

Sürekli Renal Replasman Tedavileri

Emre KARAKOÇ*

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ADANA

Continuous Renal Replacement Therapies

Key Words: Continuous renal replacement therapies, Renal failure, Intensive care unit.

Anahtar Kelimeler: Sürekli renal replasman tedavileri, Böbrek yetmezliği, Yoğun bakım ünitesi.

Akut böbrek yetmezliği yoğun bakım hastalarında oldukça sık görülmektedir. Yoğun bakımın özelliğine göre bu oran %25'i bulmaktadır^[1]. Sepsis, multiorgan yetmezliği ve kardiyak sorunlar gibi nedenlerle oluşan hemodinamik bozukluklar, artmış katabolizma, vazopressör ilaçlar ve mekanik ventilasyon kritik hastalarda böbrek yetmezliği yönetimini oldukça zorlaştırmaktadır. Klasik aralıklı hemodiyaliz tedavileri bu hasta grubunda hemodinamik bozukluğu artırarak böbrek fonksiyonlarının düzelmesini geciktirebilir^[2]. Periton diyalizi bu anlamda avantajlı görünmekle beraber, ağır katabolik hastalarda düşük etkinlik nedeniyle çoğu zaman yeterli olmamaktadır ve solunum yetmezliğini artırma riski taşır^[3]. Kritik hastalarda sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) hemodinamik bozukluğu artırma-

dan yeterli diyaliz yapılabilmesine ve sıvı elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesine olanak sağlamaktadır^[4].

SRRT UYGULAMALARINDA TEMEL KAVRAMLAR

Difüzyon solütlerin sıvı ortamda konsantrasyon farkı nedeniyle membrandan geçişidir. Aralıklı hemodiyalizde ve periton diyalizinde solüt temizlenmesi difüzyon yöntemiyle olmaktadır. Difüzyon sırasında solütlerin geçiş hızını etkileyen faktörler; konsantrasyon farkı, membranın alanı, kalınlığı, sıvının ısı ve solütün difüzyon katsayısıdır. Hemodiyaliz sırasında akan diyaliz solüsyonu konsantrasyon farkının devam ettirilmesini sağlar. Bu sırada kandaki üre gibi yüksek konsantrasyona sahip solütler diyalizat solüsyonuna geçerken bikar-

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKOÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, 01330 Balcalı/ADANA
e-mail: ekarakoc@cu.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 02.07.2007

Makalenin Kabul Tarihi: 09.07.2007

bonat da diyalizattan kana geçer. Konveksiyon, membranın iki tarafında yaratılan basınç farkı nedeniyle solütlerin sıvı ile sürüklenerek taşınmasıdır (Şekil 1). Sıvının konveksiyonla taşınmasına ultrafiltrasyon denir. Ultrafiltrasyon solütlerin değil, fazla sıvının uzaklaştırılmasını sağlar. Bu sırada fizyolojik sıvı replasmanı yapılmasıyla hemofiltrasyon oluşur. Hemofiltrasyon sayesinde sıvıya ek olarak solüt yükü uzaklaştırılır. Aralıklı hemodiyaliz sırasında uzaklaştırılmayan orta ve büyük molekül ağırlıklı üremik toksinler de hemofiltrasyonla uzaklaştırılabilmektedir. Hemodiyaliz sırasında ultrafiltrasyon hızını belirleyen temel faktörler transmembranöz basınç farkı, membrandaki porların büyüklüğü ve membranın "sieving" katsayısıdır^[5].

SRRT TEDAVİSİ TEKNİKLERİ

SRRT temelde yüksek akım gücüne sahip, biyo uyumluluğu yüksek membranlarla difüzyon ve konveksiyonun birlikte veya ayrı kullanılmasıyla yapılmaktadır. SRRT genellikle 24 saatten uzun süre uygulanmaktadır. Klasik hemodiyaliz cihazlarıyla yapılan uzun süreli düşük etkinlikli diyaliz bu tanımın dışında hibrid bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

SRRT bu konudaki teknolojinin gelişimi ile paralel gelişme göstermektedir. Gelişen pompa ve setler sayesinde daha uzun süreli ve etkili işlem yapmak mümkün hale gelmiştir. SRRT damarsal girişim şekline, difüzyon veya konveksiyon kullanılıp kullanılmadığına göre isimlendirilmektedir. SRRT teknikleri kateter giriş yerine göre arteryo-venöz veya veno-venöz olarak ayrılmakla beraber, artık arteryo-venöz yöntem kullanılmamaktadır.

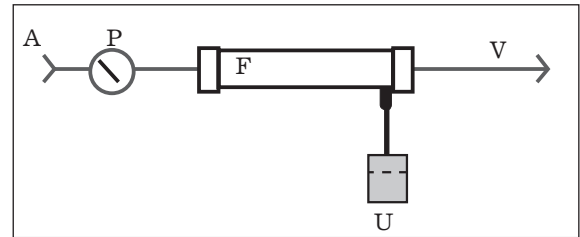
Yavaş Sürekli Ultrafiltrasyon (YSUF)

Diyaliz solüsyonu ve replasman solüsyonu kullanılmayan bu teknikle sadece ultrafiltras-

yon yapılmaktadır (Şekil 2). Saatlik ultrafiltrasyon hızı 100-300 mL düşük hacimlerle uygulanır. Fazla sıvının etkili bir şekilde çekilmesine olanak sağlamasına rağmen üremik toksinler temizlenmemektedir. Hacim yükünün uzaklaştırılması ve dirençli konjestif kalp yetmezliği olan hemodinamisi bozuk hastalarda faydalı olabilir^[6,7].

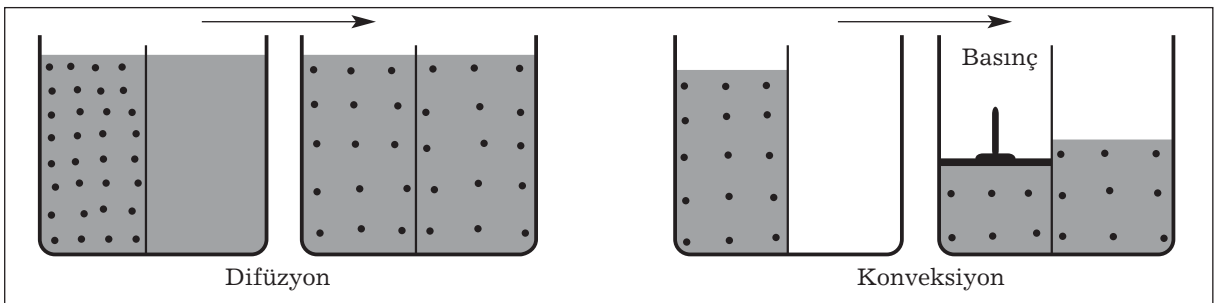
Sürekli Venö-Venöz Hemofiltrasyon (SVVH)

SVVH yüksek akımlı membranlar sayesinde konveksiyonla solüt yükünün uzaklaştırılmasına olanak tanır. YSUF'den çok daha yüksek hızda ultrafiltrasyon gerektirmektedir ve bu kayıp fizyolojik replasman sıvılarıyla yerine konulmaktadır. Diyalizat sıvısına gerek yoktur. Replasman sıvısı kullanılan cihazın veya setin özelliğine bağlı olarak ultrafiltrasyon öncesi (predilüsyon) veya sonrası (postdilüsyon) verilebilir (Şekil 3). Bazı cihazlar işlem öncesinde veya işlem sırasında bu değişikliğin yapılabilmesine olanak tanımaktadır. Bazı yeni cihazlarda her iki seçeneğin de birlikte kullanılması mümkün olmaktadır. Replasman sıvısının predilüsyonla verilmesi işlemin solüt yükü uzaklaştırma etkinliğini azalttığı için daha yüksek ultrafiltrasyon hızları gerekebilmektedir^[8]. Postdilüsyon uygulamalarda ultrafiltrasyon

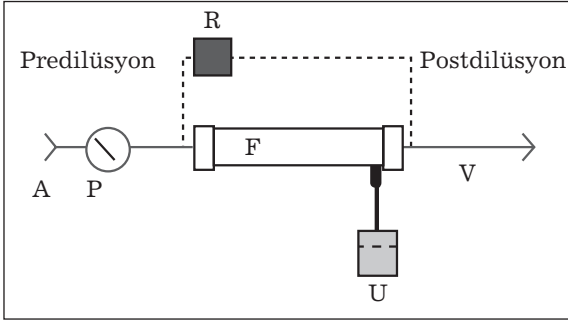


Şekil 2. Yavaş sürekli ultrafiltrasyon şematik gösterimi.

A: Arteryel hat, F: Filtre, P: Pompa, U: Ultrafiltrat, V: Venöz hat.



Şekil 1. Difüzyon ve konveksiyonun şematik gösterimi.



Şekil 3. Sürekli veno-venöz hemofiltrasyon şematik gösterimi.

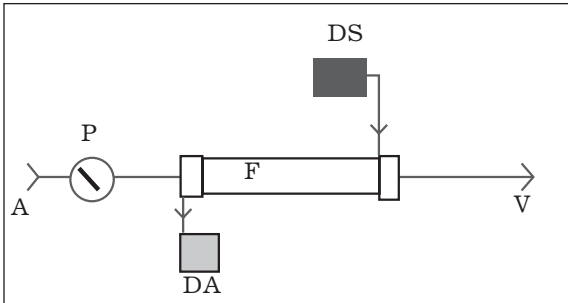
A: Arteriyel hat, F: Filtre, P: Pompa, R: Replasman sıvısı, U: Ultrafiltrat, V: Venöz hat.

sonrası oluşan hemokonsantrasyon setin tıkanma riskini artırabilir.

Genellikle kullanılan ultrafiltrasyon hızı saatte 1-2 L olmakla birlikte Ronco ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek hacimli (35 mL/kg/saat ve üzeri) hemofiltrasyon uygulamalarının sağkalım şansını artırdığı bildirilmiştir^[9].

Sürekli Veno-Venöz Hemodiyaliz (SVVHD)

SVVHD de solüt transportu esas olarak difüzyonla olduğu için orta ve büyük moleküler ağırlıklı üremik toksinlerin temizlenmesi daha az olmaktadır. Replasman sıvısı kullanılmakta, sadece diyalizat sıvısı kullanılmaktadır (Şekil 4). Özellikle geniş alanlı filtreler (> 0.5 m²) kullanılıyorsa diyalizat akımı, saturasyonun önlenmesi için yüksek tutulmalıdır (> 35 mL/dakika). Sıvı yükü olmayan hemodinamisi bozuk hastalarda kullanılması uygundur.



Şekil 4. Sürekli veno-venöz hemodiyaliz şematik gösterimi.

A: Arteriyel hat, DS: Diyalizat sıvısı, DA: Diyalizat atığı, F: Filtre, P: Pompa, U: Ultrafiltrat, V: Venöz hat.

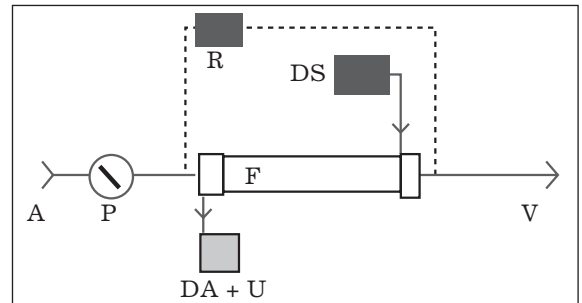
Sürekli Veno-Venöz Hemodiafiltrasyon (SVVHDF)

SVVHDF difüzyonla konveksiyonun birlikte kullanılması ile sağlanmaktadır. Diyalizat sıvısının ters akımıyla birlikte replasman solüsyonu verilerek hemofiltrasyon uygulanır (Şekil 5). Multiorgan yetmezliği olan kritik hastalarda en sık ihtiyaç duyulan yöntem SVVHDF'dir. Düşük kan akım hızıyla hemodinamiyi bozmadan diyaliz yapılması ve sıvı elektrolit dengesinin korunmasını sağlar.

SRRT İÇİN KULLANILAN DİYALİZ ve REPLASMAN SIVILARI

Bu amaçla kullanılan sıvılar normal asit, baz ve elektrolit dengesini sağlayacak içeriklere sahiptir. Baz desteği amacıyla çoğunlukla bikarbonat veya laktat içermektedirler. Laktatlı solüsyonlar asit baz dengesinin düzeltilmesinde yeterli etkinliğe sahip olmakla beraber, laktat metabolizmasının bozulduğu ağır karaciğer yetmezliği ve şok durumlarında sıkıntı yaratabilir^[10].

Ülkemizde yakın zamana kadar bu amaçla üretilen solüsyonlar bulunmamaktaydı. Klinikimizde de bu dönemde diyalizat olarak periton diyaliz solüsyonları, replasman sıvısı olarak %0.9 serum fizyolojik (SF) kullanılmaktaydı. Periton diyaliz solüsyonları içerdikleri yüksek glikoz içeriği nedeniyle hiperglisemi riski yaratmaktadır. SF özellikle yüksek ultrafiltrasyon hızlarında belirgin hiperkloremik metabolik asidoza yol açmaktadır. Pratik uygulamada bu sorunlar kan şekerinin yakın takibi ve replasman sıvısına bikarbonat eklenecek şekilde çözülmekteydi.



Şekil 5. Sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon şematik gösterimi.

A: Arteriyel hat, DS: Diyalizat sıvısı, DA: Diyalizat atığı, F: Filtre, P: Pompa, R: Replasman sıvısı, U: Ultrafiltrat.

Ülkemizde bir marka hazır ticari solüsyon olarak yakın zamanda ruhsat almıştır. Potasyum içeriğine göre dört ayrı formu olan bu ürün bikarbonat içermektedir. Bu ürün diyalizat ve replasman sıvısı olarak kullanılabilir.

SRRT UYGULAMALARINDA ANTİKOAGÜLASYON

SRRT uygulanan hastalarda filtrasyon sisteminde oluşan pıhtılaşma nedeniyle işlemin kesintiye uğraması oldukça sık görülmektedir. Hastaların çok azında setin maksimum kullanım ömrüne ulaşılabilir. İşlemin beklenen süreden önce kesintiye uğraması maliyet ve iş gücü ihtiyacını artırdığı gibi hasta için de olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Uygulanan antikoagülan kadar kateterlerin özellikleri de pıhtılaşmayı artırabilir. Multiorgan yetmezliği olan hastalarda farklı nedenlerle artabilecek kanama riski antikoagülasyon uygulamalarını etkilemektedir.

Kanama riski yüksek, trombositopenisi olan hastalarda antikoagülan verilmeden de SRRT uygulanabilir^[11]. Ağır sepsis nedeniyle aktive protein C kullanımı da kanama riski olarak değerlendirilmelidir. Bu grup hastalarda SRRT uygulamaları ile ilgili veri bulunmamaktadır. Aktive protein C alan hastaların retrospektif değerlendirildiği çok-merkezli bir çalışmada hastaların %20'sine aralıklı hemodiyaliz veya SRRT uygulandığı bildirilmiştir^[12]. Hastaların ek antikoagülan alıp almadığı konusunda bilgi verilmemiştir. Bizim kliniğimizde aktive protein C kullandığımız iki hastaya heparinsiz SVVHDF uygulandı. Her iki hastada da sette tıkanma problemi olmadı.

Yüksek molekül ağırlıklı standart heparin renal replasman tedavileri sırasında en çok kullanılan antikoagülandır. Ucuzluğu, uygulamanın pratik olması ve gerektiğinde antidotun mevcut olması heparinin standart antikoagülan haline gelmesini sağlamıştır. Genellikle başlangıç 5000 IU bolus infüzyonu takiben 300-1000 IU/saat hızında infüzyonla verilmektedir. aPTT ve aktive koagülasyon zamanı (ACT) takibi ile heparinizasyon takip edilmektedir. ACT yatak başında takip imkanı vermesine rağmen aPTT daha hassas bir testtir^[13]. aPTT normalin 2-2.5 katı ACT 180-220 ms olacak şekilde doz ayarlaması yapılmaktadır. Yakın zamanlarda heparinle kaplanmış hemofilt-

rasyon setleri kullanıma girmiştir. Bu setlerin yararları henüz kesin olarak gösterilememiş olmasına rağmen heparin ihtiyacını azaltma potansiyeli vardır^[14].

Düşük moleküler ağırlıklı heparinler standart heparine alternatif olarak kullanılabilir, fakat doz standardizasyonunun olmaması ve antifaktör Xa aktivitesinin çoğu merkezde rutin bakılmaması nedeniyle sık tercih edilmemektedir^[15].

Sitrat, kullanımı giderek artan bir antikoagülandır. Etkisini kalsiyumu bağlayarak gösterir. Sitratla antikoagülasyon bir tür rejyonel antikoagülasyondur. Sitrat uygulaması sırasında serum kalsiyum takibinin dikkatli yapılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda sitratla antikoagülasyonun filtre ömrünü uzattığını gösterilmiştir^[16]. Sodyum-sitrat şeklinde kullanılması nedeniyle sodyum yüklenmesi riski vardır. Bu dezavantaj hipotonik diyalizat ve replasman sıvıları kullanılarak çözülebilir. Sitrat karaciğerde bikarbonata metabolize edildiği için metabolik alkaloz gelişebilir. Replasman sıvısının ve/veya diyalizat sıvısının bikarbonat miktarının ayarlanması gerekir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolik asidoz gelişebileceği için kullanılmamalıdır^[10].

Danaparoid-sodyum, hirudin ve prostosiklin seçilmiş hastalarda kullanılacak diğer alternatif ilaçlardır. Prostosiklin fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda serebral oksijenasyonu artırdığı için teorik olarak daha avantajlı görünmektedir^[17].

KATETERİZASYONUN SRRT UYGULAMALARINA ETKİSİ

Pratik uygulamalar sırasında önemli sorunlara yol açan bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Uygun olmayan kateter boyutu veya kateterizasyon nedeniyle kan akımı yavaşlayabilmekte ve yeterli antikoagülasyona rağmen sette pıhtılaşmaya yol açabilmektedir. Akımın azaldığı bazen fark edilemeyebilmektedir^[18]. Bu durum oldukça pahalı setlerin ve kullanılan kateterin sık sık değiştirilmesine yol açmaktadır. Yoğun bakımlarda hastalar çoğu zaman acil nedenlerle ve nispeten kısa süreli renal destek tedavileri gördüğü için kullanılan kateterler çift lümenli hemodiyaliz kateterleri olmaktadır. SRRT uygulamaları için yeterli akımı oluşturabilecek kapasitede olmalarına rağmen kişisel gözlemim kateterler arasında ciddi farklar olduğudur.

Kateterizasyon için acil şartlarda çoğunlukla femoral arter kullanılmaktadır. Femoral arter kateterizasyonu sırasında en az 20 cm tercihan 23-25 cm uzunluğunda 14 F kateterler kullanılması mekanik nedenlerle akım problemi yaşanmasını önleyebilir. İnternal jugüler ve subklavyen ven diğer seçenekler arasındadır. Subklavyen kateterizasyonda tromboz riski ve erken mekanik disfonksiyon daha sık görülmektedir^[19].

SRRT UYGULAMALARINDA HASTA SEÇİMİ

Üremi, tıbbi tedavi ile düzeltilemeyen sıvı yükü, elektrolit dengesizlikleri ve asit-baz dengesi bozuklukları klasik hemodiyalizde olduğu gibi SRRT uygulamalarının da temel endikasyonlarıdır^[20]. Hasta seçiminde en önemli faktör, hastanın hemodinamik durumudur. Ağır sepsis, multiorgan yetmezliği olan, hemodinamik dengesizliği olan hastalar SRRT yöntemlerini daha iyi tolere etmektedir. Sağkalım üzerine etkisi henüz tartışmalı olduğu için stabil hastalarda maliyet etkinliği ve iş gücü azlığı nedeniyle aralıklı hemodiyaliz tercih edilmesi uygun olacaktır. Hiperpotasemi ve metanol intoksikasyonu gibi hemodiyaliz gerektiren entoksikasyonlarda hemodinamik bozukluk yoksa daha hızlı düzelmeye sağladığı için klasik hemodiyaliz tercih edilmelidir. Yüksek maliyet ve yoğun iş gücü ihtiyacı sürekli replasman tedavilerinin en büyük dezavantajıdır. Uzun süreli düşük etkinlikli hemodiyaliz düşük hemodinamik etkileri ve ekonomik olması nedeniyle SRRT uygulamalarına ciddi bir alternatif olarak görülmektedir^[21].

Kanama riski olup olmadığı da seçimde önemlidir. SRRT sırasında daha fazla antikoagülasyon gerektiği için kanama riski olan hastalarda alternatif yöntemler düşünülmelidir. Antikoagülasyon ile ilişkili kanama sıklığı riskli hastalarda %50'yi bulmaktadır^[22].

Kafa içi basınç artışı olan hastalarda SRRT beyin ödemeine yol açma riski düşük olduğu için daha uygundur^[10].

Sürekli hemodiyafiltrasyon uygulamasının tartışmalı kullanım alanlarından biri de sepsiste sitokinlerin uzaklaştırılmasıdır. Akut böbrek yetmezliği olmayan travma hastalarında SVVH uygulaması interlökin (IL)-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) seviyelerinde düşme ile ilişkili bulunmuştur^[23]. Sitokin seviyesindeki

düşmenin konveksiyona mı yoksa membran tarafından absorpsiyonuna mı bağlı olduğu tam anlaşılamamıştır. SRRT uygulamalarının bazı etkilerinin proinflamatuvar sitokinleri uzaklaştırmasına bağlı olabileceği hipotezi daha etkin tedavi yöntemleri geliştirilme çabalarına yol açmıştır. Konveksiyonun artırılabilmesi için yüksek hacimli hemofiltrasyon uygulamaları denenmeye başlanmıştır. Saatte 3 L'den fazla replasman sıvısı gerektiren bu uygulamalarda ticari hazır ürünleri kullanmak pratik ve ekonomik olmamaktadır. Bu problemin çözümü kronik hemodiyaliz ünitelerinin su sistemleri kullanılarak ve özel filtrelerle ultra-saf su oluşturularak (on-line hemodiyafiltrasyon) sağlanmıştır^[24]. Sitokin düzeyindeki değişikliğin klinik yarar sağladığı henüz gösterilemediği için bu amaçla SRRT uygulamaları klinik çalışma dışında önerilmemektedir.

SRRT UYGULAMALARININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Potansiyel yararlarına rağmen SRRT uygulamalarının sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir^[25]. Çalışmaların çoğunda SRRT grubu daha ağır hastalardan oluşmaktadır. Hipotansif, vazopressör tedavi alan bir hasta grubunun klasik hemodiyalizle yönetimi etik sorunlar yaratabileceği için gerçek anlamda randomize kontrollü çalışma yapmakta oldukça güçtür.

Mehta ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada SRRT uygulanan hastalarda 28 günlük mortalite (%59.5) aralıklı hemodiyaliz tedavisi alanlara göre (%41.5) daha yüksek bulunmuştur^[26]. Çalışma grupları gözden geçirildiğinde SRRT alan grubun "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II" skorunun belirgin olarak yüksek olduğu ve daha fazla karaciğer yetmezlikli hasta olduğu görülmüştür. Multivaryant lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde diyaliz modalitesi mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada SRRT alan gruptaki yüksek mortaliteye rağmen yaşayan hastalarda böbrek fonksiyonlarının düzelmeye oranı daha yüksek bulunmuştur. Bell ve arkadaşlarının İsveç yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları ulusal ölçekteki retrospektif analizinde de SRRT uygulanan hastalarda böbrek fonksiyonlarında iyileşme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır^[2].

Yakın zamanlarda yapılan diğer bir çalışmada da aralıklı hemodiyaliz ile SRRT uygulamaları arasında sağkalım açısından fark görülmemiştir^[27]. Bu çalışmada ileri dönemlerde aralıklı hemodiyaliz grubundaki hastalarda mortalitenin giderek azaldığı görülmüştür. Mortalitedeki açıklanamayan azalma randomizasyon problemi olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Akut böbrek yetmezliği kritik hastalarda oldukça sık görülmekte ve yüksek mortalite ile seyretmektedir. Henüz bu hastaların yönetiminde ideal yöntemin ne olduğu kesinliğe kavuşmamıştır. SRRT uygulamaları etkinlik ve hemodinamik tolerans açısından oldukça avantajlı olmasına rağmen ciddi heparinizasyon gerektirmesi, iş gücü ihtiyacını artırması ve pahalı olması gibi dezavantajlara da sahiptir. Sağkalım açısından uygulanan teknikler arasında bir fark saptanamaması nedeniyle karar verirken hastanın mevcut hemodinamik özellikleri ve kliniğin şartları göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Joannidis M, Metnitz PGH. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2005;21:239-49.
- Bell M, SWING, Granath F, Schön S, Ekblom A, Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007;33:773-80.
- Abdeen O, Mehta RL. Dialysis modalities in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:223-47.
- Palevsky PM. Renal replacement therapy I: Indications and Timing. *Crit Care Clin* 2005;21:347-56.
- Ledebo I. Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. *Artif Organs* 1998;22:20-5.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:684-6.
- Sezgin A, Mercan Ş, Atalay H, Aşlamacı S, Özdemir N. Kalp hastalarında gelişen akut böbrek yetmezliğinde intermitten venöz hemodiafiltrasyon kullanımı. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1999;7:7-10.
- Colussi G, Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: "predilution" vs. "postdilution" reinfusion. *Hemodial Int* 2007;11:76-85.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
- Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int* 1999;56:562-6.
- Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO Journal* 2004;50:76-80.
- Kanji S, Perrault MM, Chant C, Williamson D, Burry L. Evaluating the use of Drotrecogin alfa in adult severe sepsis: A Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:517-23.
- Schetz M. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Cur Opin Anaesthesiology* 2001;14:143-9.
- Tong SD, Hsu LC. Non-thrombogenic hemofiltration system for acute renal failure treatment. *ASAIO J* 1992;38:702-6.
- Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999;27:2224-8.
- Bihorac A, Ross EA. Continuous venovenous hemofiltration with citrate-based replacement fluid: Efficacy, safety, and impact on nutrition. *Am J Kidney Dis* 2005;46:908-19.
- Wendon KA, Harrison PM, Keays R, Gimson AE, Alexander G, Williams R. Arterial-venous pH difference and tissue hypoxia in patients with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 1991;19:1362-4.
- Baldwin I, Bellomo R. Relationship between blood flow, access catheter and circuit failure during CRRT: A practical review. *Contrib Nephrol* 2004;144:203-13.
- Canaud B, Formet C, Raynal N, et al. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in the intensive care unit. *Contrib Nephrol* 2004;144:291-307.
- Rondon-Berrios H, Palevsky PM. Treatment of acute kidney injury: An update on the management of renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:64-70.
- Marshall M, Golper TA, Shaver MJ, Chatoth DK. Sustained low efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. Clinical experience. *Kidney Int* 2001;60:777-85.
- Van de Wetering J, Westendorp RG, Van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: The struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:145-50.
- Sanchez-Izquierdo Riera JA, Perez Vela JL, Lozano Quintano MJ, Alted Lopez E, Ortuno de Solo B,

- Ambross Checa A. Cytokine clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am J Kidney Dis* 1997;30:483-8.
24. Hideki K. On-Line continuous hemodiafiltration in sepsis. *Transfusion and Apheresis Science* 2006;35:265-9.
25. Rabindranath KS, Strippoli GF, Roderick P, Wallaca SA, MacLeod AM, Daly C. Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: Systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:437-47.
26. Mehta RI, McDonald B, Gabbai FB. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154-63.
27. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration versus intermittent hemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre, randomized trial. *Lancet* 2006;368:379-85.