



Doku Oksijenasyonu

Dr. Hasan KOÇOĞLU

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Aerobik metabolizmanın gerçekleşmesi için gerekli olan oksijen, konvektif-diffüzyon aşamaları sonunda hücrelere ulaşır. Arteriyel kanda oksijenin % 97'si hemoglobine bağlanarak, % 3'ü plazmada erimiş halde taşınır. Oksijenin parsiyel basıncı ile Hb satürasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren oksihemoglobin dissosiyasyon (ayrışım) eğrisi asidoz, anemi, hiperkapni, hipertermi, 2,3-difosfogliserat düzeyinde artma olduğunda sağa kayar. Dokulara ulaştırılan oksijen miktarı (oksijen sunumu, DO_2) arteriyel kanın O_2 içeriği ile kardiyak debinin bir fonksiyonudur ve Hb tam satüre iken 1020 ml/dak kadardır. Oksijen tüketimi (VO_2), dolaşımdan O_2 alma hızıdır. VO_2 , arteriyel ve venöz kanın oksijen içeriklerinin farkı ile kardiyak debinin çarpımına eşittir ve 251 ml/dak kadardır. Oksijen tüketimi oksijen gereksinime bağlıdır, ancak sunum azalarak belli bir noktaya geldiğinde tüketim sunuma bağımlı hale gelir (kritik DO_2). Oksijen ekstraksiyonu (ERO_2) kullanılan oksijenin sunulan oksijene oranıdır ($ERO_2=VO_2/DO_2=0.25$). Karışık venöz kan satürasyonu (SvO_2) oksijen sunumu ve tüketimi hakkında bilgi verebilir. Devamlı santral venöz oksijen satürasyonu izlemi oksijen balansındaki bozulmayı farketmeye yardımcı olması ve erken uyarı sağlaması nedeniyle önerilmektedir. Bu yazıda doku ve hücre oksijenasyonunun mekanizmaları ve klinik kullanımdaki detaylarının sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Oksijenasyon, oksijen sunumu, oksijen tüketimi

SUMMARY

Tissue Oxygenation

Oxygen that is required for aerobic metabolism is transported to the cell with a series of convective-diffusive processes. 97% of oxygen in arterial blood is carried in combination with hemoglobin, the remaining 3% being dissolved in the plasma. The interaction between hemoglobin and partial oxygen pressure results in oxyhemoglobin dissociation curve which shifts rightward

in the presence of acidosis, anemia, hypercapnia, hyperthermia, increased level of 2,3 diphosphoglycerate. The amount of oxygen delivered to the tissue (DO_2) is the product of cardiac output and arterial O_2 content, and is about 1020 ml/min when hemoglobin is fully saturated. Oxygen consumption is the rate of O_2 uptake from circulation. VO_2 is the the product of cardiac output and the difference between the arterial and venous oxygen content, and is about 251 ml/min. Oxygen consumption depends on the requirement. However, when oxygen delivery decreases beyond a certain point (critical DO_2), VO_2 becomes supply dependent. Oxygen extraction₂ (O_2ER) is the ratio of oxygen consumption to oxygen supply ($O_2ER=VO_2/DO_2=0.25$). Mixed venous oxygen saturation (SvO_2) may represent useful interpretations about DO_2 and VO_2 . Continuous central venous oxygen saturation measurement is suggested to use for early detection of major derangements in oxygen balance. It is aimed in this review to represent the details and clinical interpretations of tissue oxygenation.

Key-words: Oxygenation, oxygen delivery, oxygen consumption

Organizmada aerobik metabolizma (oksidatif fosforilasyon) enerji üretiminin temel yoludur ve yeterli oksijen sunumuna bağlıdır. Vücuda alınan oksijenin % 90'ı bu sırada sitokrom oksidaz enzimi tarafından kullanılır (1,2). Bir glukozdan aerobik metabolizma yoluyla 38 ATP üretilirken, anaerobik yöntemle sadece 2 ATP üretilir. Bu nedenle dokular için oksijen yaşamsal önem taşımaktadır. Dokularda oksijen depolama sistemi bulunmadığından aerobik metabolizmanın sağlanabilmesi için dokulara sürekli olarak ve yeterli miktarda oksijen sunulması gerekmektedir.

Oksijen transportu

Oksijenin hücrelere ulaşması konvektif-diffüzyon bir takım aşamalar sonunda gerçekleşir. Deniz seviyesinde havanın %20.9'u oksijendir. Gazlar hava basıncına yüzdeleri oranında etki ettiklerinden 760 mmHg'lık atmosfer

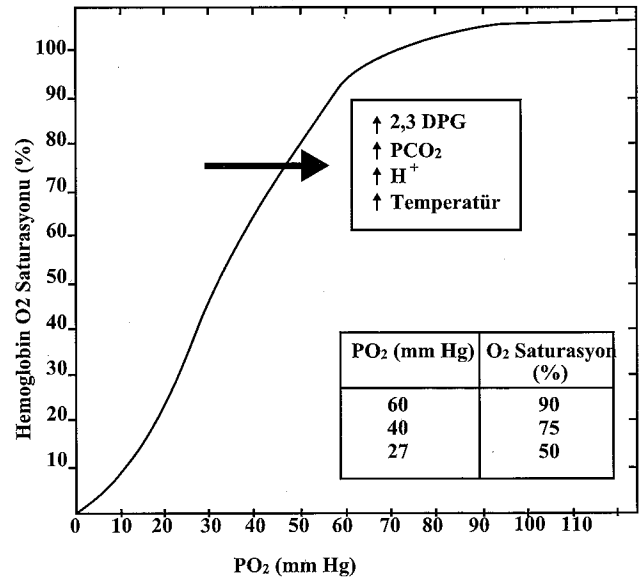


basıncında oksijenin parsiyel basıncı (PO₂) 159 mmHg olur (760X20.9=159). Ventilasyon ile alveollere ulaşan oksijen su buharı ve karbon dioksit ile karışır ve oksijenin alveollerdeki parsiyel basıncı (PAO₂) düşerek 104 mmHg olur. Pulmoner arterin getirdiği kanda ve dolayısıyla alveolar kapiller damarlar içindeki oksijen basıncı 40 mmHg'dır. Bu basınç gradiyenti nedeniyle oksijen alveolokapiller membrandan kapiller damarlara diffüze olur ve arteryel sisteme geçer. Arteryel sistemde hemoglobine bağlanarak dokulara taşınan oksijenin arteryel sistemde ve dokudaki arteriyollerde basıncı 98 mmHg kadardır. Interstisiyel dokuda PO₂ 40 mmHg olduğundan oksijenin kapillerlerden interstisiyel dokuya geçişinde de basınç farkı (55-60 mmHg) rol oynar. Hücre içinde PO₂ ortalama 23 (5-60) mmHg'dır (3). Hücre içindeki oksijen basıncının (PicPO₂) 1.5 mmHg'dan fazla olması metabolik olaylar için yeterli olmaktadır (4). Dolayısıyla normal organizmada geniş bir güvenlik sınırı bulunmaktadır. Mitokondride PO₂ 1-2 mmHg'dır (Pasteur noktası). Daha düşük basınçlarda oksijen yetersizliğinden bahsedilir. Mitokondriyal fonksiyonların sağlanmasının mümkün olmadığı bu durum disoksi olarak adlandırılır (5). İntersrisiyel dokudan hücre içine, hücre içinden de mitokondriye diffüzyon yine basınç gradiyenti sonucu gerçekleşir. Atmosferde 159 mmHg olan PO₂'nin kademeli bir şekilde düşerek mitokondride 1-2 mmHg olması sürecine oksijen kaskadı denir (3). Oksijen kullanılmadığında mitokondrideki oksijen basıncı hücre içindeki basınç ile aynıdır. Mitokondrideki basınç düşüklüğü oksijenin oksidatif fosforilasyonda kullanılarak tüketilmesi sonucunda oluşur, bu da basınç gradiyenti yaratır. Bu nedenle oksijenin hücre içine yüksek basınçtan düşük basınca doğru itilme sonucu değil içeriden çekilme sonucu hareket ettiği iddia edilmiştir (6). Basınç gradiyenti (delta P) ile birlikte, diffüze olunan kalınlık (Y), fizyolojik difüzyon katsayısı (D_{phys}) ve difüzyonun gerçekleştiği alan (A) da difüzyon hızını (JO₂) ve oksijen tutulumunu etkileyen unsurlardır (JO₂= delta P X D_{phys} X A/Y). Difüzyon katsayısı membran partision katsayısına ve gazın solübülitesine bağlıdır. A/Y oranı anatomik difüzyon faktörü (ADF) olarak adlandırılır (6). Arteriollere gelen kandaki oksijenin bir kısmı da (%40-50 kadar) direk paralel venlere geçerek şant oluşturur (7).

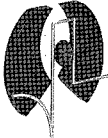
Arteryel kanda oksijenin % 97'si hemoglobine bağlı halde, % 3'ü plazmada erimiş halde taşınır. Oksijenin hemoglobine bağlanma oranı oksijen satürasyonu olarak adlandırılır ve [satürasyon %=100X(arteryel O₂-erimiş oksijen)/ O₂ kapasitesi] formülü ile hesaplanır (8). Oksijen kapasitesi hemoglobine bağlanabilecek maksimum oksijen miktarıdır. Oksijenin hemoglobine bağlanmasında oksijenin parsiyel basıncı önemlidir. Dolayısıyla hemoglobin satürasyonu alveollerden arteryel sisteme diffüze olan oksijen miktarına bağlıdır (9). Oksijenin

parsiyel basıncı ile Hb satürasyonu arasındaki ilişki oksihemoglobin dissosiasyon (ayrışım) eğrisini oluşturur (Şekil 1). Aslında bu eğri oksijenin hemoglobinden ayrılması ile ilgilidir (dissosiasyon=ayrılma). "S" şeklindeki bu eğride PaO₂ 60-90 mmHg arasında iken PaO₂ ile SaO₂ arasında hemen hemen doğrusal bir ilişki olduğu görülmelidir. PaO₂'nin 100 mmHg'nın üzerine çıkması satürasyonu çok fazla artırmamakta, PaO₂ 40 mmHg'dan az olduğunda ise satürasyon belli oranda korunabilmektedir. Ancak PaO₂ daha da düştüğünde SaO₂ hızla düşecektir. Hemoglobinin oksijen satürasyonunun 40 mmHg PO₂ altında %75, 60 mmHg PO₂ altında %90 olduğu gösterilmiştir (10,11). Venöz kandaki oksijen satürasyonu %70-75'tir (12). Hemoglobin konsantrasyonu oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin eğimini, dolayısıyla da akciğer ve dokulardaki difüzyon eşitliğini belirleyen faktördür. Hb konsantrasyonunda veya kan akımında oluşan değişiklikler hem konvektif hem de difüzyif olayları etkileyerek dokuya ulaşan oksijen miktarını değiştirirler (9). Hemoglobinin % 50'sinin satürasyonu için gerekli olan oksijen basıncı P50 olarak adlandırılır ve normal koşullarda 26.5 mmHg'dır. Yüksek P50 değeri oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin sağa kaydığını gösterir. Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi asidoz, anemi, hiperkapni, hipertermi, 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) düzeyinde artma olduğunda sağa kayar. Alkaloz, hipotermi, hipokapni, 2,3-DPG düzeyinde azalma, metHb ve fetal Hb varlığında ise oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinde sola kayma gözlenir (3).

Karbondioksit de dffüzyon kuralları doğrultusunda dokudan kapillerlere ve kana geçer. Karbondioksitin difüzyon kapasitesi yüksektir ve çok küçük basınç gradiyenti (1 mmHg) olduğunda da diffüze olabilir.



Şekil 1. Oksihemoglobin ayrışım eğrisi



Oksijen sunumu

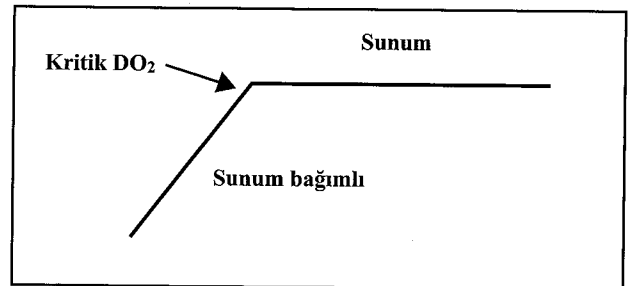
Oksijen sunumu (DO_2) dokulara ulaştırılan oksijen miktarını ifade eder. Dokulara sunulan oksijeni arteriyel kanın O_2 içeriği (CaO_2) ile kardiyak debi (CO) belirler. DO_2 , 100 ml kanda bulunan oksijen miktarı olarak gösterilir ve $[DO_2 = (CaO_2) \times (CO) \times 10]$ formülü ile hesaplanır. Bu formülde 10 sabitinin kullanılmasının nedeni CaO_2 'nin ml/100 ml, CO'un L/dak cinsinden ölçülmesidir. Arteriyel kandaki oksijen, Hb konsantrasyonu, SaO_2 ve plazmada erimiş O_2 tarafından belirlenir. Doymuş haldeki hemoglobinin gramı 1.34 ml oksijen bağlar (12). Erimiş halde bulunan O_2 oranı %3 olduğundan arter kanının oksijen içeriği $[CaO_2 = (Hb \times 1.34 \times SaO_2) + (0.003 \times PaO_2)]$ formülü ile hesaplanabilir. Hb miktarı 15 gr/dL, Hb oksijen saturasyonu %100 olduğunda CaO_2 , 20.4 ml/100 ml olarak hesaplanır. Kardiyak debinin 5 L/dak olduğu kabul edildiğinde DO_2 , 1020 ml/dak olarak bulunur. Kardiyak debiyi, vasküler sistemi ve CaO_2 'yi etkileyen faktörler DO_2 'yi de etkilemektedirler. Örneğin Hb değeri 10 gr/dL ve tam satüre olduğunda sunulan oksijen miktarı 685 ml/dak'ya düşmekte, bu olguda CO 4 L/dak olduğunda ise sunulan oksijen miktarı 548 ml'dak olmaktadır.

Oksijen sunumu damar çapı ile de doğru orantılıdır (13). Belki de kan akımı, oksijenin dokulara konvektif transportunu sağladığından, doku oksijenasyonunu etkileyen en önemli faktördür (9). Ancak diffüzyon/perfüzyon oranının kan akımı ile ters orantılı olduğunu da belirtmek gerekir. Kan akımı hızlı olduğunda diffüzyon azalmaktadır. Bu nedenle bazı hastalıklarda kardiyak debideki artış sınırlandırılabilir (9). Intra/ekstaselüler ödem de lokal perfüzyonu ve diffüzyonu azaltarak DO_2 'yi düşürebilir. Oksijenin arteriyel sistemden dokuya diffüzyonunda mikrovasküler sistemin önemli rolü vardır. Fonksiyonel bir mikrovasküler sistem kandan dokulara oksijen sunumu azaldığında doku oksijenasyonunun korunmasını sağlayabilir (14). Mikrovasküler sistemde küçük arterler, büyük arterioller, küçük arterioller ve kapillerler bulunmaktadır. Kapillerlerde düz kas bulunmaz. Küçük arterler ile büyük arteriollerin sempatik vazokonstriksiyon ve rejyonel faktörlerin kontrolünde olduğu, daha küçük damarların ise metabolik otonöregülasyon ile kontrol edildiği belirlenmiştir (15). Vasküler sistemden dokulara oksijen transportunda kapillerlerin rol almadıkları, bu olayların arteriolar yumak tarafından sağlandığı iddia edilmiştir (16). Mikrovasküler sistem santral ve lokal olarak kontrol altındadır. Santral olarak sempatik vazokonstriksiyon ile, lokal olarak da vazodilatasyon ve kapiller rekrutment hareketleri ile kontrol edilir (otoregülasyon) (17). Oksijen sunumu-kullanımı dengesinin bozulduğu sepsiste de esas olarak mikrosirkülasyonun bozulduğu, otonöregülasyonun fonksiyonunu yitirdiği bildirilmiştir (18).

Oksijen Tüketimi (VO_2)

Bütün memeliler vücut ağırlıkları ile lineer logaritmik bir ilişki gösteren miktarlarda oksijen tüketir ve karbondioksit üretirler (3). Oksijen tüketimi, dolaşımdan O_2 alma hızını (VO_2) ifade eder. Dakikada tüketilen O_2 miktarı arteriyel kanın içerdiği oksijen ile venöz kanın oksijen içeriği (CvO_2) arasındaki farkın CO ile çarpımına eşittir (19): $VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$. Fick prensibine (6) göre elde edilen karşık venöz oksijen saturasyonu (SvO_2) formülünden ($SvO_2 = SaO_2 - VO_2 / CO \times 10$). HbX1.31) oksijen tüketimi hesaplanabilir: $VO_2 = Hb \times 10 \times 1.34 \times CO \times (SaO_2 - SvO_2)$. Buna göre normal bir yetişkinde Hb 15 gr/dL, CO 5 L/dak, SaO_2 1.0, SvO_2 0.75 olduğunda VO_2 251 olarak bulunur. VO_2 ekspire edilen gazlar ölçülerek $VO_2 = (Vi \times FiO_2) - (Ve \times FeO_2)$ formülünden de elde edilebilir (Vi : inspire edilen volüm, Ve : ekspire edilen volüm, Fi : Inspire edilen oksijen yüzdesi, Fe : Ekspire edilen oksijen yüzdesi) (20). Oksijen tüketimi damar çapıyla ve dokunun metabolik hızıyla doğru orantılıdır (13). Oksijen tüketiminde damar duvarının payı büyüktür (21). Yapılan ölçümlerde endotel hücrelerinin oksijen tüketimi $2-8 \times 10^{-2}$ ml oksijen/dk/gr olarak bulunmuştur (22). Friesenecker ve ark. (23) vazokonstriksiyonun damar oksijen tüketimini artırdığını, bu nedenle vazokonstriktör tedavisinin hem sunulan kanı azaltarak hem de oksijen tüketimini artırarak oksijen sunumunu daha fazla bozabileceğini bildirmişlerdir. Ancak aynı çalışmada vazokonstriksiyonun oksijen gradientini artırdığı, bu nedenle damardan dokuya oksijen geçişinde azalma olmadığı iddia edilmiştir. Benzer şekilde vazodilatasyonun damar oksijen tüketimini azalttığı da belirlenmiştir (24, 25). Tüm vücut oksijen kullanımının yaklaşık olarak 0.2×10^{-3} ml oksijen/dk/gr kadar olduğu bildirilmiştir (16). Oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi kabaca şu şekilde formüllendirilmiştir (3): [Oksijen tüketimi (ml/dk) = Ağırlık (kg) X 10], [Karbondioksit üretimi (ml/dk) = Ağırlık (kg) X 8].

Normal koşullarda oksijen tüketimi, oksijen sunumuna değil gereksinime bağlıdır. Sunum biraz azaldığında dokunun oksijen ekstraksiyonu artarak bu azalma telafi edilir. Ancak bu azalma belli bir noktaya (kritik DO_2) geldiğinde tüketim sunuma bağımlı hale gelir (Şekil 2). Sepsis, ARDS, çoklu organ yetersizliğinde oksijen tüketimi büyük oranda sunuma bağımlı hale gelmiştir. Buna patolojik sunum bağımlılığı denir (3).



Şekil 2. Oksijen sunum-kullanım grafiği



Oksijen ekstraksiyonu

Oksijen ekstraksiyonu (ERO_2) kullanılan oksijenin sunulan oksijene olan oranını ifade eder ve $ERO_2 = VO_2 / DO_2 = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$ formülü ile hesaplanır. Aynı formülden $VO_2 = DO_2 \times ERO_2$ olarak bulunabilir. VO_2 250 ml/dak, DO_2 1000 ml/dak olduğunda $ERO_2 = 250/1000 = 0.25$ olur. $SaO_2 = 1$ olduğunda $ERO_2 = 1 - SvO_2$ olur. Bu durumda ERO_2 , $VO_2 = Hb \times 10 \times 1.34 \times COX(SaO_2 - SvO_2)$ formülünde kullanılabilir: $VO_2 = Hb \times 10 \times 1.34 \times COX \times ERO_2$. Bu formül hipoksi tipinin belirlenmesinde yardımcı olabilir; CO azalması iskemik hipoksi, Hb azalması anemik hipoksi, SaO_2 azalması hipoksik hipoksi, ERO_2 azalması sitopatik hipoksi göstergesi olabilir (20).

Oksijen ekstraksiyonu oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki denge hakkında bilgi verebilir. Silance ve ark (26) sepsiste ERO_2 ile şok arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, şoklu sepsisli hastalarda şoku olmayan sepsisli hastalara göre ERO_2 'nin düşük olduğunu, bunun da tüketimin azalmasına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmada kardiyak yetmezlik gelişen sepsisli hastalarda ERO_2 'nin daha yüksek olduğu, oksijen tüketiminin arttığı, ERO_2 -kardiyak indeks ilişkisinin klinikte kullanımının mümkün olabileceği bildirilmiştir (26).

Karışık venöz oksijen satürasyonu

Karışık venöz kan vena kava superior, vena kava inferior ve koroner sinuslerden gelen kanların karışımından oluşur ve pulmoner arterden alınır. Dokuların bazılarının oksijen tüketimleri yüksek (beyin, kalp), bazılarının ise düşük (deri, kas) olduğundan, karışık venöz kan oksijen satürasyonu (SvO_2) oksijen sunumu ile oksijen kullanımı arasındaki dengeyi global olarak yansıtır, spesifik değildir. Fick eşitliğinden yola çıkarak SvO_2 hesaplanabilir [$SvO_2 = SaO_2 - (VO_2 / COX \times Hb \times 1.34)$]. Arteriyel oksijen satürasyonu azaldığında veya oksijen tüketimi arttığında veya azalmış hemoglobin kardiyak debideki artış ile telafi edilemediğinde, karışık venöz oksijen basıncı ve satürasyonu düşer. Ancak, sepsis gibi vazomotor kontrolün kaybolduğu durumlarda SvO_2 yanlış olarak normal bulunabilir ve yanıltıcı olabilir (27).

SvO_2 kolay uygulanabilir olmadığından ve özel ekipman gerektirdiğinden, daha kolay uygulanabilen yöntem olan santral venöz oksijen satürasyonu ($ScvO_2$) uygulamaları incelenmiş, gerçek değerler farklı olsa bile $ScvO_2$ ve SvO_2 değerlerindeki değişikliklerin paralellik gösterdiği belirlenmiştir (28,29). $ScvO_2$ ile SvO_2 'nin yakın ilişkili olduğu, kritik hastaların başlangıç değerlendirmesinde birbirleri yerine kullanılabilmesi bildirilmiştir (30). Ancak, organların (ör. beyin, alt ekstremiteler) ayrı ayrı

değerlendirilmesinde SvO_2 kullanılması önerilmemektedir (29). Chawla ve ark (31) da VO_2 hesaplamasında SvO_2 yerine $ScvO_2$ 'nin kullanıldığında birbirinden çok farklı sonuçların elde edildiğini, bu değerlerin oksijen tüketimini hesaplamada yanlış yönlendirebileceğini ve dolayısıyla birbirlerinin yerlerine kullanılmayacağını bildirmişlerdir. Son zamanlarda devamlı santral venöz oksijen satürasyonu izlemi gündeme gelmiştir. Bu yöntemin oksijen balansındaki bozulmayı farketmeye yardımcı olduğu bildirilmiş, SvO_2 izleminden daha kolay olması ve erken uyarı sağlaması nedeniyle kullanımı önerilmiştir (32).

KAYNAKLAR

1. Vanderkooi JM, Erecinska M, Silver IA (1991) Oxygen in mammalian tissue: methods of measurement and affinities of various reactions. 260: C1131-1150.
2. Robin ED (1980). Of men and mitochondria: coping with hypoxic dysoxia. The 1980 J. Burns Amberson Lecture. 122: 517-531.
3. Kayhan Z (2004) Klinik anestezi. Logos Yayıncılık, Ankara, pp 191-242.
4. Scheufler KM (2004) Tissue oxygenation and capacity to deliver O_2 do the two go together? 31: 45-54.
5. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, Brooks GA (1990) Defining hypoxia: a systems view of VO_2 , glycolysis, energetics, and intracellular PO_2 . 68: 833-842.
6. Kuper M, Soni NC (2003) Oxygen transfer: cascade or whirlpool? 58-65.
7. Ellsworth ML, Pittman RN (1990) Arterioles supply oxygen to capillaries by diffusion as well as by convection. 258: H1240-1243.
8. Pocock G, Richards CD (1999) The properties of blood. In: Pocock G, Richards CD. Human physiology, the basis of medicine. Oxford University Press, Oxford, pp 235-255.
9. Nathan AT, Singer M (1999) The oxygen trail: tissue oxygenation. 55: 96-108.
10. Cote CJ, Goldstein EA, Fuchsman WH (1988) The effect of nail polish on pulse oximetry. Anesth Analg 67: 683-686.
11. Lawson D, Norley I, Korbon G (1987) Blood for limits and pulse oximeter signal detection. Anesthesiology 67: 599-603.
12. Tulunay M (2003) Solunum sistemi fonksiyonlarının izlenmesi. In: Şahinoğlu AH (ed) Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, pp 693-707.
13. Howard RO, Richardson DW, Smith MH, Patterson JL Jr (1965) Oxygen consumption of arterioles and venules as studied in the cartesian diver. 16: 187-96.
14. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M (2005) The microcirculation as a functional system 9: S3-8.
15. Samsel RW (1992) Pathologic supply dependence of oxygen utilization. In: Hall JB, Schmidt GA, Hood LTH (eds) Principles of critical care medicine. New York, McGraw Hill, pp 667-678.
16. Tsai AG, Friesenecker B, Cabrales P, Hangai-Hoger N, Intaglietta M (2006) The vascular wall as a regulator of tissue oxygenation. 15: 67-71.
17. Jones CJ, Kuo L, Dacis MJ, Chilian WM (1995) Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. 29: 585-596.
18. Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis 9: S13-S19.
19. Petrovitch CT, Drummond JC (1997) Hemotherapy and hemostasis. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds) Clinical anesthesia. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 201-236.
20. Vallet B, Tavernier B, Lund N (2000) Assessment of tissue



oxygenation in the critically-ill. 17: 221-229.

21. Tsai AG, Cabrales P, Hangai-Hoger N, Intaglietta M (2004) Oxygen distribution and respiration by the microcirculation. 6: 1011-1018.

22. Motterlini R, Kerger H, Green CJ, Winslow RM, Intaglietta M (1998) Depression of endothelial and smooth muscle cell oxygen consumption by endotoxin. 275: H776-782.

23. Friesenecker B, Tsai Ag, Dunser MW, Mayr AJ, Martini J, Knotzer H, Hasibeder W, Intaglietta M (2004) Oxygen distribution in microcirculation after arginine vasopressin-induced arteriolar vasoconstriction. 287: H1792-1800.

24. Hangai-Hoger N, Tsai AG, Friesenecker B, Cabrales P, Intaglietta M (2005) Microvascular oxygen delivery and consumption following treatment with verapamil. 288: H1515-1520.

25. Shibata M, Ichioka S, Kamiya A (2005) Estimating oxygen consumption rates of arteriolar walls under physiological conditions in rat skeletal muscle. 289: H295-300.

26. Silance PG, Simon C, Vincent JL (1994). The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. 105: 1190-1197.

27. Marini JJ, Truweit J (1998) Monitoring the respiratory system. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LH (eds) Principles of Critical Care. McGraw-Hill, New York, pp 131-154.

28. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM (1989) Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. 95: 1216-1221.

29. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U (2005) Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. 103: 249-257.

30. Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A, Karatzas G, Dosios T, Fildissis G, Gogas J, Baltopoulos G (2001). Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. 68: 279-285.

31. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M (2004) Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. 126: 1891-1896.

32. Goodrich C (2006) Continuous central venous oximetry monitoring. 18: 203-209.