



Sepsiste Organ Destek Tedavileri

Murat SUNGUR*

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, KAYSERİ

Organ Support in Sepsis

Key Words: Support, Sepsis.

Anahtar Kelimeler: Destek, Sepsis.

Organ yetmezliği ile etkin bir mücadele, sepsis tedavisinin en önemli kısımlarından biridir. Özellikle çoklu organ yetmezliği, sepsis olan hastaların ölümlerinin en önemli nedenidir^[1-3]. Her bir organ yetmezliği için ölüm riski %15-20 oranında artmaktadır. Ciddi sepsiste iki organ yetmezliği için bunlarla ilgili mortalite oranı %30-40 civarındadır^[4,5]. Sepsiste organ yetmezliğinin insidansı organ yetmezliklerinin tanımlama kriterlerine göre değişmekle birlikte, burada bahsedilen ciddi organ yetmezliğidir. Solunum yetmezliği sepsiste erken dönemde görülen organ yetmezliklerinden biridir. Diğer organ sistemlerinden koagülasyon sistemi, karaciğer, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve böbreklerin yetmezliği sepsiste sıklıkla görülebilen ve mortaliteyi artıran sorunlardır.

Sepsiste olan intravasküler volümün azalması, periferik vazodilatasyon, miyokardiyal depresyon ve mikrovasküler dolaşımın dağılımının bozulması ile doku oksijen dağılımı ve tüketimi arasında bir dengesizlik oluşur. Bu dengesizlik sonucunda global doku hipoksisi oluşur. Bu doku hipoksisinin giderilmesi mortalitenin azalmasına neden olmaktadır^[6].

SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Sepsiste akciğer üzerine binen yükte belirgin bir artış olur. Akciğerlerin kompliyansının azalması, hava yolu rezistansının artması ve solunum kas fonksiyonunun bozulması ile dakika ventilasyonunda belirgin bir artış olur^[5]. Çok iyi bilindiği gibi sepsis kriterlerinden biri de hastanın takipnesinin olmasıdır. Solunum hızında belirgin artışla birlikte yardımcı solu-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Murat SUNGUR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, 38039, KAYSERİ
e-mail: msungur@erciyes.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 15.07.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 22.07.2003

num kaslarının kullanılması, arteriyel kan gazında normal oksijen seviyelerine rağmen sepsiste solunum yetmezliğinin önemli bir bulgusudur. Bu belirtiler dikkate alınarak, zamanında yapılan entübasyon ve mekanik ventilasyon (MV) ile solunum kaslarına binen yük azaltılır ve ani solunum durmalarından kaçınılır.

Sepsis hastaları bilinç bozukluğu nedeniyle hava yolunu koruyamayacaksa arteriyel kan gazları iyi olmasına rağmen endotrakeal entübasyon düşünülmelidir. Eğer sepsis hastasında solunum yetmezliği varsa ve bilinci açıksa noninvasif MV denenebilir, ancak bu durumda noninvasif MV'nin yararı olduğunu gösterebilecek çalışmalar yoktur^[7].

Sepsiste akciğer patolojilerinin en ağır olanları kuşkusuz ki akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'dur. Sepsis hastalarının %25-42'sinde ARDS oluştuğu ve hipotansiyon ile sıklığının arttığı gösterilmiştir^[8]. ARDS mortalitesi giderek azalmakla birlikte %40 civarında olduğu bilinmektedir. Mortalite solunum yetmezliğinden çok sepsis ve çoklu organ yetmezliğine bağlıdır^[9]. Sepsis eğer akciğer kaynaklı ise akciğer dışı kaynaklı sepsise göre ARDS riski çok daha fazladır^[10,11].

Sepsis tedavisi ile birlikte ARDS idamesinin yapılması son derece önemlidir. ARDS'de MV bir tedavi şekli değil bir destek şeklidir. MV'de bir modun diğerine üstünlüğü yoktur. Ancak genel yaklaşım hastanın solunum işinin en az %70-80'inin MV ile karşılanmasıdır. Bu nedenle volüm ve basınç sikluslu MV şeklinde "assist-control" mod seçilebilir. Benzer derecede bir solunum desteği intermittant "mandatory ventilation" ile de yapılabilir. Arteriyel oksijenizasyonun %60'ın altında bir FiO₂ değerinde sağlanabilmesi amacıyla ve alveollerin her bir solunum siklusunda kollapsını engellemek amacıyla "Positive End-Expiratory Pressure (PEEP)" kullanılır. Bazı çalışmalarda, en uygun PEEP değerinin basınç-volüm eğrisinde, hemen alt kırılma noktasının biraz üzeri olduğu ileri sürülse de bunun klinik pratikte uygulanabilir olması şu an için olası değildir^[12]. ARDS'de oksijenizasyonu düzeltmek amacıyla kullanılan metotlardan biri hastanın sırt üstü (supine) pozisyondan yüz üstü (prone) pozisyona çevrilmesidir. Bu etkiden ekspirasyon sonu akciğer volümünde artış, daha iyi ventilas-

yon/perfüzyon oranı, göğüs duvarı mekaniğindeki değişikliklere bağlı ventilasyonda olan lokal değişimler sorumlu tutulmuştur^[13-16]. Gattinoni ve arkadaşları tarafından 304 akut akciğer hasarı ve ARDS olan hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, "prone" pozisyonu bu hasta grubunda güvenli bir metot olarak bulunmuş ve oksijenizasyonda anlamlı düzelmelere neden olmuş, ancak mortalite her iki grupta benzer bulunmuştur^[17]. ARDS'de MV'de klasik olarak 10-12 mL/kg tidal volüm uygulanmakta idi. ARDS'de atelektazi ve ödem akciğerin havalanan kısmını azalttığı için inspiratuar hava yolu basınçları aşırı yükselir. Bu durum havalanan akciğer kısımlarının aşırı distansiyonunun olduğunu düşündürür. ARDS network tarafından yapılan bir çalışmada, 6 mL/kg tidal volüm ile 12 mL/kg tidal volüm 861 hastada karşılaştırılmıştır^[18]. Plato basınçları düşük tidal volüm grubunda 30 cmH₂O'nun, yüksek tidal volüm grubunda 50 cmH₂O'nun altında tutulmuştur. Çalışmanın yedinci gününde, yüksek tidal volüm alan grupta PEEP ve FiO₂ düşük tidal volüm alan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastane mortalitesi düşük tidal volüm grubunda anlamlı olarak (p= 0.007) daha az iken, 28. günde mekanik ventilatör desteği gereksinimi yüksek tidal volüm grubunda fazla bulunmuştur (p= 0.007) yani 6 mL/kg tidal volüm mortaliteyi 12 mL/kg tidal volüme göre %22 azaltmaktadır. Bu sonuçlar düşük ARDS'de tidal volümün üstünlüğünü açıkça göstermekle birlikte, mortalitenin azalmasının mekanizması tam olarak açık değildir. MV'de akciğer hasarı yalnızca aşırı hasar ile olmaz aynı zamanda tekrarlayan alveoler "recruitment" ve "derecruitment" sonucunda da oluşur^[19]. ARDSnet çalışmasında her iki tidal volüm grubuna da benzer PEEP (8-12 cmH₂O) uygulanmıştır ve solunumsal asidozu önleyebilmek amacıyla maksimum 35 nefes/dakika solunum sayısı kullanılmıştır. Bu koşullar altında 6 mL/kg tidal volüm grubunda daha fazla solunum sayıları nedeniyle ekspiratuar zamanın kısalması ile oluşan intrinsek PEEP (PEEPi) nedeniyle total PEEP (PEEPtot) daha yüksek olabilir. Durante ve arkadaşları ARDSnet ventilatör stratejilerini kullanarak hastalarda PEEPtot ölçümü yapmıştır^[20]. Düşük tidal volüm ile elde edilen PEEPi 5.8 ± 3.0 cmH₂O iken, yüksek tidal volüm ile 1.4 ± 1.0 cmH₂O (p< 0.01), PEEPtot sırasıyla 16.3 ± 2.9 ve 11.7 ± 0.9

cmH₂O (p< 0.01) olarak bulunmuştur. Bu bulgular, ARDS'de benzer dakika ventilasyonlarını sağlayabilmek için göreceli olarak daha fazla solunum sayısı ile ventilasyon yapıldığında daha yüksek PEEP'i geliştiğini göstermektedir. Sonuç olarak ARDSnet çalışmasında mortalitenin azalması yalnızca aşırı alveoler distansiyonun önlenmesi değil oluşan daha yüksek PEEP_{tot} ile alveoler "recruitment" ve "derecruitment" in azalması olabilir.

"High-Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV)" teorik olarak akciğer korumalı ventilasyonun tüm hedeflerini gerçekleştirebilen bir MV şeklidir^[21,22]. HFOV'de çoğunlukla klasik MV'den daha yüksek uygulanan sabit bir hava yolu basıncının etrafında osilasyon sağlanır. Bu osilasyonlar endotrakeal tüp içerisinde ciddi basınç değişimlerine yol açmakla birlikte alveoler seviyede bu değişim son derece düşüktür^[23,24]. HFOV'de sabit olarak uygulanan hava yolu basıncı yüksek hava yolu basınçlarının ve düşük ekspiratuar basınçların oluşumunu önler ve alveoler "recruitment" i sağlar. Derdak ve arkadaşları ARDS'de HFOV ile klasik MV'yi 148 hastada randomize kontrollü bir çalışmada karşılaştırmıştır. Çalışmada PaO₂/FiO₂ oranında her iki grup arasında farklılık yok iken, PaCO₂, pH'da anlamlı bir değişiklik yapmaksızın HFOV grubunda hafifçe yüksek (p< 0.001) bulunmuştur. MV süreleri ve mortalite her iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Bu çalışma ARDS'de HFOV'nin güvenli bir yöntem olduğunu ve klasik MV kadar etkin olduğunu göstermiştir.

BÖBREK YETMEZLİĞİ

Akut böbrek yetmezliği (ABY) sepsisin sık görülen ve prognozu kötüleştiren bir komplikasyonudur. ABY'si olan septik hastalarda mortalite %74.5 iken, böbrek yetmezliği olmayan septik hastalarda %45.2 olarak bildirilmiştir^[25]. Sistemik hipotansiyon sonucu oluşan renal iskemi ABY için çok önemli bir faktör olmakla birlikte tek faktör değildir. Vazodilatör ve vazokonstriktör maddelerin dengesizliği sonucunda olan intrarenal vazokonstriksiyon, böbreği infiltre eden inflamatuvar hücrelerin lokal hasarları, lökosit-endotel ilişkisi sonucunda olan medüller konjesyona bağlı bölgesel kan akımının daha da azalması, intraglomerüller trombozlar gibi faktörlerin hepsi sepsiste ABY oluşmasında rol oynar.

İntravasküler volümün ve sistemik hemodinamik parametrelerin optimal hale getirilmesinin ABY oluşumunu önlediği yaygın bir bilgidir. Ancak optimal hemodinamik parametrelerin ne anlama geldiği tam açık değildir. Çok merkezli randomize bir çalışmada volüm ekspansiyonu ve vazopresörler kullanılarak, supranormal kardiyak indeks ve normal mikst venöz oksijen satürasyonu elde edilmesinin, mortalite ve ABY sıklığı ve ciddiyeti üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir^[26]. Bunun tersine Rivers ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada, ciddi sepsis ve septik şok olan hastalarda, santral venöz oksijen satürasyonunun daha acil serviste iken %70'in üzerinde tutulması ile organ disfonksiyonlarını değerlendiren "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II", "Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)" ve "Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II" skorlarının anlamlı olarak (p< 0.001) daha düşük olduğu, mortalitenin anlamlı olarak (p= 0.009) daha az olduğu gösterilmiştir^[6].

Optimal volüm resüsitasyonunun kristalloid veya kolloid olmasının ABY'nin önlenmesi açısından önemi gösterilememiştir.

Volüm ekspansiyonu arteriyel kan basıncını istenilen seviyeye getirmese vazokonstriktörler kullanılır. Norepinefrin sağlıklı bireylerde renal kan akımını azaltır^[27]. Oysa sistemik vazodilatasyonun ve bozulmuş renal otoregülasyonu olan septik hastalarda norepinefrinin renal kan akımını arttırması beklenir. Bazı kontrollü olmayan çalışmalarda norepinefrinin idrar "out-put" u ve glomerüler filtrasyon oranı (GFR)'ni arttırdığı gösterilmiştir^[27]. Otuziki sepsis hastasında yapılan tek randomize çalışmada da norepinefrinin yüksek doz dopamine göre diürezisi daha fazla arttırdığı gösterilmiştir^[28]. Norepinefrinin ülkemizde bulunmuyor olması oldukça üzücü bir durumdur.

Vazopresin sistemik vasküler rezistansı V_{1a}-reseptörleri aracılığı ile arttırır. Randomize kontrollü bir çalışmaya göre vazopresinin norepinefrine kıyasla idrar volümünü ve kreatinin klerensini arttırmaktadır^[29].

Düşük doz dopamin (1-3 µg/kg/dakika) sağlıklı insanlarda renal kan akımını, diürezis ve natriürezisi arttırır^[30]. Bu etkiler ABY hastalarında potansiyel olarak yararlı olabilir. Düşük

doz dopamin çeşitli deneysel ABY modellerinde denenmiştir^[30,31]. Yüksek ABY riski olan hastalarda profilaktik düşük doz dopaminin yararı olduğu gösterilememiştir^[30,31]. ABY olan hastalarda düşük doz dopamin ya etkisiz bulunmuş ya da diürez ve natriürezde çoğunlukla geçici bir düzelmeye yol açmıştır^[30,31]. Bellomo ve arkadaşları tarafından 328 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, erken böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük doz dopaminin böbrek fonksiyonları, diyaliz gereksinimi, yoğun bakım, hastane kalış süresi ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir^[32].

Dopaminin düşük dozlarda dahi potansiyel yan etkileri söz konusudur. Dopamin solunum depresyonu yapabilir; taşiaritmiler ve miyokard iskemisine yol açabilir^[30,31]. Sonuç olarak düşük doz dopaminin ciddi birtakım yan etkileri olabilir ve çalışmalarda böbrek koruyucu etkisi gösterilememiştir.

Yüksek doz diüretik ABY olan yoğun bakım hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Diüretik kullanımının arkasındaki mantık; hücreler arası sodyum transportunu engelleyerek tübüler hücrelerin oksijen tüketimi gereksinimlerini azaltmak yoluyla iskemik hücre hasarının önlenmesidir. Ayrıca, "loop" diüretikler kortikal damarlarda dilasyon yaparak kortikal oksijenizasyonu artırır. Son olarak da tübüler akımın artırılması intratübüler tıkanmayı önlemektedir.

ABY için yüksek riskli hastalarda profilaktik "loop" diüretik verilmesinin böbrek fonksiyonları üzerinde zararlı olduğu gözlenmiştir^[33,34]. ABY olan hastalarda "loop" diüretiklerin yararı olmadığını gösteren çalışmalar vardır^[35-37]. "Loop" diüretikler ABY'nin düzelmesini sağlamaz, diyaliz gereksinimini ve mortaliteyi azaltmaz. "Loop" diüretikler bazı hasta gruplarında oligüriyi tersine çevirebilir^[35,36]. Ancak bu hastaların spontan olarak nonoligürik hastalara göre mortaliteleri farklı değildir. Bu özellikler "loop" diüretiklere yanıt veren hastaların tedavinin yararlı etkisinden çok daha az ciddi olgular olduğunu düşündürmektedir. ABY'si olan yoğun bakım hastalarında retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, diüretik kullanımının ölüm riskini ve böbrek yetmezliğinin düzelmeme riskini artırdığı gösterilmiştir^[37]. Çalışma sonucunda istenmeyen etkilerin diüretiklerin direkt bir etkisi olabileceği veya ABY'nin ciddiyetinin kavranarak di-

yaliz tedavisinin gecikmesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Yeterince güçlü, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmaların olmadığı göz önüne alındığında; ABY'si olan yoğun bakım hastalarında yüksek doz diüretik kullanımı konusunda dikkatli olmak gereklidir. Diüretiklerin uygulanması öncesinde intravasküler volümün yeterli olduğundan emin olunarak zaten yetersiz olan böbrek perfüzyonunu daha da bozmaktan kaçınılmalıdır. Diüretiklere yanıt veren hastalarda devamlı infüzyon, bolus yüksek dozlara göre daha etkin ve daha az toksik olabilir^[38].

Tavşanlarda tümör nekroz faktörü (TNF)- α infüzyonu GFR'yi azaltmaktadır^[39]. TNF- α glomerülokapiller lümende fibrin ve lökosit toplanmasına da neden olmaktadır^[39]. Sepsis hastalarında nötralizan monoklonal anti-TNF- α antikoru veya TNF reseptör füzyon proteinleri ile yapılan faz 3 çalışmalarda sağkalım oranlarında bir düzelmeye elde edilememiştir^[40]. TNF- α 'nın böbrek hasarı ile ilişkisine dair kanıtlara rağmen insan çalışmalarda yarar gösterilememiştir.

"Platelet Activating Factor (PAF)" trombosit agregasyonunu sağlayan, vazoaktif ve proinflamatuar etkileri olan endojen bir fosfolipiddir. Sepsis hastalarında serum ve idrar PAF miktarı artar ve bu ABY'nin ciddiyeti ile ilişkilidir^[41]. PAF antagonistleri ratlarda endotokseminin renal hemodinamik etkilerini önlemektedir^[42,43]. Bu konuda henüz klinik çalışma yoktur.

Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) böbrek endotelial hücreleri tarafından üretilir ve damar gevşemesinde, lökosit adezyonu ve trombosit agregasyonunun önlenmesinde önemli rol oynar. İskemik böbreklerde eNOS tarafından oluşturulan NO salınımının bozulduğu bilinmektedir^[44]. Bazı küçük çalışmalarda kısa süreli seçici olmayan NOS inhibisyonunun septik hastalarda kan basıncında artış, sistemik vasküler rezistansta artış ve kardiyak "out-put"ta azalmaya yol açtığı gösterilmiştir^[45,46]. Bununla beraber böbrek fonksiyonları üzerine olumlu bir etkisi gözlenmemiştir.

Siklooksijenaz ile araşidonik asidin metabolizması sonucunda prostaglandinler ve tromboksanlar oluşurken, lipooksijenaz ile lökotrienler oluşur. Hem prostaglandin E₂ hem I₂ (prostasiklin) renal vazodilatasyon ve natriürezise neden

olurken, tromboksan A₂ ve lökotrienler potent renal vazokonstriktördür. Sepsis hastalarında siklooksijenazın ibuprofen ile inhibisyonu şok veya böbrek yetmezliği üzerine etki etmemiş ve sağkalım üzerine olumlu etkisi olmamıştır^[47].

Atriyal natriüretik peptid (ANP), kalp atriyumlarında sentezlenir ve afferent arteriyolde dilatasyon, efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparak GFR'yi artırır; sodyum rezorpsiyonunu inhibe eder, renal medüller kan akımının redistribüsyonunu sağlayarak tübüler oksijen dağılımını artırıp gereksinimini azaltır. Çeşitli iskemik ABY modellerinde dışarıdan ANP verilmesi renal kan akımını, GFR'yi, diüzezi artırır ve renal patolojik değişikliklerde düzelmeye neden olur^[48]. Randomize plasebo kontrollü klinik bir çalışmada 504 ABY'si olan yoğun bakım hastasında (%31 sepsis) sentetik ANP diyaliz olmaksızın geçen zamanda bir iyileşmeye neden olmamıştır^[48]. Başka bir randomize, plasebo kontrollü çalışmada 222 oligürik ABY hastasında (%35 sepsis) ANP infüzyonu 60 günlük mortalite oranında bir düzelmeye yol açmamıştır^[49]. ANP'nin sepsis hastalarında ABY tedavisinde kullanılması için yeterli kanıt yoktur.

Dissemine intravasküler koagülasyon sepsis hastalarında görülebilir ve prognozu kötü yönde etkiler. Sepsiste oluşan mikrotrombüsler doku oksijenlenmesini bozarak organ disfonksiyonlarına ve ABY'ye neden olabilir.

Doku faktörü Faktör VIIa ile bir kompleks oluşturarak Faktör IX ve Faktör X'u aktive edip trombin oluşumuna yol açar. Doku faktörü doğal bir antikoagülan olan "Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)" ile inhibe edilebilir. Bir faz 3 çalışmada TFPI ciddi sepsis ve septik şokta yararlı olamamıştır^[50].

Antitrombin koagülasyonda rol oynayan bazı proteazları inhibe eder ancak en belirgin inhibitör etkisi en çok Faktör Xa ve trombin üzerinedir. Ciddi sepsis ve septik şok olan 2314 hastada yapılan çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, yüksek doz antitrombinin 28 günlük mortalite üzerine olumlu bir etkisi olmamış ve heparin ile birlikte kullanılan hastalarda yüksek kanama riski oluşmuştur^[51].

Protein C endotelial hücrelerde trombin-trombomodulin kompleksi tarafından aktive edilir. Aktive protein C, Faktör Va ve Faktör VIII'i inhibe ederek trombin oluşumunu önler. Antikoagülan etkilerinin yanında aktive prote-

in C direkt antiinflamatuvar özelliklere de sahiptir. Randomize, kontrollü çok merkezli bir çalışmada 1690 ciddi sepsis hastasında rekombinant aktive protein C, mortaliteyi anlamlı bir şekilde azaltmıştır^[52]. Bu konu, ilgili konu başlığında daha detaylı okunabilir.

Sepsis hastalarında ABY'nin farmakolojik tedavi yöntemleri ne yazık ki bugüne kadar önemli başarılar sağlayamamıştır. Septik ABY'nin kompleks patofizyolojisi kompleks ve çok nedenli olduğu için, birçok nedeni hedef alan tedaviler geliştirilmelidir. Belki de aktive protein C'nin başarısı inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin hepsi üzerine etkisi olduğu içindir.

ABY'si olan yoğun bakım hastalarında aralıklı diyalizin her gün yapılmasının, gün aşırı veya daha uzun aralıklarla yapılmasına göre mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir^[53]. 1977 yılında Kramer ve arkadaşları tarafından daha yavaş ve devamlı ultrafiltrasyon oranı olan, hemodinamik olarak daha iyi tolere edilebilen ve sıvı dengesinin daha iyi ayarlanabildiği devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyon tekniği ortaya atıldı^[54]. Günümüze kadar uzanan süreçte, yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde renal destek tedavi uygulamaları giderek artmaktadır^[55]. Sepsiste, sitokinlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasına yönelik olarak sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) kullanımı ile ilgili çalışmalarda belirgin bir artış vardır^[56-59].

SRRT yoğun bakım hastalarında ideal bir renal destek şeklidir. Bu yöntem periton diyalizi ve aralıklı konvansiyonel diyalize birçok üstünlüğü olduğu için gelişme şansı bulmuştur. Periton diyalizi sık olarak peritonite yol açtığı, yeterli üremik kontrol sağlamadığı ve diyafragmatik hareketleri engelleyerek ek kardiyak ve pulmoner sorunlara yol açtığı için yetişkin yoğun bakım hastalarında uygun bir tedavi şekli değildir. Periton diyalizi solüsyonlarında ozmolarite glikoz ile sağlanır ve bu durum kan şekeri kontrolünü zaman zaman zorlaştırabilir^[60].

Yeterli randomize kontrollü çalışmalar olmasa da SRRT'nin aralıklı hemodiyalize belirgin üstünlükleri vardır. Örneğin; hemodiyaliz uygulamalarının %20-30'unda ciddi hipotansiyon atakları oluşur^[61]. Böyle bir hipotansiyonun renal fonksiyonları bozucu etkisi vardır^[62]. Aralıklı hemodiyalizde etkin volüm kontrolü ancak aralıklı olarak sağlanabilir.

SRRT'de volüm kontrolü devamlıdır, örneğin; ani gelişen kan ve kan ürünleri gereksiniminde hastadan çekilen volüm de artırılabilir. Aralıklı hemodiyaliz uygulamasında çok iyi dokümanite edilmiş olan tedaviye bağlı renal hasar, SRRT'de intravasküler volümde ani değişikliklere izin verilmediğinden kaçınılması mümkün bir komplikasyondur^[62,63].

SRRT ile üremik kontrol, aralıklı hemodiyalize göre daha etkin olarak sağlanabilir^[64]. SVVH ile 1 L/saatte elde edilen üre klerensini sağlamak için aralıklı hemodiyalizi günlük olarak yapmak gereklidir. Haftalık olarak aynı volümün klerensi bile olsa SRRT ile solüt temizlenmesi daha fazla olacaktır, çünkü SRRT sırasında hemen hemen sabit bir plazma solüt seviyesi söz konusudur. Ayrıca, aralıklı hemodiyalizin geceleri ve hafta sonları yapılması hemen her zaman zordur. Bütün bu nedenlerden dolayı SRRT yapılan hastalarda daha düşük üre ve kreatinin değerleri sağlanır^[65]. Yoğun bakım hastalarında diyaliz dozunun artırılması ile sağkalım açısından daha iyi sonuç alınmıştır^[66]. Yoğun bakım hastalarının ABY'sinde gün aşırı hemodiyaliz ile günlük hemodiyaliz yapılması karşılaştırıldığı zaman her gün hemodiyaliz yapılan hastalarda daha iyi üremik kontrol, daha az sayıda hipotansif atak, daha hızlı ABY düzelmesi [mean (\pm SD), 9 ± 2 vs. 16 ± 6 gün; $p=0.001$] bulunmuştur. Bu çalışmada, tedaviye göre değerlendirilmiş mortalite oranı her gün diyaliz yapılanlarda %28, gūnaşırı diyaliz yapılanlarda %46 olarak bulunmuştur ($p=0.01$)^[53]. Bu sonuçlara dayanarak SRRT ile sağlanan daha iyi üremik kontrolün sağkalım üzerine olumlu etkisi olabileceği spekülasyonu yapılabilir. SRRT'nin aralıklı hemodiyalize göre daha iyi metabolik kontrol sağladığını düşündüren başka nedenler de vardır. Örneğin; SRRT'nin serum fosfat seviyesini daha hızlı ve etkin olarak kontrol ettiği gösterilmiştir^[67]. SRRT fosfat seviyesini düşürmekte öylesine etkindir ki, hipofosfatemi SRRT'nin önemli komplikasyonlarından biridir.

Aralıklı hemodiyaliz yapılan ABY'li hastalarda yeterli üremik kontrolü sağlayabilmek amacıyla proteinden kısıtlı diyetler uygulanır. Bu durum, zaten negatif olan nitrojen dengesi durumunda ek bir protein açlığı demektir. Tam tersine, SRRT yapılan hastalarda sıkı üremik kontrol nedeniyle volüm ve protein kısıtlaması gerekmez^[68]. SRRT'de volüm kontrolü de daha

sıkı olarak yapılabildiğinden beslenme için gerekli volüm rahatlıkla hastaya verilebilir. SRRT'de kullanılan membranlardan verilen aminoasitin %10'u kaybedilir, ancak bu oran aralıklı hemodiyaliz veya periton diyalizinden daha fazla değildir^[69].

Sepsis ve endotoksik şok SRRT'nin en yaygın kullanıldığı alanlar içerisinde yer almaktadır. Buradaki hipotez, hemofiltrasyon ile sitokinlerin, komplement aktivasyon ürünlerinin ve araziidonik asit metabolitlerinin kandan uzaklaştırıldığıdır. Ancak yapılan çalışmalara rağmen henüz sepsiste hemofiltrasyonun rolü açık değildir^[56,57]. Sepsis fizyopatolojisinde önemli rol oynayan TNF 54.000 Da ağırlığındadır ve yüksek permeabiliteli membranlardan konvektif difüzyonu mümkündür. Ancak birçok çalışmada plazma TNF seviyesinde hemofiltrasyon ile ciddi değişiklik olmadığı bildirilmiştir^[70,71]. Sepsis mediatörlerinin azaltılmasında bir başka mekanizma da membran tarafından adsorbsiyondur. Bu adsorbsiyon seçicidir ve membran yapısı ile yakından ilişkilidir^[71,72]. Ancak bu adsorbsiyon birkaç saatte doygunluğa ulaşır. Bu durumda birkaç saatte bir membranın değiştirilmesi gerekmektedir. Kellum ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, plazma TNF seviyesinde hemofiltrasyon ile belirgin bir düşüş sağlandığı halde ultrafiltratta önemli miktarlarda TNF bulunmaması adsorbif etkiyi düşürmüştür. Daha yüksek kan akımlarında ve filtrasyon oranlarında hem sitokinlerin konvektif klerensi artırılabilir hem de artan transmembran basınçları nedeniyle daha derinlerde adsorbsiyon sağlanabilir. Yalnızca TNF değil, diğer inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-8'in hemofiltrasyon ile plazma seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir^[73]. Septik hastalarda hemofiltrasyonun sağkalım üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ileri süren çalışmalar vardır^[74,75]. Bu deneysel çalışmalarda hemofiltrasyon septik uyarının hemen öncesi veya sonrasında başlatılmıştır fakat böyle bir uygulama klinik koşullarda mümkün değildir. Ayrıca, endotoksin veya bakteri verilerek oluşturulan deneysel septik şok modelleri, insanlarda görülen septik şok gibi hiperdinamik değil, hipodinamiktir. Gerçek intraperitoneal infeksiyon modeli ile yapılan bir çalışmada ise sağkalımda artış görülmemiştir^[76]. Bu sorulara yanıt bulunması için büyük, randomize ve kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu bir gerçektir.

Teknik komplikasyonlardan en önemli olanları filtrenin pıhtılaşma ile tıkanması ve sistemin etkinliğinin azalmasıdır. Bu teknik komplikasyonlar filtre öncesine replasman sıvısı eklenmesi ve ekstrakorporeal devrelerdeki kan akımının artırılması ile azaltılabilir. Klinik komplikasyonlar arasında ise tedaviye bağlı hipovolemi ve kanama vardır. Tedaviye bağlı hipovolemi ultrafiltrasyon kontrol cihazları ile engellenebilir. Kanama ise yalnızca daha az antikoagülan kullanılması ile önlenir. Filtre içerisinde pıhtılaşmayı önlemek amacıyla çok yüksek oranlarda antikoagülan kullanmak uygun değildir. Biz, ultrafiltrat oluşmaya devam ediyorsa 72 saate kadar filtreleri değiştirmiyoruz. Hipotermi, hipofosfatemi, damar giriş yerinde tromboz ve hematoma gibi komplikasyonlar ise işlemin kendisinden çok uygulama hataları sonucu oluşan komplikasyonlardır.

SEPSİSTE KARACİĞER FONKSİYON BOZUKLUĞU

Karaciğer sepsis patolojisinde anahtar rol oynamaktadır. Karaciğer burada hem bir aktör hem de bir mağdurdur. Karaciğerin bu ikili rolünü iki temel mekanizma açıklar. Birincisi toplam kardiyak debinin %25'ini alan karaciğer kanlanmasıdır. Bu kan akımını sağlayan portal kan akımı splanknomezenterik alandan kaynaklanır ve bu bölge sepsiste oluşan vazokonstriksiyon ve bakteriyel translokasyondan en çok etkilenen bölgedir. İkincisi kuppfer hücreleri, hepatositler ve endotelial sinüzoidal hücrelerden oluşan karaciğerin heterojen hücre yapısıdır. Bu hücrelerin hepsi bağışıklık, antiinfeksiyöz ve metabolik rollere sahiptir.

Primer Karaciğer Disfonksiyonu

Primer karaciğer disfonksiyonu, şok ve resüsitasyon sonrası hemen gelişen sepsise bağlı disfonksiyonu ifade eder. Bu disfonksiyon dissemine intravasküler koagülasyon ve kanamalara yol açar, laktat ve aminoasit klerensi azalır, protein sentezinde düşüş görülür. Transaminazların yükselmesi bu durumun bir özelliğidir ve akut hücrel, mitokondriyal hasarı gösterir^[77-79]. Bu enzimler resüsitasyonu takiben birkaç gün içerisinde normale döner. Sepsiste ki primer karaciğer disfonksiyonunun nedeni yetersiz perfüzyon gibi görünmektedir. Splanknik alandaki vazokonstriksiyon sonucunda portal kan akımı perfüzyondaki azalmanın en önemli nedenidir^[80]. Primer karaciğer disfonksi-

yonunun tek nedeninin perfüzyon bozukluğu olmadığını düşündüren kanıtlar vardır, örneğin; TNF ve endotoksin infüzyonu perfüzyonda değişikliğe yol açmaksızın hepatik hücrel disfonksiyona yol açmaktadır^[81].

Sekonder Karaciğer Disfonksiyonu

Çoğunlukla karaciğer fonksiyonlarının normal olduğu dönemde bakteriyel endotoksinin yayılması ile oluşur. Aktive olmuş kuppfer hücreleri sonucunda karaciğerde inflamasyon gelişir ve koagülasyon, kalikrein ve komplement sistemleri aktive olur. Kuppfer hücreleri karaciğerde oluşan hasar karşısında doku faktörü üretir. Endotoksin ile uyarılmış karaciğer hasarı olan ratlarda önceden rekombinant doku faktör inhibitörü enjeksiyonu yapılması karaciğer hasarını belirgin bir şekilde azaltmaktadır^[82]. Aktive olmuş kuppfer hücrelerinden salınan lökotrienler ve TNF- α nötrofillerin karaciğer parankimine migrasyonuna neden olur ve bu nötrofillerden salınan proteazlar ile serbest oksijen radikalleri hepatosit hasarına neden olur^[83]. Resüsitasyon sonrası reperfüzyon hasarı mekanizması ile de karaciğer hasarı olur^[84]. Trombin iskemi/reperfüzyona bağlı karaciğer hasarını azaltmaktadır^[85].

Sepsiste oluşan karaciğer disfonksiyonu çoklu organ yetmezliğine neden olabilir veya onu daha da kötüleştirebilir^[86,87]. Sepsise bağlı karaciğer yetmezliğinin organ perfüzyonunda bozulma, endotoksinin direkt hasarı, oluşan parankimal inflamasyon ve salınan sitokinlere bağlı olduğu bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bone RC. Gram-negative sepsis; background, clinical features and intervention. *Chest* 1991;100:802-8.
2. Bone RC. Let's agree on terminology: Definition of sepsis. *Crit Care Med* 1991;19:973-6.
3. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotaman GJ, and The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8.
4. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis: A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:684-93.
5. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, Russell JA. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993;104:230-5.

6. Early goal directed therapy collaborative group. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
7. Stocker R, Neff T, Stein S, Ecknauer E, Trentz O, Russi E. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997;111:1008-17.
8. Alsous F, Amoateng-Adjepong Y, Manhouc CA. Noninvasive ventilation: Experience at a community teaching hospital. *Intensive Care Med* 1999;25:458-63.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relative outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
10. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-9.
11. Hyers TM. Prediction of survival and mortality in patients with adult respiratory distress syndrome. *New Horizons* 1993;1:466-70.
12. Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:369-76.
13. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: The prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:559-66.
14. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Gruning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-6.
15. Albert RK, Leasa D, Sanderson M, Robertson HT, Hlastala MP. The prone position improves arterial oxygenation and reduces shunt in oleic acid-induced acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:628-33.
16. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas-exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:387-93.
17. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
18. The acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
19. Tremblay L, Valenza F, Riberio SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increases cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
20. Durante GD, Turco MD, Rustichini L, et al. ARDS-Net lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1271-4.
21. Marini J. Recruitment maneuvers to achieve an "open lung" whether and how? *Crit Care Med* 2001;29:1647-8.
22. Krishnan JA, Brower RG. High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2000;118:795-807.
23. Chang HK. Mechanism of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 1984;56:553-63.
24. Venegas JG, Fredberg JJ. Understanding the pressure cost of ventilation: Why does high-frequency ventilation work? *Crit Care Med* 1994;22:49-57.
25. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicenter study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-9.
26. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
27. Schetz M. Vasopressors and the kidney. *Blood Purif* 2002;20:243-51.
28. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826-31.
29. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82.
30. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1994;50:4-14, 1996;1323-9.
31. Burton CJ, Tomson CR. Can the use of low-dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified? *Postgrad Med J* 1999;75:269-74.
32. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-43.
33. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
34. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:97-104.
35. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: A prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2592-6.
36. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, et al. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 1977;296:1134-8.
37. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM; PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and

- nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-53.
38. Martin SJ, Danziger LH. Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: A review of the literature. *Crit Care Med* 1994;22:1323-9.
39. Bertani T, Abbate M, Zoja C, et al. Tumor necrosis factor induces glomerular damage in the rabbit. *Am J Pathol* 1989;134:419-30.
40. Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: Update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 7):121-5.
41. Mariano F, Guida G, Donati D, et al. Production of platelet-activating factor in patients with sepsis-associated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1150-7.
42. Wang J, Dunn MJ. Platelet-activating factor mediates endotoxin induced acute renal insufficiency in rats. *Am J Physiol* 1987;253:1283-9.
43. Tolins JP, Vercellotti GM, Wilkowske M, Ha B, Jacob HS, Raij L. Role of platelet activating factor in endotoxemic acute renal failure in the male rat. *J Lab Clin Med* 1989;113:316-24.
44. Conger J, Robinette J, Villar A, Raij L, Shultz P. Increased nitric oxide synthase activity despite lack of response to endothelium dependent vasodilators in posts ischemic acute renal failure in rats. *J Clin Invest* 1995;96:631-8.
45. Grover R, Zaccardelli D, Colice G, Guntupalli K, Watson D, Vincent JL. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med* 1999;27:913-22.
46. Avontuur JA, Tutein Nolthenius RP, van Bodegom JW, Bruining HA. Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in severe septic shock: A clinical study. *Crit Care Med* 1998;26:660-7.
47. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8.
48. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculon Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:828-34.
49. Lewis J, Salem MM, Chertow GM, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:767-74.
50. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.
51. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Kyber-Sept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
52. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. 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 Engl J Med* 2001;344:699-709.
53. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
54. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaer D, Scheler F. Arteriovenous hemofiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;55:1121-2.
55. Burchardi H. History of development of continuous renal replacement techniques. *Kidney Int* 1998;53(Suppl 66):120-4.
56. Schetz M, Ferdinande P, Van Den Berghe G, et al. Removal of proinflammatory cytokines with renal replacement therapy: Sense or nonsense? *Intensive Care Med* 1995;21:169-76.
57. Schetz M. Evidence based analysis of the use of hemofiltration in sepsis and MODS. *Curr Opin Intensive Care* 1997;3:334-441.
58. Van Bommel EF. Should continuous renal replacement therapy be used for "non-renal" indications in critically ill patients with shock? *Resuscitation* 1997;33:257-70.
59. Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, et al. Hemofiltration in septic ARDS: The artificial kidney as an endocrine lung. *Resuscitation* 1986;13:123-32.
60. Goel S, Saran R, Nolph KD. Indications, contra-indications and complications of peritoneal dialysis in the critically ill. In: Ronco C, Bellomo R (eds). *Critical Care Nephrology*. Kluwer, Dordrecht, 1998:1373-81.
61. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994;331:1338-41.
62. Conger JD. Does hemodialysis delay recovery from ARF? *Semin Dial* 1990;3:146-8.
63. Manns M, Siegler MH, Teehan BP. Intradialytic renal hemodynamics-potential consequences for the management of the patient with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:870-2.
64. Clark WR, Alaka KJ, Mueller BA, Macias WL. A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1413-20.
65. Clark WR, Ronco C. Renal replacement therapy in acute renal failure: Solute removal, mechanisms and dose qualification. *Kidney Int* 1998;53(Suppl 66):133-7.
66. Paganini EP, Tapolay M, Goormastic M. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;28(Suppl 3):81-9.
67. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyce N. Severe acute renal failure: A comparison of acute continuous hemofiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995;71:59-74.

68. Bellomo R, Martin H, Parkin G, Love J, Kearly Y, Boyce N. Continuous arteriovenous hemodiafiltration in the critically ill: Influence in major nutrient balances. *Intensive Care Med* 1997;17:399-402.
69. Kierdorf HB. The nutritional management of acute renal failure in the intensive care unit. *New Horizons* 1995;3:699-402.
70. Rogiers P, Zhang H, Smail N, Pauwels D, Vincet JL. Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor- α attenuation during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1848-55.
71. Sander A, Armbruster W, Sander B, et al. Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF- α plasma concentrations. *Intensive Care Med* 1997;23:878-84.
72. Barrera P, Janssen EM, Demacker PN, et al. Removal of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor from human plasma by in vitro dialysis with polyacrylonitrile membranes: Lymphokine Cytokine Res 1992;1:99-104.
73. Wakabayashi Y, Kamijou Y, Soma K, Ohwada T. Removal of circulating cytokines by continuous hemofiltration in patients with systemic inflammatory response syndrome or multiple organ dysfunction syndrome. *Br J Surg* 1996;83:393-4.
74. Stein B, Pfenninger E, Grunert A, et al. Influence of continuous hemofiltration on hemodynamics and central blood in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med* 1990;16:494-9.
75. Grootendors AF, Van Bommel EF, Van Leengoed LA, et al. High volume hemofiltration improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion. *Shock* 1994;2:72-8.
76. Lee PA, Weger GW, Pryor RW, Matson JR. Effect of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1998;26:730-7.
77. Cerra F. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery* 1987;101:1-14.
78. Siegel JH, Cerra FB, Border JR, et al. Physiological and metabolic correlation in human sepsis. *Surgery* 1979;806:409.
79. Cerra FB, Siegel JH, Coleman B, et al. Septic auto-cannibalism: A failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg* 1980;192:570-80.
80. Navaratnam RL, Morris SE, Traber DL, et al. Endotoxin (LPS) increases mesenteric vascular resistance (MRV) and bacterial translocation (BT). *J Trauma* 1990;30:1104-15.
81. Wang P, Ayala A, Ba ZF, et al. Tumor necrosis factor-alpha produces hepatocellular dysfunction despite normal cardiac output and hepatic microcirculation. *Am J Physiol* 1993;265:126-32.
82. Mochida S, Arai M, Ohno A, et al. Deranged blood coagulation equilibrium as a factor of massive liver necrosis following endotoxin administration in partially hepatectomized rats. *Hepatology* 1999;29:1532-40.
83. Doi F, Goya T, Torisu M. Potential role of hepatic macrophages in neutrophil-mediated liver injury in rats with sepsis. *Hepatology* 1993;17:1086-94.
84. Teupel GE, Strong JW, Wise WC, et al. The role of eicosanoids in mediating blood flow in endotoxin shock. *Prog Clin Biol Res* 1988;264:27-42.
85. Harada N, Okajima K, Kushimoto S, et al. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion injury of rat liver by increasing the hepatic level of prostacyclin. *Blood* 1999;93:157-64.
86. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure: A syndrome of the 1970's. *Arch Surg* 1975;110:779-81.
87. Pine RW, Wertz MJ, Leonard ES, et al. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1983;118:242-9.