



Böbrek Destek Tedavisi

Dr. Hüseyin ÖZ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) akut böbrek yetersizliği (ABY) sıklıkla ve tedavideki gelişmelere rağmen mortalitesi hala yüksektir (% 30-90). ABY gelişen olgularda kullanılan böbrek destek tedavileri (BDT) arasında periton diyalizi (PD), klasik aralıklı hemodiyaliz (AHD) ve devamlı böbrek destek tedavisi (DBDT) vardır ve bundaki prensip, yarı geçirgen membrandan istenmeyen solüt ve suyun atılmasıdır. Periton diyalizinde biyolojik membran olan periton, diğer tekniklerde ise yapay membranlar (kuprofan, sentetik) kullanılır. Solüt ve suyun atılması için prensip diyalizde difüzyon iken, DBDT'de (hemofiltrasyonda) konveksiyondur. BDT'ler solüt transferinde kullanılan prensip, tedavi süresi, dolaşıma ulaşma yolu, kan sağlanması, membranın tipi vs. ye göre isimlendirilirler. Kan arterden alınıp vene verilirse arterio-venöz, venden alınıp pompa yardımı ile vene verilirse veno-venöz adını alır. Eğer difüzyon prensibi kullanılırsa "diyaliz", konveksiyon prensibi kullanılırsa "hemofiltrasyon" adı verilir. Uygulama süresine göre de aralıklı veya devamlı uygulamadan bahsedilir. Bu açıklamalara göre BDT metodları; aralıklı hemodiyaliz (AHD), düşük etkinlikli uzamış günlük diyaliz (SLEED), yavaş devamlı ultrafiltrasyon (SCUF), devamlı arterio-venöz hemofiltrasyon (CAVH), devamlı venovenöz hemofiltrasyon (CVVH), devamlı arterio-venöz hemodiyaliz (CAVHD), devamlı veno-venöz hemodiyaliz (CVVHD), devamlı arterio-venöz hemodiyafiltrasyon (CAVHDF) ve devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon'dur (CVVHDF). Aralıklı hemodiyalizde kısa sürede (3-5 saat) fazla miktarda solüt ve sıvı atılırken, devamlı tekniklerde solüt ve sıvı atılması birim zamanda az olmasına rağmen 24 saat sürede hemodiyalizden daha fazladır.

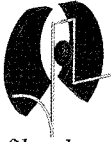
ABY'de uygulanan BDT ile istenmeyen solütler (üre, kreatinin, vs), aşırı biriken sıvılar, aşırı biriken elektrolitler, fazla miktarda alınan ilaçlar ve toksinler atılırken, hipertermi gelişen olgularda soğutma da uygulanabilir. Sıvı dengesinin sağlanması ile akciğer ödemi ve beyin ödeminde işe yarayabilir. Özellikle yüksek geçirgenlikli membranlarla uygulanan hemodiyafiltrasyonda sepsiste rol alan mediyatörlerin de atılması sağlanmaktadır. Günümüzde tekli organ desteğinden çoklu organ desteğine geçiş vardır.

Bu aşamada hemofiltrasyon devresine eklenen değişik filtreler ve cihazlarla böbrek, akciğer, kalp, beyin, karaciğer ve immun sistem desteklenebilmektedir.

Anahtar kelimeler: akut böbrek yetersizliği, aralıklı hemodiyaliz, devamlı böbrek destek tedavisi, hemofiltrasyon, hemodiyafiltrasyon

RENAL REPLACEMENT THERAPY

Acute renal failure (ARF) is still very common problem in intensive care units (ICU) and its mortality rate remains high (30-90%) although the developing new treatment methods. There are several renal replacement therapy (RRT) methods to use in ARF cases such as peritoneal dialysis (PD), classical method of intermittent hemodialysis (ID) an continuous renal replacement treatment (CRRT) and all these techniques rely on principle of removing unwanted solutes and water through a semipermeable membrane. In PD method periton which is a biological membrane is used and in other methods an artificial membrane is used like cuprofan. In dialysis method to remove unwanted solute and water diffusion technique is used and convection technique is used for CRRT. All RRT techniques are named according to the principle they perform, total time of treatment, blood replacement technique, type of membrane etc. If blood is taken from arterial system and is delivered to venous system it is called arterial-venous. If a pump is used to deliver a venous blood to again in venous system this time it is called veno-venous. If diffusion technique is used it is named as "dialysis" and if convection techniques is used then it becomes "hemofiltration". There are continuous and intermittent methods considering time. According to these explanations RRT methods includes; intermittent hemodialysis (IHD), low efficiency extended daily dialysis (SLEED), slow continuous ultrafiltration (SCUF), (CAVH), continuous veno-venous hemofiltration (CVVH), continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD), continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD), (CAVHDF) ve continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF). In intermittent hemodialysis in short period of times (3-5 hours) excess amount of water and solute can be removed. In continuous methods less amount of water and solute can be removed in time minute but in 24 hours



filtered total amount is far more than intermittent method. In ARF RRT methods can be used for elimination of unwanted solutes (urea, creatinin vs), and water, accumulated electrolites, toxic drugs and toxins. It can be used for hypertermia cases for decreasing the body temperature, and also for lung and brain edema by balancing the total body water. Using high-permeable membrane for hemodiafiltration can be useful for elimination of mediators leading sepsis. Recently, there is a rising trend for supporting multiorgan functions instead of one. By adding different kind of membranes and equipments to hemofiltration systems lung, heart, brain, liver, and immun system can be supported. Key words: acute renal failure, intermittent hemodialysis, continuous renal replacement therapy, hemofiltration, hemodiafiltration

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)'nde akut böbrek yetersizliği (ABY) sıklığı (1). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ABY gelişme oranını 8-13.4/100.000 yetişkin/yıl olarak verilmektedir (2,3). On yıllık dönemde, 1530 YBÜ hastasının incelenmesinde, ABY sıklığı % 17 olarak saptanmıştır (4). YBÜ'de ABY gelişen olgularda, teknolojideki ve buna paralel tedavideki önemli gelişmelere rağmen mortalite hala yüksektir (% 30-90)(5). Çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışmada, ABY olan yoğun bakım hastalarında mortalite %62.8 iken, ABY olmayanlarda ölüm oranı % 15.8 olarak bulunmuştur (6). Başka bir kohort analizde, kontrast madde alınmasına bağlı gelişen ABY'de ölüm oranı % 70 iken, kontrast madde alıp ABY gelişmeyenlerde % 34 bulunmuştur (7). Hastanede ABY gelişip devamlı böbrek destek tedavisi (DBDT) gerektiren 979 YBÜ hastasında mortalite % 69 olarak bulunmuştur(8). Diğer bir çalışmada ise YBÜ'de ABY mortalitesi % 23 iken, diyaliz gerektiren ABY'de mortalite % 57 olarak verilmektedir (4).

ABY'nin sık görülmesi, iyileşmesinin uzun sürmesi ve mortalitesinin de yüksek olması nedeniyle, komplikasyonlar çıkmadan ekstrakorporal **böbrek destek tedavisi (BDT)** başlanmalıdır (9). Kullanılan teknikler periton diyalizi, **klasik aralıklı böbrek destek tedavisi (ABDT) (klasik aralıklı hemodiyaliz-AHD)** ve **devamlı böbrek destek tedavisi (DBDT)** teknikleri ve bunların birlikte uygulanması, ayrıca son dönemde kullanılmaya başlanan bu tekniklerin farklı uygulamalarıdır (**Hibrit Teknikler**). Bu tekniklerde kullanılan prensip aslında aynı olup, istenmeyen solüt ve suyun yarı geçirgen bir membrandan uzaklaştırılmasıdır. Kullanılan yarı geçirgen membran periton diyalizinde biyolojik membran olan periton, diğer tekniklerde ise yapay membranlardır (sellüloz, poliakrilonitril, vs). YBÜ'de periton diyalizi uygulamalarının bazı sakıncalar doğurması ve uygulamalarının kısıtlanmasından dolayı burada üzerinde durulmayacaktır.

BDT'leri tanımlamadan önce bunların isimlendirilmesi ve birbirinden ayrılmasında kullanılan özellikleri gözden geçirmek gerekir. Bu özellikler; solüt transferi için kullanılan

prensip, tedavi süresi, dolaşıma giriş, kan akımının sağlanması, kullanılan membranın tipi, tamponlama ve antikoagülasyon olarak sayılabilir.

Böbrek destek tedavilerinde solüt transferi için iki prensip tanımlanmıştır; **diffüzyon** ve **konveksiyon**. **Diyaliz prensibi** olan **diffüzyonda**, solüt transferi, yarı geçirgen membranın ayırdığı kan ve diyalizat sıvıları arasında **konsantrasyon farkına göre** meydana gelir. Diyalizat gerektirir ve kan ile diyalizat birbirine zıt yönde akıtılır. Solüt atılması hemodiyalizde yüksektir. Solüt transferini etkileyenler, membranın yüzey alanı ve geçirgenliği, membranın iki tarafı arasındaki konsantrasyon farkı, kan ve diyalizat akım hızları ve diyaliz süresidir (konsantrasyon farkı devam ettiği sürece). Diyalizde kan akım hızları genellikle 200-300 mL/dk, diyaliz sıvısı akımı ise 500-800 mL/dk civarındadır (10). **Hemofiltrasyonda** ise solüt transferi için **konveksiyon** prensibi geçerli olup, yarı geçirgen membranın iki tarafı arasındaki basınç farkına bağlı solütleride içeren sıvının karşı tarafa geçmesine dayanır. Konveksiyonda sıvı atılması çok fazla, solütlerin atılması ise hemodiyalize göre daha yavaş, fakat devamlıdır. Konveksiyonda sıvı ve solüt atılmasını etkileyenler, membranın yüzey alanı ve geçirgenliği yanında, membranın iki tarafı arasındaki basınç farkı ve kan akım hızıdır. Diyalizat gerektirmez. Membranın iki tarafı arasındaki basınç farkı kan akım hızının artırılması ve ultrafiltrat tarafındaki basıncın azaltılması ile artırılabilir. Genellikle devamlı ve yüksek ultrafiltrat volümleri ile kullanıldığından tamamlama sıvıları kullanılmasını gerektirir. Hemofiltrasyon ve hemodiyalizin birlikte kullanıldığı (**hemodiyafiltrasyon**) tekniklerde vardır. Bunların dışında, kullanılan filtredeki membranın bazı solütleri absorbe ettiği, özellikle ağır sepsis ve septik şokta kanda bulunan sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, C3a, C5a, vs) atılmasında absorpsiyonun da rol oynadığı bilinmektedir.

Böbrek destek tedavisi günde 12 saatin altında uygulanırsa **aralıklı** (klasik hemodiyalizde olduğu gibi-genellikle 4-6 saat/gün), yada daha uzun süre uygulanırsa **devamlı** (hemofiltrasyonda genellikle devamlıdır, fakat aralıklı da uygulanabilir) olarak isimlendirilir.

Kan sağlanması için dolaşıma giriş yerine göre de, **arterio-venöz** veya **veno-venöz** olarak isimlendirilir. Arterio-venöz uygulamada bir arterden alınan kan, filtreden geçirildikten sonra venden hastaya verilir. Burada pompaya gereksinim olmaz, pompa olarak hastanın kalbi kullanılır. Hemodinamik stabilitesi olmayan hastalarda sıkıntı olabilmekte, bu yüzden günümüzün modern YBÜ'lerinde genellikle veno-venöz uygulamalar yapılmaktadır. Yüksek solüt atılması ve daha düşük komplikasyona sebep olması nedeniyle veno-venöz tedavi, arterio-venöz tedaviye tercih edilmektedir (11). Burada ya iki ayrı ven kanüle edilmekte, ya da bir vene iki lümenli kateter konmaktadır. Subklavian, internal juguler ve femoral venden konabilir. Yetişkinlerde yüksek tromboz ve stenoz riski nedeniyle subklavian venden kaçınılmalıdır (11).



Kan akımının sağlanması, arterio-venöz tekniklerde kalbin pompalama gücü ile, veno-venöz tekniklerde ise pompa aracılığı ile sağlanır.

BDT tedavisinde kullanılan membranlar, üretildikleri materyal (sellüloz, sentetik), fizik yapısı (simetrik, asimetrik), fiziko-kimyasal karakteristiği (hidrofilik-hidrofobik), performansına (düşük yada yüksek geçirgenlik) ve kan ile uyuşmasına (biyo-uyumlu, biyo-uyumsuz) göre sınıflandırılabilir. Günümüzde sentetik membranlar (poliakrilonitril, polisulfon, poliyamid, polikarbonat ve polimetilmetakrilar) yüksek performansları ve biyoyumlulukları nedeniyle sellüloz membranlara (kuprofan, sellüloz asetat) tercih edilmektedir. Yüksek volümlü hemofiltrasyon ve hemodiyaliz için yüksek su geçirgenlikli filtre, yavaş düşük etkinlikli uzamış diyaliz (SLEED) ve uzamış günlük diyaliz (EDD) için geniş yüzey alanlı filtreler seçilmelidir (11).

BDT'de antikoagülasyon sıklıkla filtrenin önünden uygulanmaktadır. Özellikle AHD'de daha yüksek olmak üzere kullanılan antikoagülanlar kanama riskini de arttırmaktadır. Özellikle kanama-pıhtılaşma bozuklukları, yeni geçirilmiş (özellikle son 24 saat içinde) veya geçirilecek ameliyatlar, travmalı olgular, ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda dikkatli olmak gerekir. Kanama riski olmayan hastalarda uygulanacak DBDT için düşük doz heparin (5-10 IU/kg/saat) filtre ömrünü uzatmak için yeterlidir (9). Pratik uygulamamızda başlangıç dozu olarak 15-45 IU/kg, idamede ise 5-10 IU/kg/saat heparin uygulamaktayız. Bazı olgularda dozu artırmak gerekirken, pulmoner emboli ve miyokard iskemisi gibi durumlarda tam heparinizasyon şarttır. Kanama riski yüksek olan hastalarda, ya heparinizasyonun düşürülmesi veya tamamen kaldırılması (filtre ömrü kısalabilmesine rağmen), ya da bölgesel heparin/protamin antikoagülasyonu uygulanabilir. Heparinizasyonu monitorize etmek için PTT (partial thromboplastin time), aPTT(aktivated partial thromboplastin time) ve aktive pıhtılaşma zamanı (activated clotting time-ACT) kullanılmaktadır. PTT'nin normal değerinin % 50 arttırılması yeterli olmakta, ACT'nin ise 100-150 saniye arasında tutulması önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanabilse de daha pahalıdır. Heparine bağlı trombositopeni (HIT) gelişen olgularda heparinoidler, prostasiklin ve sitrat kullanılabilir(9).

Tamponlama: Daha stabil olmasına rağmen asetat kullanılan diyalizat sıvıları ile damarlarda ve hemodinamik stabilitede bozulmalar olması nedeniyle bikarbonat-tamponlu diyalizat sıvılarının kullanımını ön plana getirmiştir. Günümüzde standart baz olarak 30-35 mEq/L bikarbonat içeren diyalizat solusyonları kullanılmaktadır(12).

Aralıklı böbrek destek tedavi(ABDT) metodları:
Klasik aralıklı hemodiyaliz (AHD) (Intermittent hemodialysis):

Klasik aralıklı böbrek destek tedavisi (AHD), hemofiltreden kanın akış yönünün tersine yüksek diyalizat (pürifiye su)

akımı (300-400 mL/dk) ile kısa sürede (genellikle 3-6 saat) solütlerin konsantrasyon farkına göre (diffüzyon, diyaliz) atılmasıdır. Ciddi sınırlamaları vardır. İlki, volüm kısa sürede atılmak zorunda olduğundan, ani volüm kaybı ile hipotansiyon meydana gelebilir ve zor tolere edilir. Özellikle kritik hastalarda önemli bir sorundur. İkincisi ise, solüt atılması aralıklı olduğundan üre ve asit-baz dengesinin kontrol altında tutulması zordur. Üre ve sıvı dengesinin zor olması beslenmeyi de zorlaştıracaktır. Ayrıca hızlı solüt şifti, beyin ödemi ve intrakraniyal basınç artışına yol açabilmektedir.

Yavaş düşük etkinlikli uzamış diyaliz (Slow low-efficiency extended dialysis-SLEED):

ARF'de klasik AHD uygulamasının yan etkilerini ve kısıtlamalarını azaltmak için geliştirilen yeni (hibrit) tekniklerden biridir. Klasik AHD'ye göre daha düşük dozda, daha uzun süreli (8 saat ve üstü) ve daha sık (her gün) uygulanan bir teknik olup, oldukça başarılı görülmektedir (9, 13).

Devamlı böbrek destek tedavi (DBDT) metodları (Continuous renal replacement therapy-CRRT):

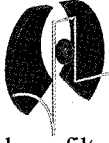
Devamlı tekniklerde seçilen hemofiltre mutlaka biyo-uyumlu, sentetik membrandan yapılmış olmalıdır. Konveksiyon (**hemofiltrasyon**) ve diffüzyon (**hemodiyaliz**) prensipleri ayrı ayrı veya ikisi bir arada (**hemodiyafiltrasyon**) kullanılabilir. Hemofiltrasyon, düşük dozda (yavaş devamlı ultrafiltrasyon) veya yüksek dozda uygulanabilir. Eğer pompa kullanılmaz ise arter kanülü gerekir ve kan kalbin pompa gücü ile akıtılır ve venden hastaya geri verilir. Bu yüzden uygulanan teknik **arteriyo-venöz** adını alır. Bu kısa girişten sonra DBDT tekniklerini şöyle sıralayabiliriz:

Yavaş devamlı ultrafiltrasyon (slow continuous ultrafiltration-SCUF):

Genellikle 5 mL/dk (yaklaşık 250-300 mL/saat) ultrafiltrasyon hızlarında kullanılır. Ultrafiltrasyon az olduğu için tamamlama sıvısına ihtiyacı azdır veya gerek olmayabilir. Ultrafiltrasyon az olduğundan solüt atılması da kısıtlıdır. Dolayısıyla üremik hastalarda uygun olmasa da, diüretiklere cevapsız sıvı yüklenmiş kalp yetersizliklerinde ve diyaliz gerektirmeyen sıvı yüklenmelerinde faydalıdır (14,15,16).

Devamlı veno-venöz hemofiltrasyon (Continuous veno-venous hemofiltration-CVVH):

İki lümenli bir kateterle uygulanan ve sadece konveksiyon prensibinin uygulandığı, diyalizat kullanılmayan ultrafiltrasyon tekniğidir. Saatte 1.5-2L ultrafiltrasyon hızlarına ulaşılabildiğinden mutlaka tamamlama sıvısı gerektirir. Tamamlama sıvısı filtre öncesi verilebileceği gibi filtre sonrasında da verilebilir. Yüksek volümlü veno-venöz



hemofiltrasyonda (HV-CVVH) ultrafiltrasyon miktarı 8-9 L/saat olabilir (17). Eğer arterio-venöz uygulanırsa, **devamlı arterio-venöz hemofiltrasyon (Continuous arterio-venous hemofiltration-CAVH)** adını alır. Günümüzde daha çok veno-venöz uygulama yapılırsa da, bu teknik sadece gelişmekte olan ülkelerde uygulanabilmektedir (9).

Devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon (Continuous veno-venous hemodiafiltration- CVVHDF):

Bu tedavi modu; toksik maddeleri hem difüzyon hem de konveksiyon ile atmaktadır. Bu sayede orta ve küçük molekül ağırlığına sahip olan moleküllerin daha verimli atılması sağlanır. Solütların büyük bölümü difüzyonla atılır. Büyük filtrasyon hızları olduğundan tamamlama sıvısı gerektirir. Tamamlama sıvısı filtre öncesi verilebileceği gibi filtre sonrasında da verilebilir. Arterio-venöz uygulandığında ise **devamlı arterio-venöz hemodiyafiltrasyon (Continuous arterio-venous hemodiafiltration-CAVHDF)** adını alır.

Devamlı veno-venöz hemodiyaliz (Continuous veno-venous hemodialysis-CVVHD):

CVVHD, kan ve diyalizat devresini içermekte olup, sentetik, biyo-uyumlu hemofiltrelerle ve özel diyalizat sıvıları kullanılarak devamlı uygulanır. Küçük molekül ağırlıklı maddeleri etkili difüzyonla atar. Ultrafiltrasyon minimaldir. Eğer arterio-venöz uygulanırsa **devamlı arterio-venöz hemodiyaliz (Continuous arterio-venous hemodialysis-CAVHD)** adını alır.

BDT Endikasyonları:

ABY'nin hemen uygulanacak BDT ile tedavisinde ortak bir fikir olsa da, gerçek BDT endikasyonları konusunda tam bir anlaşma yoktur (1). BDT başlanmasında kullanılan üre, kreatinin ve idrar atımı arasında da büyük farklılıklar vardır (9,11,18,19,20,21). Kronik böbrek yetersizliğinde kullanılan BDT başlama kriterlerinin kritik YBÜ hastalarında kullanılması da uygun değildir(9). YBÜ'de ABY tedavisinde BDT başlama kriterleri aşağıda sıralanmış olup, bu kriterlerden biri varsa BDT önerilir, iki ve daha fazlasının olması halinde uygulama zorunluluğu doğar (9):

- 1) Anüri(6 saatten beri idrar atımı olmaması),
- 2) Oligüri (İdrar atımı < 200 mL/12 saat),
- 3) BUN > 80 mg/dL veya üre > 28 mmol/L,
- 4) Kreatinin > 3mg/dL veya hızlı artış,
- 5) Diüretik tedaviye cevapsız akciğer ödemi,
- 6) Hasta sıcaklığı > 40 °C,
- 7) Üremik komplikasyonlar (ensefalopati, miyopati, nöropati, perikardit, vs),
- 8) Diyalizle atılan toksik maddelerin aşırı dozu (Ör. Lityum gibi).

Ekstrakorporal kan temizleme yöntemleri ABY dışında da kullanılmaktadır. Özellikle ağır sepsis ve septik şokta

sitokinlerin uzaklaştırılmak için yüksek ve çok yüksek volümlü hemofiltrasyon, hemoperfüzyon, çifte plazmafiltrasyon (couplet plasma filtration) uygulanmaktadır. Yine ALI/ARDS, beyin ödemi ve kafa içi basınç artışlarında, bazı zehirlenmelerde, tümör lizis sendromunda (22), vs uygulanabilmektedir. Ayrıca hemofiltre devresine ilave edilen yeni kartuş ve filtrelerle çoklu organ desteği sağlanabilmektedir.

BDT'de mod seçimi; ABDT veya DBDT:

Değişik BDT tekniklerini karşılaştıran randomize, kontrollü çalışmaların olmaması, YBÜ'deki kritik hastalarda hangi tekniğin (modun) en uygun ve en iyi olduğu konusunda tartışmaları da ortadan kaldıramamıştır (9,23). Yine de teknik seçerken aşağıdaki kriterlerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (9);

- 1) Hemodinamik yan etkisi,
- 2) Sıvı durumu kontrol etmedeki etkinliği,
- 3) Üre kontrolündeki etkinliği,
- 4) Serebral ödemden koruma,
- 5) Tam beslenmeye imkan vermesi,
- 6) Asidoz kontrolündeki başarısı,
- 7) Elektrolit dengesini koruması,
- 8) Fosfat ve kalsiyum homeostazını koruması,
- 9) Spesifik yan etkilerinin olmaması,
- 10) Biyoyoumluluğu,
- 11) İnfeksiyon riski,
- 12) Fiyatı.

DBDT ile ABDT arasında kesin bir ayırım yapılamasa da, genel olarak DBDT'nin volüm idamesi(24), hemodinamik stabiliteyi sağlaması (25, 26) ve intraserebral su şifli yaratmaması (27,28) açısından ABDT'ye üstün olduğu (özellikle YBÜ'deki kritik hastalarda) kabul edilir (11,23,29). Buna rağmen yaşama şansını artırma yönünde DBDT'nin ABDT'ye üstünlüğü gösterilememiştir (30,31).

BDT'ye başlama zamanı ve dozu:

Kritik hastalarda BDT'ye komplikasyonlar ortaya çıkmadan başlanmalıdır (9). Kuprofan membranla uygulanan klasik aralıklı hemodiyaliz yöntemlerinin yan etkileri (biyoyoumsuzluk, kardiyovasküler stabilitede bozulma, zaman sınırlaması, vs) yeni tekniklerle kısmen aşıldığından, BDT'ye erken başlanması daha uygun görülmektedir (9). Kriter olarak 60 mg/dL BUN sınırını alan, erken (BUN<60 mg/dL) ve geç (BUN>60 mg/dL) başlanan CVVH'yı karşılaştıran Gettings ve ark(16), erken başlanan grupta hayatta kalmanın arttığını yayımladılar. Yapılan çalışmalarda BDT genellikle, BUN 50-110 mg/dL, serum kreatinin seviyesi de 3.5-5 mg/dL arasında başlatıldığı görülmektedir (9,30,33). Yine de birçok yoğun bakım hekimi üre ve kreatinin değerinden çok idrar miktarına bakarak BDT'ye başlama kararı vermektedir (23,34,35). Üre ve kreatinin değerleri kullanılarak uygulanan DBDT ile idrar atımının



azalması (idrara atımı <100mL/8 saat veya 12 saat süreyle oligüri) kullanılarak DBDT kararı verilen gruplar karşılaştırıldığında, idrara atımının kullanıldığı grupta hastanede kalış süresinin azaldığı, 30 günlük mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir (36,37,38).

Hem kronik hem de akut böbrek yetersizliğinde BDT'nin dozu kötü gidişi etkiler. Böbrek yetersizliğinde kötü gidişi belirleyen üre ve kreatinin değeri belirli olmasa da, bunların değişim yönü ve hızı kötü gidişi gösterebilir (11,39). Bu yüzden solüt klirensi önemli olup, BDT etkinliğinin takibinde de fraksiyone klirens (Kt/V , K ; Klirens, T ; zaman, V ; dağılım volümü) veya solüt atım indeksi (solüt removal index-SRI) kullanılabilir. Son dönem böbrek hastalığında minimal BDT dozu konusunda anlaşma olsa da (Kt/V 'nin 1.2 olması ve haftada 3 kez tekrarlanması), ABY'de minimal BDT dozuyla ilgili anlaşma yoktur (11). Ayrıca aralıklı-devamlı ve hemodiyaliz-hemofiltrasyon uygulamalarında tedavi dozu olarak karşılaştırmak oldukça zordur. Araştırmacılar 35 mL/kg/saatlik ultrafiltrasyonun ABDT'de $Kt/V=9.2$ 'ye tekabül ettiğini ileri sürmüşlerdir. DBDT çalışmalarında ABY'li kritik hastalarda yüksek doz BDT'nin faydalı olduğuna (11, 23), 35 mL/kg/saat CVVH'nin 20 mL/kg/saat'e göre sürviyi artırdığı gösterilmiştir (11,23,40). Her gün uygulanan aralıklı klasik hemodiyalizin haftada üç gün uygulanmasına göre (41), yüksek volümlü (3L/saat) CVVH'inde düşük volümlü (1-1.5 L/saat) uygulamaya göre (42) hayatta kalmayı artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, kritik YBÜ hastaları modtan bağımsız olarak yüksek doz BDT gerektirirler (Örn. ≥ 35 mL/kg/saat DBDT veya $Kt/V \geq 5.8$ ABDT) (23).

BDT- Gelecek:

Çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu (multiple organ dysfunction syndrome-MODS) YBÜ'lerinde özellikle sepsis ile birlikte olmak üzere sık karşımıza çıkar. Yetersizliğe giren organların desteklenmesi ile hayatta kalmanın arttığı da uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu konuda en çok deneyim, ABY'de BDT uygulamalarıdır. Günümüzde MODS'ta hümmoral teorinin açıklanması ve teknolojiye gelişmelerle birlikte diğer organlarda desteklenebilir hale gelmiştir. Böylece tek organ desteğinden (ABY'de BDT), çoklu organ destek tedavisine (Multiple organ support therapy-MOST) geçilmiştir.

BDT'de diyaliz filtresi veya hemofiltre kullanılırken, bu ekstrakorporal sisteme ilave cihaz ve özel filtreler konarak MOST gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde böbrekler, akciğerler, kalp, beyin ve karaciğer desteği verilebilir hale gelmiştir. ABY tedavisinde güvenli ve etkili olarak kullanılan DBDT, YBÜ'lerde en sık kullanılan organ destek sistemidir (43,44). Günümüzde kullanılan DBDT, ağır katabolik hastaların ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar yüksek klirens (günlük Kt/V yaklaşık 1-1.5 arası) sahiptir. Hemofiltrasyon, ekstrasellüler sıvı volümü kontrolü, elektrolit balansı, asit-baz balansı ve solüt atılması açısından hemodiyalize göre daha üstündür (45).

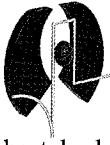
Çoklu organ yetersizliği (MOF) olan hastalarda kalp fonksiyon bozukluğu ve şok, oldukça sıktır ve genellikle birincil hastalığın kalp kasına etkisi, miyokardiyal deprese eden faktörler, damar tonusu düşmesi ve sıvı dağılımındaki bozukluğa bağlıdır. Sıvı dengesinin kontrolü ile kalbin ön ve ard yükünün düzenlenmesi, dolaşım ve kalp kasını rahatlatmaktadır. Ayrıca, böbreklerin desteklenmesi bu saydığımız etkilerinin yanında, dolaşımdan sitokinleri atarak ta faydalı olmaktadır.

MODS'ta hastaların çoğu mekanik ventilasyon (MV) gerektirir. Sıvı dengesinin iyileştirilmesi, akciğerlerde ödemin azalmasına yol açar. ALI/ARDS'de akciğerlerin kuru tutulmasının oksijenasyonu iyileştirdiği ve hayatta kalmayı artırdığı gösterilmiştir (46,47). Bu bağlamda, sıvı balansı devam ettirecek yeterli idrara atımı yoksa, devamlı veno-venöz hemofiltrasyon faydalıdır (48). Ayrıca yüksek volümlü devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon ile ARDS ve sepsiste rol alan birçok mediyatörün atıldığı da gösterilmiştir (49). Yeni çalışmalarda hemofiltrenin arkasına eklenen özel bir kartuş ile CO_2 atılmasının sağlandığı, böylece mekanik ventilasyon ihtiyacı azalarak, daha az invaziv mekanik ventilasyona müsaade edeceği savunulmaktadır. Gelecekte ALI/ARDS morbidite ve mortalitesini düşürebileceği beklenmektedir (44). Karaciğer, sekretuar ve detoksifikasyon görevi olan bir organ olup, yetersizliğinde lipitte eriyen, suda eriyen ve proteinlere bağlanan toksinleri yeterli oranda atacak kanı temizleme sistemlerine ihtiyaç doğar. Günümüzde yüksek geçirgenlikli hemodiyaliz ile birleştirilen ve direkt kanın ya da sadece plazmanın (hücrelerin toksik yüzeylerle karşılaşmaması için) absorban madde içinden geçirilmesi ile bir çok toksik madde atılabilmektedir. Başka bir uygulama da, kaskad plazmaferezi içeren MARS (molecular adsorbent recirculating system) sistemidir (50). Bu sistemlerle konjuge olmayan bilirubin, aromatik amino asitler, serum amonyağı ve bazı sitokinler atılarak nörolojik durum iyileştirilebilmektedir (44).

BDT'nin devreye girmesi ile klasik hemodiyaliz ile hızlı solüt atılması sonucu ortaya çıkan beyin ödemi riski azalmıştır. Üremik toksinlerin birikmesi (üremik ensefalopati) ya da amino asit derivelerinin artması (sepsise bağlı ensefalopati) ile ortaya çıkan santral sinir sistemi bulguları DBDT ile ortadan kaldırılabilir (28). Ayrıca DBDT ile hemodinamik stabilite korunarak ve asidemi düzeltilerek sekonder beyin hasarı önlenmekte ve beyin korunmaktadır.

Sepsiste BDT (İmmun modülasyon):

YBÜ'de BDT uygulanan ABY'li hastaların büyük bölümü ağır sepsis, septik şok ve MODS hastalarıdır (44). Sepsis patofizyolojisine baktığımızda, aşırı proinflatuar mediyatörlerin salınması (51, 52), koagülasyon-fibrinolitik yolun aktivasyonu (53, 54) ve aşırı anti-inflatuar cevapla (55) seyrettiğini görürüz. Sepsis modellerinde ve sepsisli



hastalarda, septik olayın başlamasından sonraki 2-3 saat içinde sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-8, vb) arttığı gösterilmiştir (56). Kandaki sitokin miktarı ve aktivitesi ile hastalığın ağırlığı arasında tam bir uyum gösterilememiştir (57). Ayrıca, proinflatuvarlarla aynı anda (paralel teori) (58) veya proinflatuvarları takiben (seri teori) (56) anti-inflatuvar cevap (CARS-Conpansate anti-inflammatory syndrome) başlar (56, 59) ve immun paralizi ortaya çıkar (60). Bir çok hastada SIRS ve CARS'ın aynı anda fakat farklı kompartmanlarda bulunduğu ileri sürülmüştür (44). Aşırı salgılanan mediyatörlerin hastayı kötüleştirdiği gösterilince, bunların antagonize edilmesi gerektiği üzerinde durulmuş, bu amaçla TNF'ye karşı antikor (anti-TNF antibody), IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), PAF asetilhidrolaz, NO yapımını önleyen L-N-monometilarginin (L-NMMA), vs kullanılmıştır. Fakat, mediyatörlerin tek tek antagonize edilmesi ile hayatta kalmanın arttığı gösterilememiş (61), hatta mortalitenin arttığı ileri sürülmüş (62) ve bu uygulamalardan vazgeçilmiştir.

Sepsisli olgularda DBDT'nin ABDT'ye göre daha etkili olduğunu savunanlar yanında, ikisi arasında fark olmadığı, sadece hemodinamik yönden stabil olmayan olgularda DBDT'nin üstün olduğunu savunanlarda vardır (63). Bu yüzden, ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda da (64) klasik aralıklı hemodiyaliz ve devamlı hemofiltrasyon tekniklerinin uygulanabileceği, ancak hemodinamisi stabil olmayanlarda devamlı hemofiltrasyonun kullanılması önerilmektedir. Aslında tartışma sadece hemodiyaliz ve hemofiltrasyon konusunda değil, mediyatörlerin uzaklaştırılma şekli (filtrasyon, absorpsiyon), filtrelerin özellikleri (düşük-yüksek geçirgenlik, porların büyüklüğü, filtrenin absorpsiyon gücü), mediyatörlerin serum seviyelerinin azalıp-azalmaması konusu, ölçülemeyen mediyatörlerin atılması, yaşam süresini etkileyip-etkilememe, vs gibi konularda da devam etmektedir.

Hemofiltrasyonla inflamatuvar mediyatörlerin atılmasında tartışma olmasına rağmen, birçok deneysel ve klinik çalışmada sentetik filtrelerin molekül ağırlığı uygun olan hemen hemen tüm maddeleri attığı gösterilmiştir (65). En önemlileri, kompleman faktörleri (66), TNF, IL-1, IL-6 (67,68) ve PAF'tır (69,70). Bazı çalışmalarda özellikle belirli membran tiplerinin mediyatörleri absorbe ettiği savunulurken, bazıları da filtrasyonun (konveksiyon), özellikle büyük porlu filtrelerle uygulanan filtrasyonun etkili olduğunu (71,72) savunmaktadır. Bunun yanında hem absorpsiyon hem de filtrasyonun önemli olduğu da düşünülmektedir. Ultrafiltrasyonun dozajının yaşama şansını etkilediğini savunan çalışmalardan birinde (40), 20 mL/kg/saat ultrafiltrasyon hızına göre 35 mL/kg/saat ultrafiltrasyon hızında yaşama oranının % 42'den % 57'ye yükseldiği gösterilmiştir. Bu yüzden sepsisli ABY olgularında yüksek ultrafiltrasyon hızları önerilmektedir. Mediyatör atılmasını hızlandırmak için devreye, sentetik resin kartuşu eklenmekte ve içinden plazma geçirilmektedir (CPFA-coupled plasma filtration adsorption) (73, 74). Son

olarak "biyo-artifisyel böbrek (bio-artificial kidney)'den bahsetmek gerekir. Bu teknikte klasik bir hemofiltrasyon devresindeki hemofiltrenin kılcal borucuklarının iç yüzeyine insan böbrek tubulus hücreleri yerleştirilir. Bu yüzden "renal tubule-assist device-RAD" adı verilmektedir. Özellikle sepsiste sitokinlerin atılmasında etkili olmakta ve yaşama şansının arttırmaktadır(75,76).

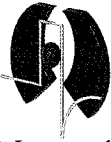
Hastaya göre BDT seçimi:

Dünyada kullanılan BDT uygulamaları çok farklıdır (35). Kesin tanımlanmış kılavuzlar olmasa da, eldeki verilere göre(12):

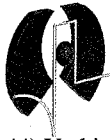
- 1) Eğer aşırı solüt ve sıvı atılması gerekmiyor, sadece düşük oranda sıvı atılması planlanıyor ise SCUF tercih edilebilir.
- 2) Eğer büyük miktarda volüm atılması gerekiyorsa AHD ve DBDT seçilmelidir. Beklenen ultrafiltrasyon volümü vücut ağırlığının % 10'unu geçecekse DBDT daha uygundur.
- 3) Solüt atılması ana amaç ise, AHD veya DBDT seçilebilir. CAVHDF ve CVVHDF en fazla solüt atılabilen yöntemlerdir.
- 4) Hızlı solüt veya sıvı atılması isteniyorsa AHD seçilecek metottur.
- 5) Antikoagülasyonun kontrendike olduğu durumlarda heparinsiz AHD veya DBDT seçilmelidir.
- 6) Hemodinamik olarak stabil olmayan bir hasta ile karşılaşıldığında DBDT en uygun uygulamadır.
- 7) Beyin cerrahisi veya hepatik komalı ve beyin ödemli olgularda DBDT avantajlıdır.
- 8) İlaç ve toksinlerin hızla atılmasında AHD daha etkin bir yöntemdir.
- 9) Ağır sepsis ve septik şokta AHD veya DBDT kullanılabilir de, yüksek volümlü DBDT önerilmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al: (2005) Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. JAMA;294:813-818.
- 2) Silvester W, Bellomo R, Cole L: (2001) Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. Crit Care Med ;29:1910-15.
- 3) Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH: (2000) Aprospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in "closed" ICU system. Am J Respir Crit Carer Med ;162:191-6.
- 4) Clermont G, Acker CG, Angus DC, et al: (2002) Renal failure in the ICU:comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. Kidney Int ;62:986-96.
- 5) Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. Intensive Care Med ;28:29-37.
- 6) Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al: (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med ;28:29-37.



- 7) Levy EM, Viscoli CA, Horwitz RI, et al: (1996) The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*;275:1489-94.
- 8) Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Noumayer HH: (2002) Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* ;40:275-9.
- 9) Bellomo R, Ronco C: (2006) Acute renal failure. In: *Clinical Critical Care Medicine*. Eds:Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A. Mosby-Elsevier :475-488.
- 10) Marino PL: (2007) *The ICU Book*. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia :588-593.
- 11) Kellum JA, Mehta KL, Angus DC, et al: (2002) The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney International*;62:1855-63.
- 12) Showkat A, Acchiardo SR, Owen WF: (2007) Dialysis therapy in the intensive care settings. In: *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine*. Eds: Irwin RS, Rippe JM. Sixth edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia:989-1011.
- 13) Marshall MR, Golpar TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK: (2001) Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* ;60:777-785.
- 14) Merrill RH: (1991) The technique of slow continuous ultrafiltration. Steps to maintain fluid balance without hemodynamic instability. *J Crit Illn* ;6:289-294.
- 15) Synhaivsky A, Kurtz SB, Wochos DN, et al: (1983) Acute renal failure treated by slow continuous ultrafiltration. Preliminary report. *Mayo Clin Proc* ;58:729-737.
- 16) Wei SS, Lee WT, Woo KT: (1995) Slow continuous ultrafiltration (SCUF)--the safe and efficient treatment for patients with cardiac failure and fluid overload. *Singapore Med J*;36:726-727.
- 17) Yan XW, Li WQ, Wang H, et al: (2006) Effects of high-volume continuous hemofiltration on experimental pancreatitis associated lung injury in pigs. *Int J Artif Organs* ;29:293-302.
- 18) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al: (1996) Acute renal failure in intensive care units--Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* ;24:192-198.
- 19) Himmelfarb J, Tolkoff RN, Chandran P, et al: (1998) A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. *J Am Soc Nephrol* ;9:257 -266.
- 20) Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T: (1999) Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* ;25:805-813.
- 21) Cole L, Bellomo R, Silvester W, et al: (2000) A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* ;162:191-196.
- 22) Sağlamer L, Öz H, Çalışkan S, et al: (1992) Continuous arteriovenous hemodiafiltration and hemofiltration in the treatment of tumor lysis syndrome. *Marmara Med J* ;5:63-66.
- 23) Joannidis M: (2007) Acute renal failure. In: *25 Years of Progress and Innovation in Intensive Care Medicine*. Eds:Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin:43-54.
- 24) Ronco C, Bellomo R: (1998) Continuous renal replacement therapy: evaluation in technology and current nomenclature. *Kidney Int Suppl*;66:S160-S164.
- 25) Manns M, Sigler MH, Teehan BP: (1997) Intradialytic renal haemodynamics-potential consequences for the management of the patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*;12:870-872.
- 26) Davenport A, Will EJ, Davidson AM: (1993) Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med*;21:328-338.
- 27) John S, Griesbach D, Baumgartel M, et al: (2001) Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* ;16:320-327.
- 28) Ronco C, Bellomo R, Brendolan A, Pinna V, La Greca G: (1999) Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *J Nephrol*;12:173-178.
- 29) Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, Morton AR: (1993) A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO*;39:M778-781.
- 30) Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al: (2001) A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* ;60:1154-1163.
- 31) Vinsenneau C, Camus C, Combes A, et al: (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patient with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* ;368:379-385.
- 32) Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T: (1999) Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med*;25:805-13.
- 33) Saudan P, Niederberger M, De SS, et al: (2006) Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int*;70:1312-1317.
- 34) Maccariello E, Soares M, Valente C, et al: (2007) RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med*;33:597-605.
- 35) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al: (2007) Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med*;33:1563-70.
- 36) Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, et al: (2004) Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg*;19:17-20.
- 37) Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ: (2004) Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg*;26:1027-31.
- 38) Piccinni P, Dan M, Barbacini S, et al: (2000) Early isovolemic hemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med*;32:80-86.
- 39) Bellomo R, Ronco C: (1996) Adequacy of dialysis in the acute renal failure of the critically ill: The case for continuous therapies. *Int J Artif Organs*;19:129-142.
- 40) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet*; 356: 26-30.
- 41) Schiff H, Lang SM, Fischer R: (2002) Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*;346:305-310.
- 42) Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JG, et al: (2002) Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomised trial. *Crit Care Med* ;30:2205-11.
- 43) Bellomo R, Honore PM, Matson J, et al: (2005) Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/sepsis. *Int J Artif Organs*;28:450-458.



- 44) Verbine A, Cruz D, De Cal M, Nalesso F, Ronco C: (2007) From renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST) in critical illness. In: 25 Years of Progress and Innovation in Intensive Care Medicine. Eds:Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin.:55-66.
- 45) Uchino S, Bellomo R, Ronco C: (2001) Intermittent vs. continuous renal replacement in the ICU: Impact of sodium, potassium, and bicarbonate concentrations. *Intensive Care Med* ;27:1037-1043.
- 46) Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, et al: (2005) High Tidal Volume and Positive Fluid Balance Are Associated With Worse Outcome in Acute Lung Injury. *Chest* ; 128:3098-3108.
- 47) The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al.: (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* ;354:2564-75.
- 48) Falke K (1996) Management of severe ARDS. 4th ESA Annual Congress, 1-5 June, London.; 177-185.
- 49) Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, et al: (1995) Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense ? *Intensive Care Med*; 21: 169-176.
- 50) Sen S, Williams R, Jalan R: (2005) Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol*;100:468-475.
- 51) Dinarello CA, Cannon JG, Wolf SM, et al: (1986) Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med*;163:1433-1440.
- 52) Kumasaka T, Quinlan WM, Doyle NA, et al: (1996) Role of intercellular adhesion molecule (ICAM-1) in endotoxin-induced pneumonitis using ICAM-1 anti-sense oligonucleotides, anti-ICAM-1 monoclonal antibodies and ICAM-1 mutant mice. *J Clin Invest*;97:2362-2369.
- 53) Suffredini AF, Harpel PC, Parillo JE: (1989) Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activator after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* ;320:1165-1172.
- 54) Bernard GR, Vincent JL, Laterro PF, et al: (2001) Recombinant human protein C. Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Eng J Med* ;344:699-709.
- 55) Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: (1997) A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*;112:135-143.
- 56) Van Deventer SJH, Bueller HR, Ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A: (1990) Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood*;76:2520-2526.
- 57) Ronco C, Tetta C, Lupi A, et al: (1995) Removal for platelet-activating factor in experimental continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med*;23:99-107.
- 58) Cavallion JM, Adib-Conquy M, Cloez-Tayarani I, Fitting C: (2001) Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: A review. *J Endotoxin Res*;7:85-93.
- 59) Taylor FB, Haddad PA, Hack E, et al: (2001) Two-stage response to endotoxin infusion into normal human subjects: Correlation of blood phagocyte luminescence with clinical and laboratory markers of the inflammatory, hemostatic response. *Crit Care Med*;29:326-334.
- 60) Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, et al: (2000) NF-kappa B expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolisaccharide tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* ;162:1877-1883.
- 61) Marshall JC: (2000) Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: What have we learned ? *Intensive Care Med* ;26(suppl 1):S75-S83.
- 62) Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM: (1996) Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl Med* ;334:1697-1702.
- 63) Gerlach H: (2007) Sepsis. In: 25 Years of Progress and Innovation in Intensive Care Medicine. Eds:Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin.:141-153.
- 64) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*;30:536-555.
- 65) Silvester W: (1997) Mediator removal with CRRT: Complement and cytokines. *Am J Kidney Dis* ;30(Suppl):S38-S43.
- 66) Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D: (1995) Hemofiltration in human sepsis: Evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int* ;48:1563-1570.
- 67) Bellomo R, Tipping P, Boyce N: (1993) Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis cytokines from the circulation of aptic patients. *Crit Care Med* ;21:522-526.
- 68) Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, et al: (1998) Diffusive vs. convective therapy: Effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* ;26:1995-2000.
- 69) Tetta C, Mariano F, Buades JRonco C, Wratten ML, Camussi G: (1997) Relevance of platelet-activating factor in inflammation and sepsis: mechanism and kinetics of removal in extracorporeal treatments. *Am J Kidney Dis* ;30(Suppl 4):S57-S65.
- 70) Mariano F, Guida G, Donati D, et al: (1999) Production of platelet activating factor in patients with sepsis-associated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*;14:1150-1157.
- 71) Lee PA, Weger GW, Pryor RW, Matson JR: (1998) Effects of filter pore size on efficacy on continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med*;26:730-737.
- 72) Morgera S, Slowinski T, Melzer C, et al: (2004) Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* ;43:444-453.
- 73) Tetta C, Gianotti L, Cavallion JM, et al: (2000) Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med* ;28:1526-1533.
- 74) Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al: (2002) A pilot study on coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* ;30:1250-1255.
- 75) Issa N, Messer J, Paganini EP: (2007) Renal assist device and treatment of sepsis-induced acute kidney injury in intensive care units. *Contrib Nephrol* ;156:419-427.
- 76) Triathanagul K, Brodie J, Humes HD: (2006) Bioartificial kidney in the treatment of acute renal failure associated with sepsis. *Nephrology (Carlton)*;11:285-291.