



## Sepsiste Hemofiltrasyon

**Dr. Simru Tuğrul, Dr. Nahit Çakar**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.*

Devamlı renal replasman tedavisi olan hemofiltrasyonun yoğun bakım hastalarında kullanımı ilk kez 25 yıl önce tanımlanmıştır<sup>(1,2)</sup>. Kan akımını kontrol eden pompaların, çift lümenli venöz kateterlerin ve ters akımlı diyalizat solüsyonlarının kullanılması ile hemofiltrasyon, kritik hastada özellikle hipotansif hastalarda aralıklı uygulanan hemodiyalize kıyasla daha sık kullanılan yöntem olmuştur.

Hemofiltrasyonun yoğun bakımda kullanılma endikasyonları arasında, kritik hastanın akut böbrek yetersizliği, ödem ile beraber olan kalp yetersizliği, diüretik tedavisine cevapsız sıvı yüklenmesi, ARDS, molekül ağırlığı 35000 Dalton'dan daha küçük olan maddelerin entoksikasyonu ve son zamanlarda da sepsis, septik şok, çoğul organ yetersizliği yer almaktadır.

Sepsiste infeksiyöz bir etkene karşı vücutta ilk olarak pro-inflamatuar sistem indüklenmekte ve tümör nekrozis faktör (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), platelet-activating faktör (PAF) ve interferon- $\gamma$  gibi pro-inflamatuar mediyatörler ortaya çıkmaktadır. Bu mediyatörler mevcut hasarın onarımını sağlamakta ve hasarın artışına da engel olmaktadır. Diğer taraftan zaman içerisinde bu pro-inflamatuar yanıt sistemik hale geldiğinde yıkıcı etkisi ortaya çıkmakta ve immun sistem etkiyi kontrol altında tutabilmek için sepsisin erken döneminde anti-inflamatuar mediyatörler (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) ile kompensasyon başlatmaktadır (kompansatuar anti-inflamatuar sendrom, CARS). Proinflammatuar ve anti-inflamatuar kaskadların her ikisi de birbirleri ile etkileşerek ve immunolojik homeostasisi değiştirmektedir<sup>(3)</sup>. Sistemik inflammatuar cevap sendromu (SIRS), bu pro- ve anti-inflamatuar sistemlerin dengesizliği durumunda ortaya çıkmaktadır<sup>(4)</sup>. Sepsis oluştuğunda infeksiyona karşı erken cevap sistemi bozulmuş ve yaygın sistemik reaksiyon ortaya çıkmıştır. TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi mediyatörlerin aşırı salınımı sonucunda dokuda ve kapillerde yaygın hasar oluşmaktadır. Sonuç olarak yaygın ve yetersiz inflammatuar cevap normal doku fonksiyonunu bozmakta ve doku hasarı ve organ fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.

Sepsiste klinik araştırmalarda immunomodulatuar tedavilerin başarısızlığının olası sebeplerinden biri de hastanın bulunduğu immun tabloya uygun olmayan tedavilerin uygulanmış olmasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sadece proinflammatuar kaskad üzerine etkili tedavi yöntemlerinin sepsisin klinik sonucunu değiştirmedeği izlenmiştir<sup>(5)</sup>. Ayrıca, günümüz-



de, sepsiste immunomodulatuvar tedavi yöntemlerine bakış açısı inflamatuvar cevabın tamamen baskılanması yerine kandan mediatörlerin temizlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır<sup>(6)</sup>. Sepsiste, immunomodulatuvar tedavi yöntemlerine başvurmadan önce hastanın hangi immun tabloda olduğunun bilinmesi gereklidir. Örneğin, SIRS (systemic inflammatory response sendrome: sistemik iltihabi yanıt sendromu) baskın olduğunda anti-inflamatuvar tedavi, CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome: kompanseatuvar anti-inflamatuvar yanıt sendromu) baskın olduğunda ise interferon- $\gamma$ , IL-13 gibi immun sistemi stimüle eden tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi gereklidir. Bu nedenle "ideal" immunomodulatuvar tedavi stratejisi pro- veya anti-inflamatuvar komponentlerden birini veya diğerini inhibe veya stimüle etmeden ve doku konsantrasyonunu değiştirmeden dolaşımda yüksek konsantrasyonda bulunan mediatörlerin temizlenmesi olarak düşünülebilir<sup>(7)</sup>. Bu anlamda, hemofiltrasyon "ideal" strateji kavramına uygun görünmektedir ve hemofiltrasyonun sepsiste kullanımı bu yaklaşımla gündeme gelmiştir<sup>(7)</sup>.

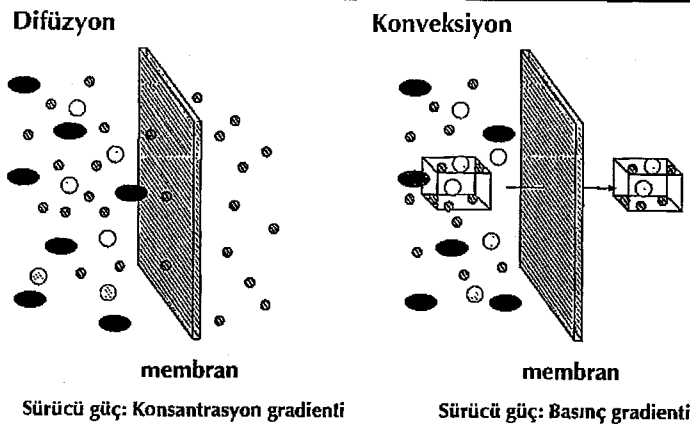
İmmun mediatörlerin çoğunluğu suda eriyebilir özellikte ve orta ağırlıkta moleküller sınıfında yer almaktadır<sup>(8)</sup>. Bu nedenle, teorik olarak hemofiltrasyon gibi plazmanın temizlenmesini sağlayan tedavi yöntemleri ile kandan uzaklaştırılmaları mümkün olabilir. Bu yaklaşımdan yola çıkılarak oluşturulan pek çok deneysel ve klinik araştırma modelinde hemofiltrasyonun sepsisteki etkileri incelenmiştir<sup>(9)</sup>. 1986 yılında Gotloib ve arkadaşları, hemofiltrasyonun septik hastada plazmadan inflamatuvar mediatörleri temizlediğini gözlemişlerdir<sup>(10)</sup>. Takip eden yıllarda Stein ve arkadaşları domuzlarda intravenöz endotoksin ile gerçekleştirdikleri deneysel sepsis modelinde, hemofiltrasyon ile hemodinamik parametrelerde iyileşme tespit et-

mişlerdir<sup>(11)</sup>. Bu bulguların elde edilmesinden kısa bir süre sonra Grootendorst ve arkadaşları, endotoksemik hayvanlardan elde edilen ultrafiltratın sağlıklı hayvanlara intravenöz olarak uygulandığında hemodinamik parametrelerde bozulma yaşandığını gözlemiştir<sup>(12)</sup>. Bellomo ve arkadaşları tarafından da sepsis tanısı konulan hastaların dolaşımından interlökinlerin (IL) ve tümör nekrozis faktörünün (TNF) temizlendiği gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. Kellum ve arkadaşları, sepsiste plazma TNF seviyesinin azalmasında devamlı veno-venöz hemofiltrasyon yönteminde yer alan konvektif klirens mekanizmasının hemodiyalizde geçerli olan diffüzyf mekanizmaya oranla daha fazla olduğunu, ancak IL-6, IL-10, çözünür L-selektin veya endotoksin klirensi sağlamadığını tespit etmişlerdir<sup>(14)</sup>. Diğer taraftan, Cole ve arkadaşları septik şokun erken döneminde izovolemik devamlı veno-venöz hemofiltrasyon uyguladıkları klinik çalışmada, pek çok sitokin ve anaflatoksinin dolaşımdan temizlendiğini ve ağır sepsise bağlı oluşan organ disfonksiyonlarının düzeldiğini vurgulamışlardır<sup>(15)</sup>.

Klinik ve deneysel çalışmalarda bu tedavi yönteminde kullanılan membranların TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinleri ve akut faz reaktanlarını adsorbsiyon ve konvektif mekanizma ile kandan uzaklaştırdığı vurgulanmıştır<sup>(16,17,18)</sup>. Sitokinlerin temizlenmesi yanında hemofiltrasyonun, arter kan basıncında artış, pulmoner arter oklüzyon basıncında azalma ve oksijenlenmede düzelmeye sağladığı bildirilmiştir.

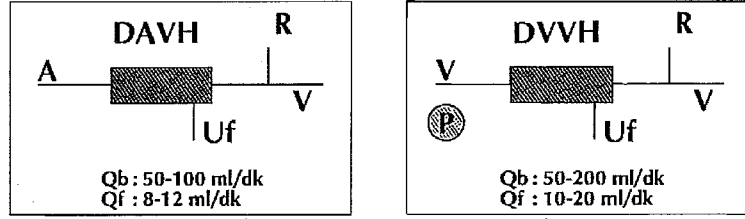
Günümüzde hemofiltrasyon ile ilgili araştırmaların hedefi sitokinleri optimal şekilde kandan temizleyerek klinik sonuçta iyileşme sağlayacak en iyi modeli tespit edebilmektir. Sepsis olgularında hemofiltrasyon uygulanırken çeşitli sistemlerin göz önünde bulundurulması gereklidir. Tüm hemofiltrasyon yöntemleri aynı özelliklere sahip değildir.

**Şekil 1: Solüt temizleme mekanizmaları** <sup>(42)</sup>





Şekil 2: DAVH-DVVH modeli (42)



### FONKSİYON MEKANİZMALARI

TEDAVİ	Basınç Profili	Membran	Reinfüzyon	Difüzyon	Konveksiyon
DAVHDF-DVVHDF	TMP: 30 mmHg Giriş Çıkış	Yüksek Akışkanlık	Evet	Düşük	Yüksek

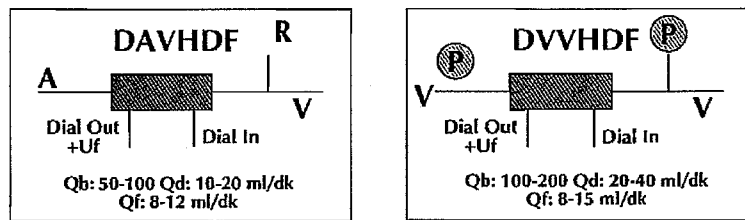
DAVH: Devamlı arteriovenöz hemofiltrasyon  
DVVH: Devamlı venovenöz hemofiltrasyon  
Uf: Ultrafiltrat  
Qb: Kan akımı  
Qf: Filtrat akımı

TMP: Transmembran basınç  
A: Arter  
V: Ven  
P: Pompa  
R: Replasman

Pek çok immun mediatör suda çözünür ve orta moleküler ağırlık kategorisinde yer alır<sup>(8)</sup>. Orta büyüklükteki moleküller söz konusu olduğunda saatte 2 L plazma değişimi sağlayan devamlı venovenöz hemofiltrasyon (DVVH) saf difüzyif klirens sağlayan devamlı veno-venöz hemodiyaliz (DVVHD) yöntemlerine kıyasla daha üstündür. Saatte 500 mL hızda konvektif klirens de eklendiğinde kandan daha fazla solüt temizlenmesi söz konusudur.

Renal replasman tedavisinde solüt klirensi sağlayan üç farklı mekanizması mevcuttur. *Diffüzyif klirens* solütün moleküler ağırlığına, konsantrasyon farkına ve membran yüzey alanına bağlıdır (Şekil 1). Üre, kreatinin gibi küçük solütler ve elektrolitler difüzyon ile önemli oranda temizlenmektedir. *Konvektif klirens* ise, solütün moleküler büyüklüğünden bağımsız olarak ultrafiltrasyonun hızına göre değişmektedir (Şekil 1). Belirli bir membran

Şekil 3: DAVHDF-DVVHDF modeli (42)



### FONKSİYON MEKANİZMALARI

TEDAVİ	Basınç Profili	Membran	Reinfüzyon	Difüzyon	Konveksiyon
DAVHDF-DVVHDF	TMP: 50 mmHg Giriş Çıkış	Yüksek Akışkanlık	Evet	Yüksek	Yüksek

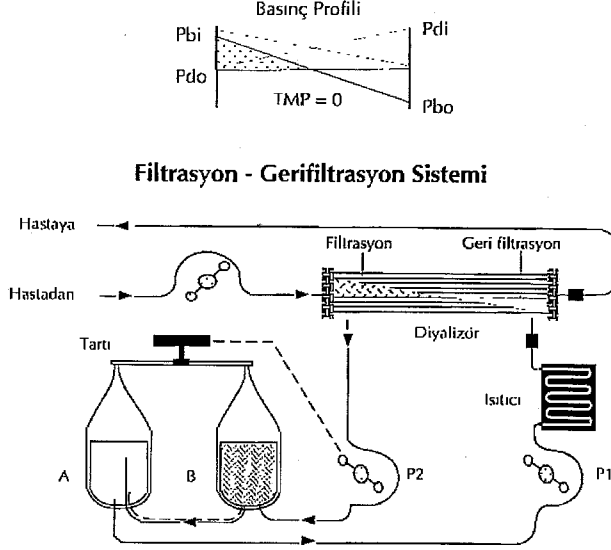
DAVHDF: Devamlı arteriovenöz bemediyafiltrasyon  
DVVHDF: Devamlı venovenöz bemediyafiltrasyon  
Dial in: Verilen diyalizat  
Dial out: Çıkan diyalizat  
Uf: Ultrafiltrat  
Qb: Kan akımı  
Qd: Diyalizat akımı

Qf: Filtrat akımı  
TMP: Transmembran basınç  
A: arter  
V: ven  
P: pompa  
R: replasman



Şekil 4: Devamlı yüksek akışlı hemofiltrasyon (42)

## Devamlı Yüksek Akışlı Hemofiltrasyon



poru varlığında bir solütün konvektif klirensinin artabilmesi için filtrasyon basıncını arttırmak yani ultrafiltrat hızını arttırmak gereklidir. Büyük moleküler ağırlıklı solütler konvektif transport ile temizlenmektedir. Membran adsorpsiyonu mekanizması ile de solüt klirensi sağlanmaktadır. Poliakrilonitrat membranlar yüksek protein adsorpsiyon özelliğine sahip iken polisülfan membranlar daha az protein adsorbe ederek protein kaybını azaltmaktadır. Sepsiste uygulanan devamlı renal replasman tedavisinde konvektif klirens ve membran adsorpsiyon mekanizmaları ile solüt klirensi sağlayan yöntemler tercih edilmelidir.

Renal replasman tedavilerinde ilk kullanılan devamlı arterio-venöz hemofiltrasyon (DAVHF) yönteminde solütler arter ile ven arasındaki transmembran basınç farkıyla filtreden süzülen "ultrafiltrat" ile kandan uzaklaştırılır (Şekil 2). DAVHF modelinin aralıklı uygulanan hemodiyalize hemodinamik stabilite ve intravasküler volüm kontrolü gibi üstünlükleri olmakla birlikte solüt klirensi sınırlıdır. Zaman içerisinde sisteme replasman solüsyonu ve ters akım diyalizat infüzyonunun eklenmesi ile solüt klirensinin artırıldığı model olan devamlı arterio-venöz hemodiyafiltrasyon (DAVHDF) geliştirilmiştir (Şekil 3)<sup>(19)</sup>. Bu yöntem ile kritik hastalarda hemodiyaliz yöntemi daha nadir kullanılır olmuştur<sup>(20)</sup>. Arter kanülasyonu gerektiren bu tekniklerden sonra, kan akımının peristaltik pompa modülü ile kontrol edildiği çift lümenli santral venöz yol ile uygulanan veno-venöz teknikler geliş-

tirilmiştir<sup>(21,22,23)</sup>. Devamlı veno-venöz hemofiltrasyon (DVVHF) yöntemi ile ortalama 150 ml/dakika kan akımı ve 0.8 m<sup>2</sup> veya daha fazla membran yüzey alanı ile yüksek ultrafiltrat hızına (1.5-2 lt/saat) veya ters akım diyalizata gerek kalmadan oldukça iyi üremik kontrol sağlanabilmektedir<sup>(24)</sup>. Pompa ile ultrafiltratın da kontrol edilebildiği devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon (DVVHDF) modelinde ultrafiltrat miktarına bağlı olarak konveksiyon ile sağlanan solüt klirensine ek olarak diyalizat ile diffüzyif solüt temizlenmesi sağlanır. DAVHD yöntemine benzer şekilde, düşük akımlı filtrelerin kullanıldığı devamlı veno-venöz hemodiyaliz (DVVHD) yönteminde kan akımına ters yönde diyalizat akımı sonucu üre benzeri küçük moleküller diffüzyon yöntemi ile temizlenir.

Membranlar yüksek veya düşük hidrolik permeabiliteye sahip olabilirler. Düşük permeabiliteye sahip olan membranlar genellikle sellüloz yapıdadır ve çoğunlukla diffüzyon için kullanılırlar. Ürenin ve diğer küçük solütlerin temizlenmesi için yeterlidirler, ancak orta ve büyük ağırlıklı solütlerin temizlenmesi için uygun değildirler. Diğer membran tipi ise sentetik olanlardır ve konveksiyon veya kombine konvektif ve diffüzyon amaçlı kullanılabilirler. Küçük ve büyük solütlerin en iyi temizlendiği bu yöntem en çok tercih edilen yöntemdir. Yeni sentetik membranlar, örneğin poliakrilonitrat, poliamid veya AN-69, "biyokompatibilitesi" daha iyi olan membranlardır. Kompleman aktivasyonu,



**Tablo 1: Sepsis ve septik şokta hemofiltrasyon ile ilgili klinik çalışmalar**

<i>Hasta grubu</i>	<i>n</i>	<i>Yöntem</i>	<i>Sonuç</i>	<i>Kaynak</i>
Septik şok	11	DVVHF	Plazma IL-6 azalma	Klouche ve ark. (30)
Septik şok	11	Yüksek volüm hemofiltrasyon	Vazopressör ihtiyacında azalma	Cole ve ark. (31)
Nonoligürik sepsis	48	DVVHF	Mortalitede azalma	Weksler ve ark. (32)
Sepsis	26	DVWHF	Prokalsitonin klirensine etkisi yok	Meisner ve ark. (33)
Septik şok	19	DVVHF	Prokalsitonin klirensine etkisi yok	Meisner ve ark. (34)
Sepsis	16	DVWHF	Kompleman (C3adesArg) azalma	Hoffmann ve ark. (35)
Sepsis ve travma	20	DVVHF	Trombosit agregasyonunda azalma	Boldt ve ark. (36)

DVVHF; devamlı veno-venöz hemofiltrasyon

koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve nötrofil aktivasyonu daha azdır<sup>(25)</sup>.

Sepsiste hemofiltrasyon yöntemlerini kullanan klinisyenler tarafından bu farklı teknik özelliklerin bilinmesi gereklidir. Ayrıca, günümüzde kullanıma sunulmuş olan membranlar mediatörleri adsorbe etmeleri açısından farklı özellikler içerir<sup>(26)</sup>. Optimal özelliğe sahip membranlar (permeabilitesi yüksek "biyokompatibilitesi" iyi olan (örneğin poliakrilnitrat) membranlar) ile 2 L/saat konvektif klirens uygulandığında dahi ağır sepsiste immün sistemi stabilize etmeyi sağlayacak seviyede bir kan temizliği elde edilemeyebilir<sup>(27,28,29)</sup>. Bu nedenle

araştırmacılar, daha yüksek ultrafiltrat hızına gereksinim olduğunu vurgulayarak, ortalama 35 ml/kg/saat ve sıklıkla 75-120 ml/kg/saat ultrafiltrat temin eden yüksek akışlı hemofiltrasyon (YAHF) (Şekil 4) modeli ile klinik olarak anlamlı düzeylerde inflamatuvar mediyatör klirensi sağlanabildiğini göstermişlerdir.

Özet olarak sepsisin tedavisine adjuvan kanın saflaştırılması hipotezinin gerçek anlamda uygulanabilmesi için pek çok teknik özellik gözden geçirilmelidir. Klinik çalışmaların planlanmasından önce, hemofiltrasyonun septik hastanın immün tablosunu olumlu yönde etkileyecek kapasiteye sahip olup

**Tablo 2: Sepsis ve septik şokta hemofiltrasyon ile ilgili deneysel çalışmalar**

<i>Deneysel model</i>	<i>n</i>	<i>Yöntem</i>	<i>Sonuç</i>	<i>Kaynak</i>
Domuz (endotoksemi)	31	DVVHF	IL-8 ve IL-10 değişikliği yok	Toft ve ark. (37)
Domuz (pankreatit)	48	DVVHF azalma	İmmunoparalizde	Yekebas ve ark. (38)
Domuz (endotoksemi)	31	DVVHF	CD62L granülosit aktivasyonunda azalma	Toft ve ark. (39)
Domuz (endotoksik şok)	12	DVVHF seviyesinde değişiklik yok	Mediyatör	Bottoms ve ark. (40)

DVVHF; devamlı veno-venöz hemofiltrasyon



olmadığının anlaşılması gereklidir. Bu konuda ilk basamaklar aşılmıştır. Hemofiltrasyon dolaşımdan pek çok mediatörü uzaklaştırabilmektedir<sup>(16)</sup>. Günümüze dek, 30'dan fazla deneysel ve klinik araştırmanın sonucunda sitokinlerin ve diğer küçük çözümlü moleküllerin plazmadan temizlenebildiği gösterilmiştir<sup>(14)</sup>. Bundan sonraki aşama ise sepsiste hemofiltrasyon ile sağlanan kanın temizliğinin immun tablo üzerine olumlu etki oluşturup oluşturmayacağını açıklığa kavuşturulmasıdır. Ayrıca literatürde yer alan klinik ve deneysel araştırmalarda hemofiltrasyonun sepsis ve septik şokta etkinliği dışında, devamlı renal destek tedavilerinin başlama zamanı, kullanım süresi ve mortalite üzerine etkisi de tartışılmaktadır. Ancak bu konularda da henüz bir fikir birliğine varılamamıştır.

Tablo 1 ve Tablo 2' de sepsis ve septik şokta hemofiltrasyon uygulaması ile ilgili yapılan klinik ve deneysel bazı çalışmalar özetlenmiştir. Mortalitesi yüksek olan sepsis ve çoğul organ yetersizliği gibi kompleks sendromlardaki etkinliğinin anlaşılması için geniş çaplı, randomize klinik araştırmalara gereksinim vardır<sup>(41)</sup>. Günümüz pratiği açısından düşünüldüğünde, renal yetersizliği bulunan veya gelişmekte olan sepsis olgularında devamlı veno-venöz hemodiafiltrasyonun (DVVHDF) veya mümkün olan koşullarda yüksek akışlı hemofiltrasyon modelinin yararlı olabileceği kabul edilmektedir. Renal sorunu bulunmayan sepsis hastaları için ise daha ileri çalışmaların sonucunu beklemek gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al (1977) Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Wien Clin Wochenschr* 55: 1121-1122.
2. Burchardi E (1998) History and development of continuous renal replacement techniques. *Kidney Int* 53 (Suppl 66): 120-124.
3. Adrie C, Pinsky MR (2000) The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med*. 26: 364-375.
4. Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, Asehnoune K, Fittig C, Pinsky MR, Dhainaut JF, Cavillon JM (2000) NF-kappaB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 162: 1877-1883.
5. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, et al (2000) Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for reevaluation. *Crit Care Med*. 28: 232-235.
6. Kellum JA, Venkataraman R (2002) Blood purification in sepsis: an idea whose time has gone? *Crit Care Med*. 30: 1387-1388.
7. Kellum JA, Bellomo R (2000) Hemofiltration in sepsis: where do we go from here? *Crit Care* 4: 69-71.
8. von Adrian UH, Mackay CR (2000) T-cell function and migration. Twosides of the same coin. *N Engl J Med*. 343: 1020-1034.
9. Gomez A, Wang R, Unruh H, Light RB, Bose D, et al (1990) Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology* 73: 671-685.
10. Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, Wais Z, Jaichenko J, Lev A (1986) Hemofiltration in septic ARDS. The artificial kidney as an artificial endocrine lung. *Resuscitation* 13: 123-132.
11. Stein B, Pfenninger E, Grunert A, Schmitz JE, Hudde M (1990) Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med*. 16: 494-499.
12. Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, van Leengoed LA, van Osta AL (1992) High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med*. 18: 235-240.
13. Bellomo R, Tipping P, Boyce N (1993) Continuous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med*. 21: 914-924.
14. Kellum JA, Johnson J, Kramer D, et al (1998) Diffusive versus convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 26: 1995-2000.
15. Cole L, Bellomo R, Hart G, et al (2002) A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med*. 30: 100-106.
16. Bellomo R (1995) Continuous hemofiltration as blood purification in sepsis. *New Horizons* 3: 732-737.
17. Tetta C, Mariano F, Ronco C, et al (1998) Removal and generation of inflammatory mediators during continuous renal replacement therapies. In Ronco C, Bellomo R (eds) *Critical Care Nephrology*. Kluwer, Dordrecht, 143-152.
18. Lee P, Weger GW, Pryor RW, et al (1998) Effects of pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy on *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med*. 26: 730-737.
19. Bellomo R, Parkin G, Love J, et al (1992) The use of continuous hemodiafiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. *Am J Nephrology* 12: 240-245.
20. Bellomo R, Ernst D, Love J, et al (1990) Continuous arteriovenous hemodiafiltration: optimal therapy for acute renal failure in an intensive care setting. *Aust N Z J Med*. 20: 237-242.
21. Bellomo R, Parkin G, Love J, et al (1993) A prospective comparative study of continuous arteriovenous hemodiafiltration and continuous veno-venous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 21: 400-404.
22. Jassal V, Pierratos A (1998) Vascular access for continuous renal replacement therapy. In Ronco C, Bellomo R (eds) *Critical Care Nephrology*. Kluwer, Dordrecht, 1177-1188.
23. Bellomo R, Ronco C (1997) Circulation of the continuous artificial kidney: Blood flow, pressures, clearances and the search for the best. In Ronco C, Artigas A, Bellomo R (eds) *Circulation in native and artificial kidneys*. Karger, Basel, 138-149.
24. Ronco C, Bellomo R (1998) Principles of solute clearance during continuous renal replacement therapy. In Ronco C, Bellomo R (eds) *Critical Care Nephrology*. Kluwer, Dordrecht, 1213-1224.
25. Opal SM, Fisher JC Jr, Pribble JP, et al (1997) The confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis, a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med*. 25: 1115-1124.



26. Lonneman G, Koch KM, Shamdon S, et al (1988) Studies on the ability of hemodialysis membranes to induce, bind and clear interleukin 1. *J Lab Clin Med.* 1988; 112: 76-86.
27. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, et al (1999) Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 34: 486-492.
28. Kellum JA, Johnson J, Kramer D, et al (1998) Diffusive versus convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 26: 1995-2000.
29. Ronco C, Tetta C, Lupi A, et al (1995) Removal of platelet activating factor in experimental arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 23: 99-107.
30. Klouche K, Cavadore P, Portales P, Clot J, Canaud B, Beraud JJ (2002) Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNF $\alpha$  and IL-6 plasma concentrations. *J Nephrol* 15(2): 150-157.
31. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P (2001) High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med.* 27(6): 978-986.
32. Weksler N, Chorni I, Gurman GM, Shapira AR, Gotkoib L (2001) Continuous veno-venous hemofiltration improves intensive care unit, but not hospital survival rate, in non-oliguric septic patients. *J Crit Care* 16(2): 69-73.
33. Meisner M, Hutteman E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K (2001) Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Shock* 15(3): 171-175.
34. Meisner M, Hutteman E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K (2000) Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Eur J Anaesthesiol* 17(11): 665-671.
35. 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(5): 1563-1570.
36. Boldt J, Wollbrück M, Menges T, Diridis K, Hempelmann G (1994) Changes in regulators of circulation in patients undergoing continuous pump-driven veno-venous hemofiltration. *Shock* 2(3): 157-163.
37. Toft P, Brix-Christiansen V, Bæech J, Krog J, Jørgensen HS, Tonnesen E, Petersen SK, Dagnaes-Hansen F (2002) Effect of hemodiafiltration and sepsis on chemotaxis of granulocytes and the release of IL-8 and IL-10. *Acta Anaesthesiol Scand* 46(2): 138-144.
38. Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, Saalmüller A, Elsner HA, Engelhardt M, et al (2001) Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *Crit Care Med.* 29: 1423-1430.
39. Toft P, Krog J, Brix-Christiansen V, Beck J, Dagnaes-Hansen F, Obel N, Bendix-Hansen K, Jørgensen HS (2000) The effect of CVVHD and endotoxin on the oxidative burst, adhesion molecules and distribution in tissues of granulocytes. *Intensive Care Med.* 26: 770-775.
40. Bottoms G, Fessler J, Murphey E, Johnson M, Latshaw H, Mueller B, Clark W, Macias W (1996) Efficacy of convective removal of plasma mediators of endotoxic shock by continuous veno-venous hemofiltration. *Shock* 5: 149-154.
41. Acute Dialysis Quality Initiative. [<http://www.adqi.net>]
42. Bellomo R, Ronco C (1998) Nomenclature for continuous renal replacement therapies. Cladio Ronco & Rinaldo Bellomo (eds), *Critical Care Nephrology*, Kluwer, Academic Publishers, 1169-1176.