

TINJAUAN PUSTAKA

Mikrosirkulasi

Mia Supandji, Ike Sri Redjeki

Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas
Padjadjaran Rumah Sakit Hasan Sadikin

Abstrak

Mikrosirkulasi adalah suatu jaringan pembuluh darah yang sangat kecil dan tidak terlihat dengan mata telanjang. Mikrosirkulasi merupakan bagian dari sirkulasi yang berfungsi untuk transportasi oksigen, nutrisi ke jaringan sel dan produk pembuangan dari sel melalui pembuluh darah. Saat terjadinya suatu kondisi sepsis maka akan terjadi gangguan fungsi mikrosirkulasi disertai dengan gangguan fungsi endotel, mitokondria, degradasi, glycocalyx, kebocoran kapiler, hilangnya reaktivitas vaskular, autoregulasi dan mikrotrombosis. Hal tersebut akan menyebabkan terjadinya kondisi densitas vaskular yang heterogen disertai dengan kantung-kantung area hipoksia. Gangguan ini tidak dapat didiagnosis secara pasti menggunakan parameter hemodinamik global, namun memerlukan *advanced imaging techniques*. Resusitasi dengan pemberian cairan, merupakan dasar dari resusitasi mikrosirkulasi selain terapi dengan menggunakan obat-obatan lainnya.

Kata kunci: Mikrosirkulasi, oksigen, perfusi, resusitasi, sepsis

Microcirculation

Abstract

Microcirculation is a network of small blood vessels that are too small to see with naked eyes; it is a very important part of the human circulation, for the transport of oxygen and nutrition to the cells and waste products from the cells to the blood vessels. In septic patient, there is an alteration of the microcirculation associated with endothelial dysfunction, mitochondria dysfunction, glycocalyx degradation, capillary leakage, loss of micro vascular reactivity and auto regulation and micro thrombosis. Moreover there are heterogeneity of vascular density associated with hypoxic pocket zones. These alterations can not be diagnosed definitely with global hemodynamic parameters, and therefore advanced imaging techniques are required. Fluid resuscitation is a fundamental therapy in restoring microcirculation beside a combination of agents.

Key words: Microcirculation, oxygen, perfusion, resuscitation, sepsis

Korespondensi: Mia Supandji, dr., SpAn, Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran /Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Perumahan Ijen Nirwana Blok D4/18 Malang 65116, *Mobile* 082244525348, *Email* miasupandji@gmail.com

Pendahuluan

Mikrosirkulasi adalah suatu jaringan pembuluh darah dengan ukuran sangat kecil yang dapat dilihat dengan mata telanjang. Pembuluh darah tersebut memiliki diameter lumen <100 μm ; yang terdiri dari arteriol, pembuluh kapiler dan venula. Pembuluh darah tersebut mencakup 10 miliar kapiler dan dilapisi oleh sel-sel endothelial. Arteriol terbentuk oleh jaringan endotel dan otot polos. Arteriol bertanggung jawab untuk menyalurkan darah ke jaringan perifer dan mengatur kecepatan dari penyaluran aliran darah tubuh. Pembuluh kapiler mempunyai dinding yang tipis dan bertanggung jawab untuk pertukaran oksigen antara darah dengan jaringan.¹

Mikrosirkulasi mempunyai fungsi yang sangat penting dari suatu organisme yaitu: Mengatur hantaran oksigen ke jaringan, pertukaran nutrisi dan bahan buangan (*waste products*) dan modulasi inflamasi dan koagulasi. Mikrosirkulasi memegang peranan penting dalam pertukaran cairan antara darah dan jaringan, pengiriman hormon dari kelenjar endokrin menuju organ target, pengiriman dalam jumlah besar antar organ untuk penyimpanan atau pembuatan dan sebagai garis pertahanan terhadap kuman patogen yang masuk.

Sebagian besar regulasi terhadap mikrosirkulasi diatur oleh sel endotel yang melepaskan signal biologis untuk mengatur aliran darah lokal, adhesi sel, permeabilitas pembuluh darah dan aktivasi faktor-faktor koagulasi.

Tinjauan Pustaka

Mikrosirkulasi

Regulasi terhadap fungsi mikrosirkulasi tubuh untuk menjaga distribusi peredaran darah dan oksigen ke seluruh tubuh dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu faktor *myogenic (strain and stress forces)*, faktor metabolik (pH darah, pCO_2 dan Kalium, O_2 , dan Nitric Oxide (NO)), dan *neurohormonal control* (sistem saraf simpatis) terutama pada peredaran darah regional.

Sebagian besar regulasi mikrosirkulasi tersebut diatur oleh sel-sel endotel yang melepaskan sinyal biologis untuk mengatur aliran darah lokal, adhesi sel, permeabilitas pembuluh

darah dan aktivasi faktor-faktor koagulasi.

Hantaran oksigen (DO_2) dan penggunaan oksigen oleh jaringan memerlukan integrasi dari sistem pernapasan, hematopoietik dan sistem kardiovaskular. Konsumsi oksigen (VO_2) sangat dipengaruhi oleh kebutuhan oksigen yang diperlukan oleh tubuh; sehingga hubungan VO_2 dan DO_2 sangat erat hubungannya untuk memelihara keseimbangan energi dalam sel.

Saat tubuh berada dalam kondisi sedang beristirahat dan sehat, VO_2 relatif konstan dan tidak bergantung pada DO_2 . Bila DO_2 menurun, maka O_2 Extraction Ratio (O_2ER) akan meningkat untuk mempertahankan tubuh tetap berada dalam kondisi metabolisme aerob. Keadaan ini disebut *supply independent phase*. Dibawah tahap kritis, timbul *supply dependent phase*, dimana peningkatan O_2ER tidak bisa lagi dipertahankan sehingga akan menyebabkan tubuh jatuh ke dalam kondisi metabolisme anaerob. Suatu penelitian menunjukkan bahwa titik hantaran oksigen kritis ($\text{DO}_{2\text{crit}}$) tetap sama walaupun DO_2 menurun oleh anemia dan hipoksemia.¹

Suatu penelitian dengan model eksperimen sepsis menunjukkan bahwa dalam kondisi sepsis kemampuan untuk meningkatkan O_2ER terganggu dan $\text{DO}_{2\text{crit}}$ biasanya menunjukkan kebutuhan yang tinggi, O_2ER juga lebih rendah pada syok dibanding dengan syok perdarahan, hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat kegagalan untuk meningkatkan O_2ER jaringan pada pasien dengan syok septik. Fenomena ini disebut *pathological oxygen supply dependency* yang membedakan dengan *physiological oxygen supply dependency* yang dijelaskan di model hypoksia, anemia dan *stagnant hypoxia*.

Berdasarkan hal tersebut, parameter hemodinamik dan transportasi O_2 global tidak dapat menunjukkan adanya kelainan peredaran darah regional dan mikrosirkulasi. Penelitian tersebut juga menemukan bahwa:

Hematokrit mikrovaskular lebih rendah dibanding dengan hematokrit sistemik, yang disebabkan oleh efek *Fahraeus* (penurunan hematokrit dinamis karena migrasi aksial dari eritrosit ke pusat pembuluh darah).

Distribusi hematocrit di cabang vaskular tidak linier.

PO_2 mikro vaskular juga lebih rendah

Tabel 1 Alat-alat yang tersedia untuk memeriksa mikrosirkulasi

Teknik	Apa yang diukur	Keuntungan	Kerugian
<i>Skin mottling/</i> CRT	Perfusi kulit regional dan mikrovaskular	Mudah dan murah	Dipengaruhi oleh suhu dan obat vasokonstriktor, tidak ada panduan numerik.
SvO ₂ /ScvO ₂	Keseimbangan antara hantaran dan konsumsi O ₂	Mudah, minimal invasif, tersedia dimana-mana, panduan numerik.	Dipengaruhi oleh shunt mikrovaskular, nilai normal dapat menyesatkan.
Laktat	Keseimbangan antara konsumsi O ₂ dan kebutuhan O ₂	Mudah, murah, terdapat diman-mana, panduan numerik	<i>Clearance</i> yang terlambat, tidak selalu diakibatkan oleh hipoxia
Laser Doppler	Pergerakan sel darah merah	Mudah, tidak mahal	Dipengaruhi oleh mikrovaskularshunt ^{[1][SEP]}
Videomicroscopy	Evaluasi visual dari perfusi mikrovaskular (umumnya area sublingual)	Cukup mudah, evaluasi perfusi heterogenitas	Memerlukan kooperasi pasien atau sedasi, tidak dapat dilakukan pada ventilasi non invasif, membutuhkan ketrampilan operator
PCO ₂ jaringan	Kecukupan dari perfusi mikrovaskular untuk kebutuhan metabolisme	Panduan numerik, pengukuran yang hampir terus menerus	^{[1][SEP]} Pengaruh dari efek Haldane, belum tersedia dimana-mana, biaya, organ/jaringan mana yang terbaik untuk dimonitor?
VOT	Reaktifitas mikrovaskular	Mudah, dapat dilakukan pada semua pasien	Reaktifitas microvaskular dapat gagal menggambarkan perfusi mikrovaskular yang sebenarnya

Keterangan: CRT = *capillary refill time*,^{[1][SEP]}vO₂/SvO₂ *mixed-venous and central venous O₂ saturation*, VOT = *vascular occlusion test* dengan bantuan laser Doppler atau NIRS dan mengevaluasi reaktifitas mikrovaskular.

dibandingkan dengan PO₂ sistemik dan didistribusikan secara heterogen.

Pertukaran O₂ di mikrosirkulasi terjadi melalui proses konveksi dan difusi. Konveksi adalah jumlah sel per unit waktu dalam kapiler. Hantaran oksigen ke mikrosirkulasi ditentukan oleh aliran eritrosit pembawa oksigen. Selain jumlah Hemoglobin (Hb) - pembawa eritrosit; afinitas Hb terhadap O₂, juga dipengaruhi oleh pH darah, PCO₂ dan suhu tubuh.

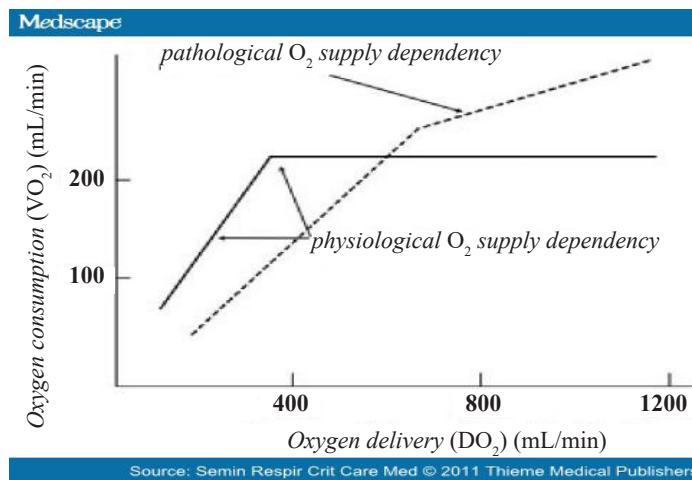
Difusi ditentukan oleh perbedaan antara PO₂ di pembuluh kapiler dan sel/mitokondria, suatu faktor yang berhubungan langsung dengan jarak fisik antara kapiler yang penuh dengan eritrosit pembawa oksigen dan sel ke mitokondria (densitas kapiler fungsional).

Struktur dan fungsi mikrosirkulasi tubuh berbeda-beda pada setiap organ tubuh, hal ini berhubungan erat dengan fungsi organ tersebut. Jumlah pembuluh kapiler per unit masa jaringan berhubungan erat dengan kebutuhan metabolik

(otot, jantung, otak) atau dengan kebutuhan fungsional organ (kulit, usus, ginjal). Transportasi oksigen ke jaringan dengan kebutuhan oksigen yang tinggi akan meningkat dan transportasi oksigen ke jaringan dengan aktivitas metabolik yang rendah akan dibatasi. Mekanisme regulasi ini mengizinkan aliran mikrosirkulasi tidak tergantung dari perubahan di tekanan darah sistemik, akan tetapi diatur melalui suatu mekanisme yang disebut autoregulasi.

Gangguan Mikrosirkulasi pada Sepsis

Sepsis memiliki jaringan kapiler yang lebih padat dan dialiri lebih banyak darah bila dibanding dengan pasien yang normal (Gambar 3). Sepsis akan menyebabkan penurunan densitas kapiler yang berakibat terjadinya peningkatan heterogenitas dari perfusi sebagai akibat adanya kapiler yang tidak dialiri darah atau hanya kadang-kadang dialiri darah berdekatan dengan kapiler dialiri darah terus menerus (Gambar 4).²



Gambar 1 Physiological and Pathological oxygen supply dependency

Hal tersebut merupakan proses yang dinamik, karena kapiler yang tidak dialiri darah mungkin akan mendapat perfusi beberapa menit kemudian. Penurunan densitas kapiler menyebabkan bertambahnya jarak untuk terjadinya proses difusi oksigen dari pembuluh darah ke jaringan. Disamping itu hipoperfusi pada sepsis, selain mengakibatkan aliran mikrovaskular yang heterogen, juga menimbulkan terjadinya gangguan ekstraksi oksigen dan area-area hipoksia walaupun aliran darah total ke organ tetap terpelihara. Perfusi mikrovaskular yang heterogen merupakan aspek yang sangat penting. Perfusi yang heterogen menimbulkan gangguan oksigenasi di jaringan yang lebih berat dibanding dengan penurunan perfusi yang homogen, akibat terjadinya *shunting* oksigen dari arteriol ke venula, sehingga mengakibatkan terjadinya kondisi hipoksia mikrovaskular.

Disamping itu gangguan mikrovaskular menyebabkan timbulnya kerusakan seluler dan perbaikan dari keadaan ini berhubungan dengan perbaikan kadar laktat dan NADH (nicotinamide adenine dinucleotide).³ Disfungsi seluler ini dapat dibuktikan dengan adanya Gangguan mikrosirkulasi yang disertai dengan pO_2 yang rendah, produksi *hypoxia-inducible factor* dan *redox potential*, SaO_2 pada ujung kapiler rendah, yang memberi kesan jaringan menggunakan oksigen yang dihantar, Gradient pCO_2 jaringan dan arteri (pCO_2 gap) meningkat pada sepsis, Gangguan perfusi diikuti oleh gangguan fungsi

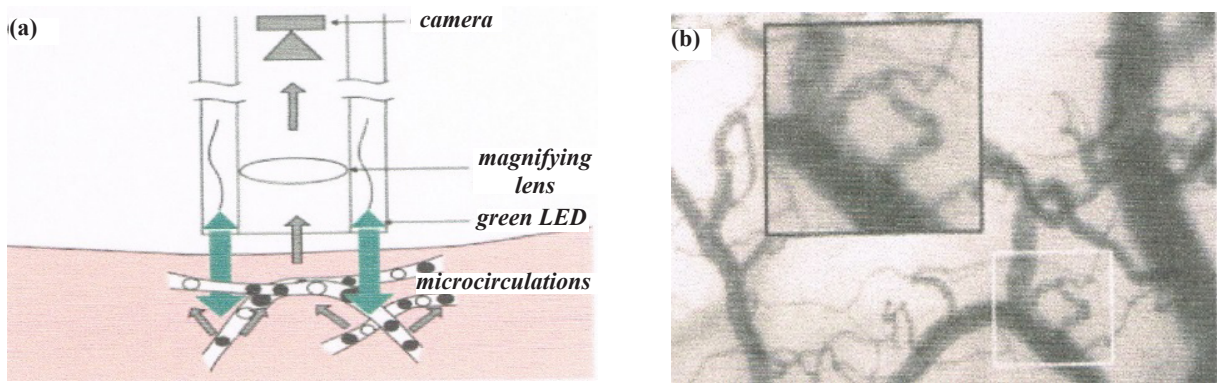
organ, Perbaikan mikrosirkulasi sublingual sebagai hasil dari resusitasi awal diikuti dengan perbaikan fungsi organ 24 jam kemudian.

Berdasarkan penelitian pada 252 pasien dengan syok septik, ditemukan bahwa densitas mikrovaskular dan index heterogenitas berhubungan dengan prognosa pasien.⁴ Kegagalan mikrosirkulasi pada syok septik juga disebabkan oleh mekanisme-mekanisme lain termasuk gangguan fungsi endotel, gangguan fungsi mitokondria, degradasi *glycocalyx*, kebocoran kapiler, hilangnya reaktivitas vaskular dan autoregulasi dan mikrotrombosis.

Saat terjadinya kondisi sepsis, walaupun hantaran oksigen cukup namun disfungsi mitokondria menyebabkan ketidakmampuan mitokondria untuk menggunakan oksigen, hal tersebut merupakan suatu keadaan yang disebut juga sebagai *cytotoxic hypoxia*. Selain itu pada keadaan dimana parameter hemodinamik global dalam batas normal namun terdapat tanda-tanda gangguan jaringan dan mikrosirkulasi yang jelas maka pasien tersebut memiliki prognosis yang buruk. Keadaan ini disebut dengan *microcirculatory and mitochondrial distress syndrome*.

Gejala klinis dan biomarkers

Walaupun gangguan mikrosirkulasi berhubungan dengan kenaikan kadar laktat, namun kadar laktat memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup rendah untuk mendeteksi gangguan

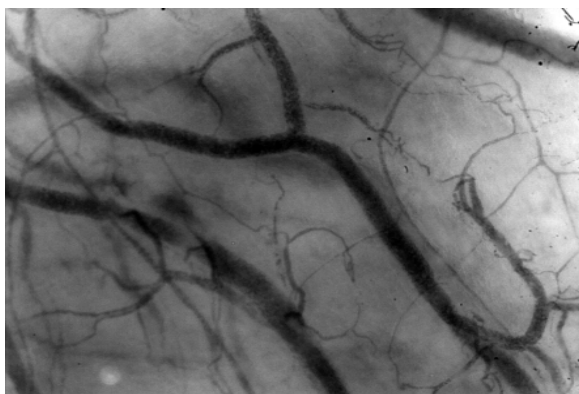


Gambar 4 Sidestream Dark-Field (SDF) Imaging, Metode Bedside untuk Mengevaluasi Mikrosirkulasi. SDF Imaging Terdiri dari Lampu yang Dikelilingi oleh Green Light-Emitting Diodes (LEDs, Panjang Gelombang 530 NM), Dimana Sinarnya Menembus Jaringan dan Diabsorpsi oleh Hemoglobin dan Disebarkan oleh Lekosit. Suatu Kaca Pembesar Memproyeksikan Gambar ke Kamera Video

mikrosirkulasi. Namun, perubahan kadar laktat setelah intervensi terapi sejalan dengan perbaikan dari mikrosirkulasi.²

Mixed venous (SvO₂) and central O₂ saturation (ScvO₂)

SvO₂ dan ScvO₂ menggambarkan balans hantaran oksigen dan konsumsi oksigen. Parameter ini sangat berguna untuk mendeteksi penurunan perfusi jaringan secara global. Namun, nilai normal tidak bisa menyingkirkan adanya gangguan pada oksigenasi jaringan, yang diakibatkan oleh gangguan mikrosirkulasi. Pada keadaan dimana peningkatan kadar SvO₂ yang disertai dengan hiperlaktatemia, dianjurkan sebagai indikasi untuk penggunaan vasodilator untuk memperbaiki mikrosirkulasi. ScvO₂ yang meningkat ataupun menurun menunjukkan



Gambar 2 Mikrosirkulasi Sublingual yang Normal

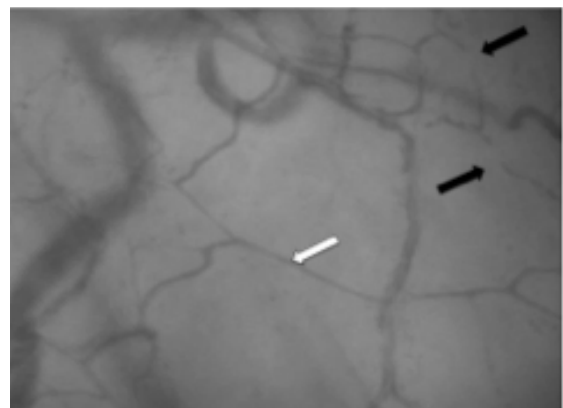
prognosa yang buruk pada pasien sepsis.

Sebagai kesimpulan, terdapatnya hubungan yang lemah antara variabel dari oksigen dan perfusi (CO, DO₂, S_vO₂, dan ERO₂) dengan mikrosirkulasi. Tetapi hubungan ini tidak tampak pada MAP atau CVP.

Pengukuran Mikrosirkulasi

Terdapat lima parameter untuk menganalisa gambar mikrosirkulasi: *total microvascular density (TVD)*, *perfused microvascular density (PVD)*, *proportion of perfused microvessels (PPV)*, *microvascular flow index (MFI)*, *heterogeneity of microvascular flow index*.

Alat-alat yang tersedia: *laser doppler*



Gambar 3 Mikrosirkulasi pada Sepsis. Panah Putih Menunjukkan Kapiler yang Dialiri Darah, Panah Hitam Menunjukkan Kapiler yang Tidak Dialiri Darah

technique, videomicroscopy: orthogonal polarization spectral (OPS), side-stream dark-field (SDF), Incident dark-field (IDF). Dengan tersedianya OPS dan SDF pada praktek klinik sehari-hari, mukosa sublingual menjadi jendela untuk mengevaluasi pasien-pasien kritis, karena dapat dimonitor dengan mudah secara *bedside* dan non invasif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gangguan mikrosirkulasi sublingual yang berat didapatkan pada pasien-pasien kritis.

Suatu penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan gangguan mikrosirkulasi sublingual yang berat mempunyai prognosis yang buruk, dengan *survivors* mempunyai proporsi kapiler yang dialiri darah lebih besar dibandingkan *non survivors*.

Suatu penelitian lain menunjukkan bahwa dalam penelitiannya, dibandingkan dengan kontrol, terjadi penurunan *microcirculatory flow index* (MFI) dan densitas kapiler serta peningkatan perfusi heterogen pada pasien sepsis.⁶

Pengukuran tidak langsung: *near infrared spectroscopy* mengukur *oxy* dan *deoxyhemoglobin* jaringan, myoglobin dan *cytochrome aa3*, serta *tissue PCO₂* dan *veno-arterial CO₂ gradient*.

Terapi untuk Mengoptimisasi Mikrosirkulasi Resusitasi Cairan

Cairan merupakan terapi fundamental untuk memulihkan volume sirkulasi, meningkatkan *cardiac output* dan tekanan darah arteri pada syok septik. Pemberian cairan dapat memperbaiki aliran darah mikrosirkulasi melalui beberapa mekanisme, yaitu meningkatkan tekanan perfusi (*perfusion pressure*) dan kardiak index, menyebabkan perubahan rheology dengan menurunkan viskositas darah, merangsang terjadinya kondisi vasodilatasi local, dan memodulasi interaksi antara endotel dan sel-sel yang bersirkulasi.⁷

Hingga saat ini jenis cairan yang harus diberikan untuk mengoptimisasi mikrosirkulasi masih merupakan hal yang kontroversi. Suatu penelitian menunjukkan bila cairan *Hydoxyethyl starch* (HES) 6% 130/0,4 memiliki nilai tingkat mikrosirkulasi yang lebih superior dibanding dengan cairan NaCl pada *early goal directed*

therapy pasien dengan sepsis yang dilihat melalui beberapa parameter mikrosirkulasi.⁸

Penelitian lain menyatakan bahwa jenis cairan tidak berpengaruh terhadap respons perubahan mikrosirkulasi.⁹

Transfusi Eritrosit

Transfusi darah sering digunakan pada pasien dengan keadaan kritis untuk memperbaiki *oxygen carrying capacity* yang akan meningkatkan hantaran oksigen (DO_2). Suatu penelitian menyatakan bahwa mikrosirkulasi sublingual pada 35 pasien dengan sepsis mengalami perbaikan kondisi hemodinamik global setelah dilakukan pemberian transfusi, tetapi perbaikan ini tidak tampak pada serapan oksigen (*oxygen uptake*) dan parameter mikrosirkulasi.¹⁰ Penemuan ini juga didukung oleh suatu penelitian yang mengevaluasi dampak transfusi menggunakan *near-infrared spectroscopy (NIRS)-derived oxygenation parameters*.¹¹ Penelitian lain menunjukkan bahwa transfusi efektif untuk memperbaiki transportasi oksigen di jaringan dengan mendorong hantaran eritrosit ke mikrosirkulasi.

Vasopressor

Ketika *mean arterial pressure* (MAP) turun dibawah batas autoregulasi (60–65 mmHg), perfusi jaringan menjadi bergantung pada tekanan darah. Vasopresor berfungsi untuk meningkatkan MAP sehingga akan memperbaiki perfusi jaringan pada pasien dengan kondisi sepsis. Namun, penggunaan vasopresor yang berlebihan berakibat buruk pada kondisi mikrosirkulasi karena efek vasonstriksi sehingga meningkatkan kondisi *shunting*.

Suatu penelitian menunjukkan bahwa kenaikan MAP dari 60–65 ke 85–90 mmHg menggunakan noradrenalin akan diikuti dengan kenaikan global DO_2 . Namun tidak diikuti oleh perubahan parameter aliran mikrovaskular dan pO_2 jaringan seperti anion gap, laktat, pCO_2 gradient dan mikrosirkulasi sublingual.^{12,13}

Nilai MAP pada pasien dengan riwayat hipertensi mungkin diperlukan lebih dari 65 mmHg karena telah terjadi pergeseran autoregulasi. Penelitian lain menunjukkan bahwa peningkatan MAP dari 65 mmHg ke MAP awal

(70–90 mmHg) pada pasien-pasien hipertensi dan sepsis akan disertai dengan perbaikan kondisi mikrosirkulasi.¹⁴

Inotrop

Beberapa penelitian menunjukkan efek dobutamine yang memperbaiki mikrosirkulasi pada pasien sepsis. Hal tersebut dibuktikan dengan peningkatan dari PPV (*Proportion of Perfused Vessels*) dan penurunan kadar laktat, walaupun perbaikan ini tidak disertai dengan perubahan MAP atau *cardiac index*.

Levosimendan, *calcium-sensitizer drug* dengan efek vasodilator dan *inotropic*, sangat berguna untuk mengatasi kondisi syok kardiogenik, selain itu penggunaan obat levosimendan juga menunjukkan perbaikan perfusi di mikrosirkulasi maupun regional pada sepsis, bahkan lebih baik dari dobutamine.

Vasodilator

Dasar pemakaian obat vasodilator pada sepsis ditemukannya kantung-kantung area iskemik yang letaknya berdekatan dengan area perfusi baik. Obat-obat vasodilator mungkin dapat menambah tekanan yang mendorong aliran darah di pintu masuk mikrosirkulasi dan area hypoxia. Salah satu vasodilator yang sering digunakan ialah Nitroglycerin, dimana Nitroglycerin setelah mengalami metabolisme intraseluler menghasilkan *NO-mediated vasodilator*. Suatu penelitian menyatakan bahwa nitroglycerin intravena tidak menaikkan aliran darah mikrosirkulasi sublingual. Percobaan pada sapi menunjukkan bahwa pemberian nitroglycerin 0,2 µg/kg.min tidak memperbaiki mikrosirkulasi usus maupun pCO₂ mucosa usus. Tetapi penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian nitroglycerin memperbaiki mikrosirkulasi dengan cepat.¹⁵

Penelitian lebih lanjut masih harus dilakukan tentang kegunaan nitroglycerin untuk memperbaiki mikrosirkulasi pada pasien sepsis.

Daftar Pustaka

- Ince C. The Microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9(Suppl4):S13–19.
- Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 1977;42(2):228–34.
- Secor D, Li F, Ellis CG, Sharpe MD, Gross PL, Wilson JX dkk. Impaired microvascular perfusion in sepsis requires activated coagulation and P-selectin-mediated platelet adhesion in capillaries. *Intensive Care Med*. 2010;36:1928–34.
- Kao R, Xenocostas A, Rui T, Yu P, Huang W, Rose J, dkk. Erythropoietin improves skeletal muscle microcirculation and tissue bioenergetics in a mouse sepsis model. *Crit Care*. 2007;11:R58.
- De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, dkk. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41:791–9.
- De Backer D, Durand A. Monitoring the microcirculation in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesth*. 2014;28:441–51.
- Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, dkk. Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*. 2007;49(1):88–98.
- Opsina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, dkk. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(6):949–55.
- Dublin A, Pozo MO, Casabella CA, Murias G, Pallizas FJ Jr, Moseinco MC, dkk. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care*. 2010;25(4):651–8.
- Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial Dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharma*. 2013;11:150–60.
- Sakr Y, Chierigo M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, dkk. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*

- 2007;35(7):1639–44.
12. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care (London, Eng)*. 2009;13(Suppl 5):S11.
 13. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1961–66.
 14. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pallizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, dkk. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. *Crit Care (London, Eng)*. 2009;13(3):R92.
 15. Xu JY, Ma SQ, He HL, Cai SX, Hu SL, Liu AR, dkk. A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study. *Critical Care*. 2015;19:130–38.
 16. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet*. 2002;360:1395–6.