SK mažina vazopresorių poreikį ir laktato lygį. Galvos smegenų traumą ir sunkią hipoksiją po širdies sustojimo patyrusiems pacientams subalansuoti kristaloidai gali didinti intrakranijinį spaudimą. Todėl hipertoniniai natrio chlorido tirpalai gali būti labiau tinkami šiems pacientams.

Išvados: Subalansuotiems kristaloidams teikiama pirmenybė prie inkstų pažeidimo, sepsio ir kardiogeninio šoko, o nesubalansuoti hipertoniniai tirpalai labiau tinkami po širdies sustojimo ne ligoninėje ar smegenų traumos.

Raktažodžiai: Intraveninė infuzija, sepsis, inkstų pažeidimas, kardiogeninis šokas, galvos smegenų trauma.

1. Įvadas

Infuzinė terapija yra vienas dažniausiai taikomų gydymo būdų medicinoje ir neretai laikoma „pirmu pasirinkimu“ kritinėms būklėms gydyti. Dėl nedidelės kainos ir plataus prieinamumo kristaloidai yra dažniausiai skiriami intraveniniai skysčiai – vien Jungtinėse Amerikos Valstijose jų kasmet sunaudojama daugiau nei 200 milijonų litrų [1]. Infuzinės terapijos pasirinkimas priklauso nuo daugelio veiksnių, nes skysčių poreikis, jų tipas, ir organizmo atsakas į juos gali labai skirtis priklausomai nuo paciento būklės. Klinikinėje praktikoje du pacientai, kuriems diagnozuota lėtinė kritinė liga, gali turėti visiškai skirtingas patofiziologines būsenas, kurioms įtakos turi įvairūs veiksniai, pavyzdžiui, amžius, rūgščių ir šarmų pusiausvyra, organizmo medžiagų apykaita, uždegiminė būklė, imuninis atsakas ir sisteminio pažeidimo laipsnis [2]. Pacientų heterogeniškumas rodo, kad skysčių terapija turi būti individualizuota, nes universalaus kristaloido nėra. Remiantis fiziologinių, ikiklinikinių ir retrospektyvinių tyrimų duomenimis, vis daugiau įrodymų, kad NaCl 0,9 % (nesubalansuotų kristaloidų, NK) naudojimas, palyginus su subalansuotais kristaloidais (SK), daugeliu atveju yra žalingas. NaCl 0,9% tirpale yra 154 mmol/l tiek natrio, tiek chlorido. Priešingai, SK yra sukurti taip, kad labiau atitiktų žmogaus kraujo plazmos sudėtį. Jie yra susiję su mažesniu neigiamu poveikiu, todėl manoma, kad SK yra saugesnė alternatyva sunkiai sergantiems pacientams [3]. Vis dėlto, iki šiol yra diskutuojamas NaCl 0,9% ir SK naudos ir žalos santykis.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška atlikta PubMed medicininėje duomenų bazėje pagal pasirinktus raktažodžius. Peržiūrėta 17 straipsnių nuo 2018 iki 2024 metų. Šaltiniai buvo atrenkami atsižvelgiant į jų metodologinę kokybę, imties dydį, publikavimo metus ir aktualumą tiriamai temai. Pirmenybė teikta atsitiktinių imčių kontroliuojamiems tyrimams, sisteminėms apžvalgoms ir metaanalizėms.

3. Rezultatai

3.1. Inkstų ligomis sergančių pacientų grupė

Infuzinės terapijos pasirinkimas gali turėti įtakos inkstų ligomis sergančių pacientų būklei. Klinikiniai tyrimai pateikia prieštaringus duomenis – kai kurie rodo subalansuotų kristaloidų pranašumą, kiti reikšmingų skirtumų neranda. 2018m. atliktame Self ir kitų bendraautorių tyrime nustatyta, kad SK, palyginus su NK, pasižymėjo mažesniu 30-ties dienų reikšmingų su inkstų nepakankamumu susijusių komplikacijų dažniu (mirtis, naujas pakaitinės inkstų terapijos (PIT) poreikis arba ūminio inkstų pažeidimo (ŪIP) virsmas į lėtinę inkstų ligą; MAKE - angl, *major adverse kidney event*)) (4,7 % ir 5,6 %, P=0,01). Pacientams, atvykusiems į skubios pagalbos skyrių su inkstų funkcijos sutrikimu (kreatininas ≥ 133 μmol/l) arba hiperchloremija > 110 mmol/l, SK padėjo sumažinti ŪIP ir MAKE dažnį. Tiems, kurie atitiko KDIGO 2 ar aukštesnės stadijos ŪIP kriterijus, SK grupėje per 30 dienų įvyko 28,0 % MAKE, o NK grupėje - 37,6 % (P <0,001) [4].

BEST-Fluids tyrime (2023) vertintas kristaloidų (NaCl 0,9% prieš Plasma-lyte-148) poveikis ankstyvajai transplantuoto kadaverinio inksto funkcijai. Uždelsta transplantato funkcija (DGF – angl. *delayed graft function*) pasireiškė 30 % SK grupės dalyvių, ir 40 % NK grupės dalyvių (p<0,0001). Reikšmingų nepageidaujamų reiškinių skaičius abiejose grupėse buvo panašus: SK grupėje jų buvo < 1 %, o NK grupėje - 1 % (P=0,48) [5].

PLUS tyrimas (2022) (Plasma-lyte-148 prieš NaCl 0,9%) parodė, jog didžiausia kreatinino koncentracija serume per pirmąsias 7 dienas tyrimo grupėse beveik nesiskyrė. Taip pat nesiskyrė naujai paskirtos PIT dažnis (12,7 % SK grupėje ir 12,9 %

NK grupėje) ir 90 dienų mirštamumas (21,8 % SK grupėje ir 22,0 % NK grupėje, P=0,9) [6].

Semler ir kitų bendraautorių 2018 atlikto tyrimo metu 15 802 suaugusiesiems buvo paskirtas NK arba SK (Ringerio laktatas arba „Plasma-Lyte A“). Iš 7942 SK grupės pacientų 14,3 % patyrė MAKE, palyginus su 15,4 % NK grupės pacientų (P=0,04). Be to, PIT dažnis buvo 2,5 % SK grupėje ir 2,9 % NK grupėje (P=0,08), o išliekančio inkstų nepakankamumo dažnis buvo panašus - atitinkamai 6,4 % ir 6,6 % (P=0,60) [7]. Taigi, SK gali būti naudingesni apsaugant pacientus nuo renalinių komplikacijų. Tikėtina SK nauda yra pacientams po inksto transplantacijos bei turintiems KDIGO 2 ar aukštesnio laipsnio inkstų pažeidimą. Apibendrinti NK ir SK poveikio renalinei sistemai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. *Nesubalansuotų ir subalansuotų kristaloidų poveikis inkstų funkcijai [4–7]*

TYRIMAS	Pagrindinės išvados	P reikšmė	SK rezultatai	NK rezultatai
BALLANCED CRYSTALLOIDS VERSUS SALINE IN NONCRITICALLY ILL ADULTS (2018)	SK šiek tiek sumažino MAKE dažnį, ypač pacientams su inkstų funkcijos sutrikimu ar hiperchloremija.	P=0,01	4,7 % MAKE per 30 d.	5,6 % MAKE per 30 d.
	Pacientams su KDIGO 2+ stadį ŪIP, SK sumažino MAKE dažnį.	P<0,001	28,0 % MAKE per 30 d.	37,6 % MAKE per 30 d.
BALANCED CRYSTALLOIDS VS. SALINE IN CRITICALLY ILL ADULTS (2018)	MAKE dažnis buvo mažesnis SK grupėje.	P=0,04	14,3 % MAKE	15,4 % MAKE
	PIT dažnis buvo mažesnis SK grupėje.	P=0,08	2,5 %	2,9 %
	Išliekančio inkstų nepankamumo dažnis nesiskyrė.	P=0,6	6,4 %	6,6 %
PLUS (2022)	Didžiausias kreatinino kiekis per 7 d. grupėse nesiskyrė.	95% CI, −4.7 iki 5.7	36.6±94.0 µmol/l	36.1±90.0 µmol/l
	Naujos PIT dažnis nesiskyrė.	95% CI, −2.96 iki 2.56	12,7 % per 7 d.	12,9 % per 7 d.
	90 dienų mirštamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė.	P=0,90	21,8 %	22 %
BEST-FLUIDS (2021)	SK sumažino DGF dažnį	P<0,0001	30 % DGF	40 % DGF
	Reikšmingų nepageidaujamų reiškinių dažnis nesiskyrė.	P=0,48	< 1 %	1 %

3.2. Sepsiu sergančių pacientų grupė

Kristaloidai yra viena pirmųjų gydomųjų intervencijų sepsiu ir septiniu šoku sergantiems pacientams. Nepaisant to, vis dar yra diskutuojama – geriau skirti SK ar NK. Retrospektyvinėje Isha ir kitų bendraautorių kohortinėje analizėje buvo atrinkti 2022 pacientai, apsilankę per 19 Mayo klinikos skubios pagalbos skyrių, kuriems per pirmas 6 valandas buvo skirta ne mažiau kaip 30 ml/kg skysčių. Analizė parodė, jog vidutinė hospitalizacijos trukmė po diagnozės nustatymo SK grupėje buvo 1 diena ilgesnė nei NK grupėje (5 ir 4 dienos; p = 0,046). Pacientų pogrupyje, kurie diagnozės metu nebuvo intensyviosios terapijos skyriuje (ITS), nustatyta, kad SK gavę pacientai rečiau buvo paguldyti į ITS po diagnozės nustatymo nei tie, kurie gavo NK (36,5 % ir 45,2 %; P = 0,026). Kitoms išeitims (30 dienų mirštamumui, dirbtinės plaučių ventiliacijos, papildomo deguonies ar nuolatinės PIT poreikiui) reikšmingų skirtumų nenustatyta (visos p ≥ 0,066) [8].

Tseng ir kiti bendraautoriai (2020) metaanlizėje, kuri apėmė 58 tyrimus, nustatyta, jog subalansuoti kristaloidai mažina mirštamumą (OR 0,84; 95 % PI 0,74–0,95) [9]. Zwager ir kiti bendraautoriai (2019) sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje lyginanti SK ir NaCl 0,9% suaugusiems pacientams, sergantiems sepsiu ITS ar skubios medicinos pagalbos skyriuose. Analizė parodė, kad pacientų, gydytų SK, mirštamumas reikšmingai sumažėjo (SK grupėje 33,05 % ir NK grupėje 37,95 %; P=0,02) [10]. Taigi, naujausi retrospektyviniai tyrimai ir metaanalizės rodo, kad subalansuoti kristaloidai, palyginti su 0,9 % NaCl, gali būti naudingesni sepsiu sergantiems pacientams, nes yra siejami su mažesniu mirštamumu ir retesniu intensyviosios terapijos poreikiu.

3.3. Kardiologinių kritinių būklių pacientų grupė

Kristaloidinių tirpalų tipo pasirinkimas gydant kardiogeninį šoką gali turėti įtakos pacientų prognozei ir gydymo rezultatams. Retrospektyviniame tyrime, kuriame buvo lyginami SK ir NK kaip gaivinimo skysčiai ištikus kardiogeniniam šokui, pacientų, kuriems buvo skirti NK, rezultatai buvo blogesni. NK grupėje dažniau buvo taikoma PIT (30,2 % ir 22,7 %, P=0,007), ligoninėje dažniau taikytas kardiopulmoninis gaivinimas (18,2 % ir 13,4 %, P=0,041), reikėjo didesnių katecholaminų dozių. Pacientams, gydytiems NK, nustatyta reikšmingai didesnė chloridų koncentracija serume ir mažesnis pH (hiperchloreminė acidozė). Tikėtina, kad ši acidozė turėjo įtakos didesniam katecholaminų poreikiui ir prastesniems inkstų veiklos rodikliams NK grupėje. Tačiau pacientų, kuriems širdies sustojimas įvyko ne ligoninėje (OHCA – *out of hospital cardiac arrest*) ir patyrusių sunkų šoką (laktatas >7,4 mmol/l), mirštamumas buvo didesnis SK grupėje (79,3 %, palyginus su 58,6 %, P=0,013). Šių pacientų neuronui specifinė enolazė (NSE) hospitalizavimo metu nesiskyrė, tačiau buvo gerokai didesnė praėjus 48-72 val. po hospitalizacijos, kai jie buvo gydomi SK (104,6 (60,0-286,0) ir 67,9 (34,6-148,2), P=0,039). Šie duomenys kelia susirūpinimą, kad SK gali būti netinkami pacientams, patyrusiems didelį hipoksinį smegenų pažeidimą po OHCA. Reikalingi tolesni tyrimai, kad būtų galima išsiaiškinti skysčių pasirinkimo vaidmenį šiame pogrupyje [11].

3.4. Galvos smegenų traumos pacientų grupė

Galvos smegenų traumą (GST) patyrusiems pacientams skysčių terapijos pasirinkimas gali turėti reikšmingą įtaką jų išgyvenamumui ir neurologinei būklei. BaSICS atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime buvo nustatyta statistiškai reikšminga sąveika tarp GST, skysčių terapijos tipo ir 90 dienų mirštamumo. Buvo stebėtas reikšmingai mažesnis 90 dienų mirštamumas GST patyrusių pacientų, jei jiems buvo skiriami NK (31,3 % SK grupėje ir 21,1 % NK grupėje). GST nepatyrusiems pacientams

mirštamumas abejose grupėse nesiskyrė (atitinkamai 26,2 % ir 27,5 %) [12]. Dvigubai aklas atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 18-65 metų pacientai, patyrę GST, buvo atliekamas Malajų universiteto Medicinos centre, iš viso į analizę įtraukta 70 pacientų, iš kurių 38 priklausė NK grupei ir 32 – SK (Sterofundino) grupei. Rezultatai parodė, kad intrakranijinis spaudimas trečiąją dieną buvo reikšmingai didesnis SK grupėje (18,60 ± 9,26), lyginant su 12,77 ± 3,63 NK grupėje, (p = 0,037) [13]. Šie rezultatai rodo, kad SK, kurie, lyginant su NK, yra labiau hipotoniški, gali padidinti intrakranijinę hipertenziją pacientams, patyrusiems GST. Šiems pacientams gydyti turėtų būti pasirenkami hipertoniniai kristaloidų tirpalai, atsižvelgiant į didelio intrakranijinio slėgio sukeltų komplikacijų riziką.

4. Diskusija

Nors remiantis fiziologija yra pagrįsta manyti, kad SK turėtų būti geresnis pasirinkimas nei NK, tyrimų duomenys ne visada įrodo aiškų skirtumą tarp šių tirpalų poveikio. Vienas iš galimų paaiškinimų gali būti pacientų heterogeniškumas ITS. Pavyzdžiui, daug tyrimų įtraukia pacientus, kurie ITS yra paguldyti pooperaciniam stebėjimui. Šių pacientų išeitys dažnai būna daug geresnės, nei ūmių kritinių būklių pacientų, nepaisant paskirtos infuzinės terapijos. Be to, pacientams skiriamų intraveninų skysčių kiekis yra mažėjantis dėl pakitusios skysčių skyrimo taktikos - ji tapo ne liberali, o labiau į tikslą orientuota [1,14]. Toks skysčių vartojimo sumažėjimas gali lemti ir nustatytus nereikšmingus skirtumus tarp lyginamų kristaloidų. Taip pat, kyla klausimas, ar naudojamos tyrimų metodikos yra pakankamai jautrios aptikti skirtumus tarp SK ir NK poveikio. Kadangi P reikšmė yra sutartinė ir taikoma 0,05 riba, dažniausia išvada būna ta, jog realūs klinikiniai efektai yra per maži, kad būtų laikomi statistiškai reikšmingais. Tačiau labai svarbi detalė yra tai, kad net ir nedideli procentiniai skirtumai gali turėti didelį poveikį pasauliniu mastu. Milijonams pacientų kasmet yra skiriama milijardai litrų infuzinės terapijos, todėl net vieno procentinio vieneto pokytis gali turėti reikšmingą įtaką bendrai pacientų populiacijai ir sveikatos priežiūros sistemai [15]. Todėl, nepaisant santykinai mažo statistinio skirtumo, SK išlieka saugesnė alternatyva inkstų komplikacijų prevencijai dėl mažesnio chloridų kiekio ir geresnio organizmo homeostazės palaikymo. Sepsiu sergantiems pacientams SK turi teigiamą poveikį mirštamumui, tikėtina dėl geresnės rūgščių ir šarmų pusiausvyros bei mažesnės hiperchloreminės acidozės išsivystymo rizikos [3]. Pacientams, patyrusiems kardiogeninį šoką, skysčių terapija daro tiesioginę įtaką kraujotakai, širdies minutiniam tūriui ir perfuzijos slėgiui. NK gydymo sukelta hiperchloreminė acidozė, gali sumažinti miokardo kontraktiliškumą ir padidinti vazopresorių poreikį, kas kardiogeninio šoko būklėje gali lemti sunkias komplikacijas [10]. Be to, didesnė inkstų pažeidimo rizika NK grupėje taip pat gali būti susijusi su chloridų pertekliumi, slopinančiu renino-angiotenzino sistemą, ir prastesne inkstų kraujotaka [16]. Tačiau kai kuriose kritinių būklių grupėse skysčių pasirinkimas nėra toks vienareikšmiškas. Pacientams, patyrusiems hipoksinį smegenų pažeidimą dėl OHCA, SK gali lemti didesnį smegenų edemos progresavimą, kas paaiškina daug didesnį mirštamumą šioje grupėje. GST pacientams intrakranijinis spaudimas yra reikšmingas rodiklis. SK yra labiau hipotoniški nei NK, todėl gali sukelti smegenų ląstelių edemą, ir didinti intrakranijinį spaudimą. Hipertoninis natrio chlorido (3.0%-23.4%), priešingai, veikia kaip osmotinė medžiaga, mažinanti smegenų edemą ir užtikrinanti geresnę perfuziją [17].

5. Išvados

Subalansuoti kristaloidai gali būti labiau naudingi inkstų ligomis sergantiems pacientams, ypač po inksto transplantacijos ar esant sunkiam ūminiam inkstų pažeidimui (KDIGO 2 ir aukštesnei stadijai). Subalansuoti kristaloidai taip pat reikšmingai sumažina sepsiu sergančių pacientų mirštamumą, todėl šiai infuzoterapijai turėtų būti teikiama pirmenybė. Pacientams, patyrusiems kardiogeninį šoką, SK sumažina komplikacijų riziką, tačiau OHCA patyrusiems pacientams rekomenduojamas NK tirpalas. Subalansuoti kristaloidai gali didinti intrakranijinį spaudimą, todėl patyrus GST dažniausiai rekomenduojami izo- arba hipertoniniai NaCl tirpalai, siekiant sumažinti intrakranijinės hipertenzijos riziką.

Literatūros šaltiniai:

1. Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation Fluids. Curr Opin Crit Care. 2018 Dec;24(6):512–8.

2. Liu P, Li S, Zheng T, Wu J, Fan Y, Liu X, et al. Subphenotyping heterogeneous patients with chronic critical illness to guide individualised fluid balance treatment using machine learning: a retrospective cohort study. eClinicalMedicine. 2023 May 1;59. Available from: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00147-5/fulltext

3. Semler MW, Kellum JA. Balanced Crystalloid Solutions. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Apr 15;199(8):952–60.

4. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):819–28.

5. Balanced crystalloid solution versus saline in deceased donor kidney transplantation (BEST-Fluids): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial - ScienceDirect, 2023. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623006426

6. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. N Engl J Med. 2022 Mar 2;386(9):815–26.

7. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults | New England Journal of Medicine. 2018 Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1711584#ap2

8. Isha S, Satashia PH, Yarrarapu SNS, Govero AB, Harrison MF, Baig HZ, et al. A retrospective analysis of normal saline and lactated ringers as resuscitation fluid in sepsis. Front Med. 2023 Apr 6;10. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2023.1071741/full

9. Tseng CH, Chen TT, Wu MY, Chan MC, Shih MC, Tu YK. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses. Crit Care. 2020 Dec 14;24(1):693.

10. Zwager CL, Tuinman PR, de Grooth HJ, Kooter J, Ket H, Fleuren LM, et al. Why physiology will continue to guide the choice between balanced crystalloids and normal saline: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019 Nov 21;23:366.

11. Gmeiner J, Bulach B, Lüsebrink E, Binzenhöfer L, Kupka D, Stocker T, et al. Comparison of balanced and unbalanced crystalloids as resuscitation fluid in patients treated for cardiogenic shock. J Intensive Care. 2023 Sep 6;11(1):38.

12. Effect of Intravenous Fluid Treatment With a Balanced Solution vs 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial | Critical Care Medicine |

JAMA | JAMA Network, 2021. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2783039

13. Poh K, Bustam A, Hasan MS, Mohd Yunos N, Cham CY, Lim FJ, et al. Isotonic balanced fluid versus 0.9% saline in patients with moderate to severe traumatic brain injury: A double-blinded randomised controlled trial. Am J Emerg Med. 2024 Mar 1;77:106–14.

14. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. Nat Rev Nephrol. 2018 Sep;14(9):541–57.

15. Hawkins WA, Smith SE, Newsome AS, Carr JR, Bland CM, Branan TN. Fluid Stewardship During Critical Illness: A Call to Action. J Pharm Pract. 2020 Dec;33(6):863–73.

16. Pfortmueller CA, Uehlinger D, von Haehling S, Schefold JC. Serum chloride levels in critical illness—the hidden story. Intensive Care Med Exp. 2018 Apr 13;6(1):10.

17. Shi J, Tan L, Ye J, Hu L. Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury. Medicine (Baltimore). 2020 Aug 28;99(35):e21655.