

Renal replasman tedavisi: ne zaman, nasıl, nereye kadar?

Renal replacement therapy: when, how, and how long?

Yalım Dikmen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Renal replasman tedavisi, kritik hasta bakımında gittikçe daha çok önem kazanan bir uygulamadır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda yaşamı desteklemek için kullanılan bu yöntemin uygulaması ile ilgili bazı teknik konular halen tartışmalıdır. Bu yazıda, bu tartışmalı konular ve uygulama ile ilgili ayrıntılar yer almaktadır.

Anahtar sözcükler: Kritik hastalık/televi; böbrek yetersizliği, akut/televi; renal replasman tedavisi/yöntem.

Renal replacement therapy is an important part in the care of critically ill patients. Although patients with renal insufficiency benefit this life support system, some technical issues are still controversial. This review presents current arguments on these controversial issues and application details.

Key words: Critical illness/therapy; kidney failure, acute/therapy; renal replacement therapy/methods.

Yazışma (Correspondence): Dr. Yalım Dikmen. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, 34303 Cerrahpaşa, İstanbul. Tel: 0212 - 414 35 88 e-posta: ydikmen@istanbul.edu.tr

Akut böbrek hasarı kritik hastalarda sık görülen ve ciddi mortalite riski oluşturan bir durumdur. Bu konuda yapılan çokuluslu, çokmerkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde akut böbrek hasarının sıklığı %6 civarında bulunmuştur. Bu grupta renal replasman tedavisi (RRT) uygulama sıklığı ise %5 kadardır; çalışmada hem akut böbrek yetersizliği hem de RRT uygulamasının mortalite artışı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.^[1]

Peter Kramer'in 1977'de, devamlı arterden vene hemofiltrasyonu tanımlamasından^[2] beri RRT uygulamaları gerek teknikler gerekse uygulama seçenekleri açısından çok çeşitlenmiştir. Ancak, bu seçenekler arasındaki farkların net olarak ortaya konamaması ve klinik yararlarının kanıtlanamaması nedeniyle uygulama konusundaki pek çok seçim klinisyenlerin alışkanlıkları ve tercihlerine bağlı olmaktadır.

Bu yazıda akut böbrek hasarı ve işlev bozukluğunda RRT uygulamasının zamanlaması, uygulama şekli ve sonlandırılması ile ilgili bilgiler özetlenmiştir.

Renal replasman tedavisi: Ne zaman?

Günümüz yoğun bakım ünitelerinde RRT endikasyonları, böbrek işlevlerinin bozulması nedeniyle oluşan sıvı yüklenmesi, üremi ve asit-baz dengesi bozuklukları veya çeşitli zehirlerin vücuttan atılı-

mını artırmaktır. Akut böbrek yetersizliği nedeniyle uygulanacak RRT'nin zamanlaması ile ilgili çalışmalarda, genel olarak kan üre nitrojeni veya kreatinin gibi biyokimyasal değerler göz önüne alınmıştır. Aslında bu tip çalışmalar çok eskiye gitmektedir: Kore savaşı sırasında yaralanan askerler üzerinde çalışmalar yapan Teschan ve ark.^[3] akut oligürik hastalarda "profilaktik hemodiyaliz" uygulamasını denemişlerdir. Bu çalışmalar, aradan geçen yıllarda devam etmiş ve hemodiyaliz uygulaması için farklı eşik değerlerin klinik sonuca etkisi araştırılmıştır.^[4] Ancak, bu çalışmalar çelişkili sonuçları ile, zamanlama konusundaki belirsizliğin artmasına katkıda bulunmuşlardır. Bu karmaşada rol oynayan önemli etkenlerden biri de, akut böbrek yetersizliği ile ilgili tanımlar üzerinde görüş birliği olmamasıdır. Bu nedenle, RIFLE olarak kısaltılan tanımlamalar (Tablo 1) gibi özel tanımlar üzerinde uzlaşma sağlanabilirse, uygulamaların karşılaştırılması da daha kolay olacaktır. Nitekim, bu terminoloji ve tanımların yoğun bakımda kullanımı ile ilgili bir çalışma, kritik hastaların %50 kadarının RIFLE ile tanımlanan bozukluklardan birini gösterdiği, bunların yaklaşık %20'sinde RRT uygulanması gerektiğini göstermiştir.^[5] Renal replasman tedavisinin zamanlaması ile ilgili bir derlemede, farklı kay-

Tablo 1. RIFLE ölçütleri

		Glomerül filtrasyon hızı (GFR) ölçütleri	İdrar çıkışı ölçütleri
Risk (R)	Böbrek yetersizliği riski	Kreatinin x 1.5 veya GFR düşüşü >%25	6 saat <0.5 ml/kg/saat
Hasar (I)	Böbrek hasarı	Kreatinin x 2 veya GFR düşüşü >%50	12 saat <0.5 ml/kg/saat
Yetersizlik (F)	Böbrek yetersizliği	Kreatinin x 3 veya GFR düşüşü >%75	24 saat <0.5 ml/kg/saat veya 12 saat anüri
Kayıp (L)	Böbrek işlevlerinin kaybı	Direnci akut böbrek yetersizliği = Böbrek işlevinin >4 hafta kaybı	
ESRD (E)	Son dönem böbrek yetersizliği (diyaliz bağımlılığı)		

naklardan derlenen endikasyonlar, gerçek ve nispi olarak bir tablo halinde sunulmuştur; burada hem biyokimyasal değerler hem de hastaların klinik özelliklerine yer verilmiştir (Tablo 2).^[6]

Renal replasman tedavisinin zamanlaması ile ilgili yayınlar incelendiğinde, RRT'ye başlama zamanı ile mortalite arasındaki ilişkinin çok farklı hasta gruplarında ve farklı yöntemler kullanılarak araştırıldığı görülmektedir. Örneğin, Gettings ve ark.^[7] travma sonrası akut böbrek yetersizliği gelişen hastaları, RRT uygulaması başlangıcındaki kan üre nitrojeni düzeyinin 60 mgr/dl'nin altında veya üstünde olmasına göre, erken ve geç olarak iki gruba ayırmışlardır. Bu çalışmada RRT zamanlamasının yatış süresi, böbrek işlevlerinin geri dönüşü gibi sonuçları etkilemediği; RRT'ye erken başlanan grupta sağkalım oranının, geç başlananlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Demirkılıç ve ark.^[8] çalışmasında ise, kalp cerrahisi sonrası gelişen akut böbrek yetersizliği olgularında erken ve geç RRT uygulaması karşılaştırılmıştır. Geç RRT grubunda serum kreatinin düzeyinin 5 mgr/dl'nin üzerine çıkması uygulama için endikasyon olarak kabul edilir-

ken, erken RRT grubunda 8 saatten uzun süren ve furosemid uygulamasına yanıt vermeyen oligüri, RRT'ye başlamak için yeterli kabul edilmiştir. Bu çalışmada, erken, devamlı, venden vane hemodiyalizasyon uygulaması ile hem yoğun bakım hem de hastane mortalitesinin belirgin düzeyde düştüğü bulunmuştur. Piccinni ve ark.^[9] oligürik sepsis hastalarında yaptığı benzer bir çalışmada da erken RRT uygulamasının mortaliteyi düşürdüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada mortalite, tarihsel kontrol ile karşılaştırılmıştır. Diğer iki çalışma ise randomize, kontrollü çalışmalar değildir ve grupların seçiminde çok farklı ölçütlerin kullanılması gibi ciddi zayıflıkları vardır.^[7,8]

Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda RRT uygulama zamanlaması ile ilgili randomize kontrollü bir çalışmada Bouman ve ark.^[10] üç ayrı grupta, erken yüksek hacimli hemofiltrasyon, erken düşük hacimli hemofiltrasyon ve geç düşük hacimli hemofiltrasyon uygulamalarının klinik sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, erken hemofiltrasyonun yatış süresini, böbrek işlevlerinin geri dönüşünü veya mortaliteyi etkilemediği sonucunda varılmıştır.

Tablo 2. Akut böbrek hasarında renal replasman tedavisi endikasyonları^[6]

Endikasyon	Özellik	Gerçek/Nispi
Metabolik bozukluk	BUN >76 mgr/dl	Nispi
	BUN >100 mgr/dl	Gerçek
	Hiperkalemi >6 mEq/l	Nispi
	Hiperkalemi >6 mEq/l ile EKG anormallikleri	Gerçek
	Sodyum düzeyi değişiklikleri	Nispi
	Hipermagnezemi >8 mEq/l	Nispi
	Hipermagnezemi >8 mEq/l ile anüri ve derin tendon reflekslerinin kaybı	Gerçek
Asidoz	pH >7.15	Nispi
	pH <7.15	Gerçek
	Metformin kullanımına bağlı laktik asidoz	Gerçek
Anüri/oligüri	RIFLE sınıf R	Nispi
	Rifle sınıf I	Nispi
	Rifle sınıf F	Nispi
Sıvı yüklenmesi	Diüretiğe yanıtı	Nispi
	Diüretiğe yanıtızsız	Gerçek

Geçtiğimiz yıllarda, akut böbrek yetersizliğinde RRT uygulaması ile ilgili 23 ülkeden 54 yoğun bakım ünitesinin katılımı ile derlenen verilerden bir veritabanı oluşturulmuş ve farklı klinik sonuçlar ile ilgili çalışmalar yayımlanmaya başlamıştır. Bu çalışmaların birinde, 1238 hastada, farklı şekillerde tanımlanan erken ve geç RRT uygulamasının mortalite, yatış süresi ve RRT süresi üzerine etkileri araştırılmıştır.^[11] Bu hastalarda, erken ve geç uygulama serum üre düzeyi kullanılarak belirlendiğinde, mortalite farkı gözlenmemiştir; ancak, ayırım serum kreatinin düzeyi kullanılarak yapıldığında, erken RRT grubunda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Renal replasman tedavisinin zamanlaması, yoğun bakım yatışından uygulamaya kadar geçen süre kullanılarak ayrıldığında ise, RRT'ye geç (yatıştan 5 gün sonra) başlanan grupta mortalitenin daha yüksek olduğu hesaplanmıştır. Benzer şekilde, yatış süreleri ve RRT uygulama süresi gibi değişkenlerde de farklı sonuçlar gözlenmiştir. Çalışma sonucunda yazarlar, RRT zamanlamasının klinik sonuçları etkileme olasılığının olduğunu, ancak bu etkinin kullanılan tanımlama ile değişebileceğini öne sürmüşlerdir.

Burada bahsedilmesi gereken bir başka çalışma da, Payen ve ark.nın^[12] ağır sepsis hastalarında yaptıkları randomize, kontrollü çalışmadır. Çalışmacılar, sepsis hastalarını organ yetersizliği belirtilerinin başlamasını takiben randomize etmişler ve bir gruba standart tedavi uygularken, diğer gruba erken, devamlı RRT (hemofiltrasyon) uygulamasına başlamışlardır. Çalışmanın ara değerlendirmesinde, hemofiltrasyon grubunda organ yetersizliklerinin daha fazla olduğunun saptanması üzerine çalışma durdurulmuştur.

Görüldüğü gibi, RRT zamanlaması ile ilgili çalışmalardan açık bir sonuç çıkartmak mümkün değildir. Tedaviye başlama kararı, hastanın sıvı dengesi, böbrek yetersizliğinin laboratuvar göstergeleri veya asit-baz dengesi gibi ölçümlere dayanılarak verilmektedir. Ne yazık ki, bunları standardize etmek veya bir öneride bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Tabii ki, yukarıdaki tartışma yalnızca akut böbrek hasarı veya yetersizliği gösteren hastalar için geçerlidir; yoğun bakımda RRT uygulamaları için söz konusu olabilecek, zehirlerin veya enflamasyon yapıcı sitokinlerin uzaklaştırılması gibi başka endikasyonlarda erken uygulama söz konusu olabilir.

Renal replasman tedavisi: Nasıl?

Kritik hastalara uygulanacak RRT, uygulamaya başlama zamanı dışında, başka seçimler yapılmasını da gerektirir.

Uygulama yönteminin seçimi

Uygulamanın aralıklı mı, yoksa devamlı mı yapılacağı ayrı bir bölümde tartışılacağından bu konuya girilmeyecektir. Ancak, klinisyenin vermesi gereken diğer kararlar da vardır. Bunların başında uygulama tekniği gelmektedir.

Renal replasman tedavilerinin tümünde, kanın bir membran ile temas etmesi sağlanarak, içindeki suda çözülmüş maddelerin membranın diğer tarafına atılması sağlanır.

Bu uygulama sırasında kanın membran etrafında dolanımı ya arter basıncından yararlanılarak arterden vene ya da bir pompa yardımı ile venden vene şeklinde olmaktadır. Arterden vene dolanımında, kan akımının ve uygulama etkinliğinin güvenilir oluşu, bu girişimi klinik uygulamadan neredeyse tamamen çıkartmıştır. Günümüzde gerek aralıklı, gerekse de devamlı teknikler, büyük bir santral vene yerleştirilen çift lümenli diyaliz kateteri yolu ile venden vene yapılmaktadır.

Renal replasman tedavisi uygulamasında, kandaki çözülmüş maddelerin uzaklaştırılması sürecinde iki mekanizma rol oynar. Suda çözülmüş maddelerin, su molekülleri ile birlikte hareket ederek membranın dış tarafında doğru kütleli halde yer değiştirmesine konveksiyon denir. Çözülmüş maddelerin atılımında konveksiyon mekanizmasının kullanıldığı tekniklere toplu olarak hemofiltrasyon adı verilir ve bu teknikler ile su ve 20000 Dalton molekül ağırlığına kadar büyüklükteki çözülmüş maddeler kandan uzaklaştırılabilir. Kanın temizlenmesi için kullanılacak ikinci mekanizma difüzyondur. Burada kan, yarıgeçirgen bir membran ile başka bir sıvı (diyalizat) ortamından ayrılır. Böylece, kandaki maddeler, kan ve diyalizat arasında oluşan konsantrasyon farkı ile atılırlar. Bu durumda su molekülleri atılmaz. Difüzyon mekanizmasının kullanıldığı yöntemlerde, diyalizatın hemofiltre içinde, kanın aktığı yönün aksi yönünde akması sağlanarak temas süresi ve madde atılımı artırılır. Bu yöntemler hemodiyaliz yöntemleri olarak adlandırılır. Günümüzde, hem konveksiyon hem de difüzyonun birlikte uygulandığı hemodiyalizasyon teknikleri de kullanılabilir. Renal replasman tedavisi uygulamasında kritik hastalar açısından önemli olan bir başka mekanizma da, bazı maddelerin kullanılan filtre membranına yapışarak (adsorbsiyon) ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Genellikle kullanılan polisülfon veya poliakrilonitril yapısındaki membranların bu yolla tümör nekroz faktörü gibi enflamasyon yapıcı maddeleri uzaklaş-

tırabildiği ileri sürülmektedir.^[13] Ancak, bu mekanizmanın etkinliği ve klinik yararı net olarak ortaya konamamıştır.

Aralıklı hemodiyaliz uygulaması, genellikle 3-5 saatlik seanslar halinde, her gün veya gününaşırı uygulanabilir. Ancak, geçtiğimiz yıllarda, kritik hastalarda aralıklı uygulamanın dezavantajlarını ortadan kaldırmak için, daha uzun süren aralıklı hemodiyaliz uygulamaları tanımlanmıştır. Uzatılmış günlük diyaliz ve filtrasyon (EDDf) veya uzun süreli, düşük etkinlikli diyaliz (SLED) gibi yöntemler nispeten daha yeni uygulamalardır; devamlı venden vene hemofiltrasyon ile karşılaştırıldığında, çözünmüş maddelerin atılımı açısından benzer etkinliğe sahipmiş gibi görünmektedirler.^[14]

Devamlı teknikler ise farklı şekillerde uygulanabilir. Aşağıda bu uygulama şekilleri kısaca özetlenmiştir.

Yavaş devamlı ultrafiltrasyon (SCUF). Devamlı venden vene hemofiltrasyon şeklindedir. Madde atılımı konveksiyon yoluyla ve filtre membranının iki tarafı arasındaki basınç farkı (transmembran basıncı) ile oluşur. Hastanın kaybettiği su ve diğer elektrolitler başka bir damar yolu ile verilen replasman sıvıları ile yerine konur. Fazla sıvı yükü olan ağır konjestif kalp yetersizliği olgularında etkinliği gösterilmiştir.^[15]

Devamlı venden vene hemofiltrasyon (CVVH). Büyük miktarda sıvı atılımı sağlayan filtreler yolu ile ve ultrafiltrat tarafına yerleştirilen bir pompa yardımı ile transmembran basıncı artırılarak, daha yüksek dozda (örneğin, 35 ml/kg/saat) uygulanan hemofiltrasyon tekniğidir. Yüksek dozda uygulandığında, ağır sepsiste enflamasyon yapıcı maddelerin atılımı için yararlı olduğu ileri sürülmüştür.^[16] Hastanın sıvı ve elektrolit gereksinimleri başka bir damar yoluyla veya RRT cihazında bulunan pompalar yoluyla sağlanabilir.

Devamlı venden vene hemodiyaliz (CVVHD). Difüzyon ile madde atılımı mekanizmasının ön plana çıktığı bu yöntemde, bir pompa kanı membranın bir tarafından dolaştırırken, başka bir pompa diyaliz sıvısını kanın hareket yönünün aksi yönünde dolaştırır. Böylece, kan ve diyaliz sıvısı yarıgeçirgen bir membran yoluyla temas eder. Kanda erimiş haldeki maddeler iki ortam arasındaki konsantrasyon farkı ile hareket ederler. Bu şekilde, suda çözünmüş haldeki küçük moleküllü maddelerin atılımı artırılır.

Devamlı venden vene hemodiyafiltrasyon (CVVHDF). Bu yöntem, hem konveksiyon hem de difüzyon yolu ile madde atılımı ilkelerini birleştirir.

Bu teknikte kan ve diyalizat dolanımının yanı sıra hastaya verilecek replasman sıvıları da, kanın filtreye girişinden önce (predilüsyon) veya filtreden çıktıktan sonra (postdilüsyon) RRT sistemine verilir. Bu iki seçenekle ilgili kısa bir tartışmaya aşağıda yer verilmiştir.

Yukarıda sayılan tekniklerin seçimi ile ilgili yol gösterici olabilecek bilgiler oldukça kısıtlıdır. Devamlı renal replasman tedavisi (CRRT) uygulamalarının sorgulandığı dünya çapındaki veritabanında tedavi seçimleri de araştırılmıştır.^[17] Bu veritabanına kaydedilen hastaların büyük bölümüne (%52.8) CVVH uygulandığı görülmektedir. Hastaların %34'üne CVVHDF, %13'üne CVVHD uygulandığı gözlenirken, yalnızca bir hastada devamlı arterden vene hemodiyaliz uygulanmıştır. Veritabanında, bu tekniklerin neden tercih edildiklerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Tercihlerin, ülke veya yoğun bakım üniteleri arasında farklılık gösterdiği görülmektedir.

Aslında, bu tekniklerin etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar çok azdır; bu nedenle, klinikler uygulamalarını daha çok şahsi tercihler doğrultusunda yönlendirmektedirler. Yayımlanan çalışmalar incelendiğinde, CVVH ile CVVHD uygulamasını karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır.^[18] Bu çalışmada araştırmacılar 206 hastayı randomize olarak iki gruba ayırmışlar ve iki uygulamanın mortalite ve böbrek işlevlerinin geri dönüşü üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda CVVHD grubunda mortalitenin belirgin düzeyde düşük olduğu, ancak böbrek işlevlerinin geri dönüşünün teknikten etkilenmediği gözlenmiştir. Araştırmacılar, hemodiyaliz ile düşük molekül ağırlıklı maddelerin atılımının artırılmasının, akut böbrek yetersizliği gelişen kritik hastalarda mortaliteyi azalttığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışma dışında, yapılan çalışmaların hemen tamamında aralıklı veya devamlı renal replasman tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı görülmektedir.

Renal replasman tedavisi dozu

Renal replasman tedavilerinin uygulanması sırasında önemli bir sorun da tedavinin "dozunun" veya "yoğunluğunun" belirlenmesidir. Kronik diyaliz uygulamalarında, çözünmüş madde klirensine dayalı doz ayarlamaları kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri de Kt/V hesaplamasıdır. Bu formülde 'K' belirli bir zamanda kandan temizlenen eriyik madde miktarı, 't' uygulama süresi, 'V' ise klirensi söz konusu olan çözünmüş maddenin dağılım hacmidir. Kronik böbrek yetersizliklerinde, haftada üç kez Kt/V 1.2

olacak şekilde hemodiyaliz uygulamasının yeterli olduğu bildirilmiştir.^[19] Bu hesaplamada en sık kullanılan ürenin üretimi ve vücuttaki dağılım hacmi kritik hastalarda çok değişmiştir; bu nedenle, kritik hastalarda kullanımı sorunludur. Bunun yerine, aralıklı hemodiyaliz uygulamasında doz genellikle günde 4-6 saat ve haftada 3-6 gün olarak belirlenebilir. Devamlı renal replasman tedavilerinde ise doz genellikle ultrafiltrat miktarı ile belirlenir. Bu genel tanımlamalar kullanılarak, farklı dozlarda RRT uygulamasının sağkalım ve böbrek işlevinin geri dönüşü üzerine etkilerini inceleyen az miktarda çalışma vardır.

Schiffel ve ark.^[20] tarafından yapılan bir çalışmada, akut böbrek hasarı olan 160 hasta iki gruba ayrılarak, bir gruba her gün, diğer gruba ise gınaşırı hemodiyaliz uygulamasının sağkalım, böbrek yetersizliğinin süresi ve uygulama ile ilgili komplikasyonlar üzerine etkileri araştırılmıştır. Her gün uygulanan hemodiyaliz ile üre düzeyinin daha iyi kontrol edilebildiğini gözlemleyen araştırmacılar, böbrek işlev bozukluğunun bu grupta daha kısa sürdüğünü ve 28 günlük mortalitenin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ronco ve ark.^[21] çalışmasında ise, yoğun bakımda akut böbrek yetersizliği olan 420 hasta üç gruba ayrılmış ve bu gruplara sırasıyla 25, 35 ve 45 ml/kg/saat dozlarda devamlı venden vene hemofiltrasyon uygulanmıştır. Bu çalışmada 25 ml/kg/saat dozda hemofiltrasyon uygulanan grupta sağkalım %41 bulunurken, diğer iki grupta sağkalımın anlamlı düzeyde yüksek olduğu (ikinci grupta %57, üçüncü grupta %58) gözlenmiştir. Yazarlar, devamlı RRT uygulamasında dozun en az 35 ml/kg/saat olması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmalara karşın, yukarıda sözü edilen Bouman ve ark.^[10] çalışması, farklı dozlarda devamlı RRT uygulamasının mortalite açısından fark oluşturmadığına işaret etmektedir.

Renal replasman tedavisinin dozu konusunda yukarıda sözü edilen ve çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalardan elde edilen verilerin topluca incelenmesinde ise, aralıklı uygulamanın her gün yapılması veya devamlı RRT dozunun en az 35 ml/kg/saat düzeyinde tutulmasının yararlı olacağı şeklinde bir sonuç çıkarılmıştır.^[22]

Çok yakın bir zamanda yayımlanan çokmerkezli bir başka çalışmada, farklı RRT uygulamalarının düşük ve yüksek dozları arasında mortalite ve böbrek işlevlerinin düzelleme süresi açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir.^[23] Kritik hastalarda, RRT'de sonuçlara etki edecek bir dozun varlığının

saptanabilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim olduğu açıktır.

Pre ve postdilüsyon

Günümüzde devamlı RRT uygulamalarında sahip olduğumuz bir başka seçenek de, konveksiyon ile atılan sıvının yerine konması amacıyla kullanılan replasman sıvılarının filtre öncesi (predilüsyon) veya filtre sonrasında (postdilüsyon) devreye verilmesidir. Bu konuda yapılan geniş çaplı bir anket çalışmasında, uygulamaların %58.5'inde predilüsyon, %41.5'inde ise postdilüsyon replasman uygulamasının tercih edildiği görülmektedir.^[17] Teknik olarak bakıldığında, replasman sıvılarının filtre sonrası verilmesi durumunda, filtre içinde eritrosit ve kan proteinlerinin konsantrasyonları yükselecektir; bu durumda, filtre üzerinde pıhtılaşma, membran geçirgenliğinin azalması veya transmembran basıncının belirgin şekilde artması söz konusu olabilir. Bu durumda uygulamanın etkinliği azalabilir veya filtre tümünden kaybedilebilir. Eğer replasman sıvısı predilüsyon şeklinde, filtre öncesinde verilecek olursa, filtreye giren kan seyreltileceğinden, madde atılımı transmembran basıncı çok yükselmeden sağlanabilecektir. Ancak, bu durumda, eriyik maddelerin de seyreltilerek konsantrasyonlarının düşmesi, uygulama etkinliğini azaltacak bir etken olarak görülmektedir.^[24]

Uchino ve ark.^[25] tarafından yapılan bir çalışmada, predilüsyon ve postdilüsyon ile devamlı venden vene hemofiltrasyon uygulaması etkinlik ve filtre ömrü açısından karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, predilüsyon uygulaması ile filtre ömrünün belirgin derecede uzun olduğunu ve etkinlik açısından iki yöntem arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirerek, CVVH sırasında predilüsyonun tercih edilebilecek bir yaklaşım olduğunu ileri sürmüşlerdir. De Pont ve ark.^[26] sekiz hastada yaptıkları randomize bir çalışmada ise, iki uygulamanın vücut dışı dolaşım devresinde trombüs oluşumu açısından farklı olamadığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, postdilüsyon uygulamasında filtre kaybının daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Antikoagülasyon

Devamlı RRT uygulamalarında, filtre ömrünü belirleyen bir başka uygulama da antikoagülasyondur. İdeal antikoagülan, uygun düzeyde tromboz karşısı etkinliğe sahip, kanamaya neden olmayan ve yan etkileri az olan bir madde olmalıdır. Bu özellikler yanı sıra, ucuz olmalı, kısa yarıömürlü olmalı, etkisi geri çevrilebilmeli ve etkinliği kolay bir şekilde izlenebilmelidir.^[27]

Heparin, bu amaçla en sık kullanılan antikoagülandır. Ucuz olması, uygulama ve izleme kolaylığı ve etkisinin protamin ile geri çevrilebilmesi nedeniyle klinik uygulamada çok yaygın kabul görmektedir. Buna karşın, karmaşık farmakokinetik etkileri nedeniyle doz ayarlamasının zor olması, trombositopeniye neden olması (HIT), kanama riski ve antitrombin III düzeyi düştüğünde gelişen heparin direnci bilinen olumsuzlukları arasındadır.

Devamlı RRT sırasında heparin kullanımı ile ilgili ilk çalışmalardan birinde, Van De Wetering ve ark.^[28] filtre ömrünün heparin dozundan çok, aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.^[28] Devamlı arterden vene hemofiltrasyon veya hemodiyafiltrasyon uygulanan 85 hastayı inceleyen araştırmacılar, aPTT'nin her 10 saniye artışının filtrenin pıhtılaşma riskini %25 azalttığını, buna karşın kanama riskini %50 oranında artırdığını ileri sürmüşlerdir. Günümüzde heparin ile antikoagülasyon uygulamasında, heparin genellikle 30 IÜ/kg bolus dozu takiben, devrenin arter tarafından 5-10 IÜ/kg/saat devamlı infüzyon ile kullanılmaktadır ve uygulama hedefi, aPTT düzeyi normalin 1.5-2 katı arası olacak şekilde belirlenmektedir. Ancak, kanama eğilimi olan kritik hastalarda daha düşük aPTT düzeylerinin hedeflenmesi de önerilmiştir.^[29]

Heparinin neden olduğu kanama riskinin önlenmesi için bölgesel heparinizasyon tekniği kullanılabilir. Bu teknikte, devreye filtreden önce verilen heparin infüzyonu, filtreden sonra protamin verilerek etkisizleştirilir. Bu tekniğin olumlu yanı, antikoagülan etkinin vücut dışı dolaşım devresi ile sınırlı kalmasıdır. Genellikle uygulanan yol, her 100 IÜ heparine karşı 1 mgr protamin verilmesidir, ancak bu dozun aPTT ölçümleri ile ayarlanması gerekir. Bu uygulama ile meydana gelen heparin-protamin bileşiği retikuloendotelial sistem tarafından tutulur, parçalanır ve heparin ile protamin tekrar dolaşıma katılır; bu nedenle, uygulama sırasındaki etki beklenenden çok farklı olabilir. Bölgesel uygulama sırasında, hem devre içinde hem de hastadaki aPTT düzeylerinin takibi gerekir. Ayrıca, protamin uygulamasının hipotansiyon, anafilaksi, lökopeni ve trombositopeniye neden olabileceği bilinmelidir.^[27]

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), antikoagülasyon için başka bir seçenek olarak değerlendirilebilirler. Antikoagülan etkilerinin daha güvenilir olması ve HIT olasılığının düşük olması olumlu yanlarıdır. Ancak, protamin ile kısmen geri çevrilebilirler, etkilerini izlemek kolay değildir ve daha pahalıdır. Karşılaştırmalı çalışmalarda ya

sabit ya da anti-Xa etkinliğine göre değişen dozlar kullanılmıştır. Genellikle 15-25 IÜ/kg bolus dozunu takiben 5 IÜ/kg/saat uygulama yeterli görülürken, uzun uygulamalarda anti-Xa etkinliğinin izlenmesi ve dozun, bu değeri 0.25-0.35 Ü/ml düzeyinde tutacak şekilde ayarlanması önerilmektedir.^[27,29] Fraksiyone olmayan heparin ile DMAH'leri karşılaştıran çalışmaların çoğunda, filtre ömrü açısından bir fark saptanmamıştır; ancak, bir çalışmada, dozu anti-Xa düzeyine göre ayarlanan enoksaparin ile daha uzun filtre ömrü sağlandığı ileri sürülmüştür.^[29]

Danaparoid, domuz bağırsağından elde edilen bir heparinoiddir. Bu molekülün de anti-Xa etkinliği yüksektir. Trombositler üzerine etkisi kısıtlıdır, bu nedenle HIT'de kullanımı düşünülebilir. Ancak, heparin/trombosit faktör 4 ile etkileşmesi, böbrek yetersizliğinde etkisinin uzaması, etkisinin geri çevrilememesi olumsuz yönleridir. Devamlı RRT uygulaması için, 750-2500 Ü bolus dozu takiben 1-2 Ü/kg/saat infüzyon uygulanır. Uygulama sırasında anti-Xa etkinliğinin izlenmesi ve düzeyinin 0.25-0.35 IÜ/ml arasında tutulması gerekir.^[27]

Trombin inhibitörleri olan rekombinan hirüdin ve ikinci kuşak argatroban pıhtı oluşumunu engellerler. Özellikle HIT gelişmesi nedeniyle heparin uygulanamayan hastalarda seçenek olarak değerlendirilebilirler. Etkinliklerinin izlenmesi için ecarin pıhtılaşma zamanı ölçülmeli ve düzeyi 80-100 saniye arasında tutulmalıdır.^[27] Bolus veya devamlı infüzyon şeklinde verilebilirler. Kritik hastalarda devamlı heparin infüzyonu ile aralıklı hirüdin uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmalarda, hirüdinin filtre ömrü ve filtrasyon etkinliği açısından heparine benzer sonuçlar verdiği ve kanama riskinin de heparinden biraz daha düşük olduğu gözlenmiştir.^[30,31] Çok yeni bir çalışmada, iki yoğun bakım ünitesinde RRT uygulanan ve akut veya geçirilmiş HIT olan hastalarda agratroban kullanımı denenmiş ve kullanımının etkin ve güvenli olduğu ileri sürülmüştür.^[32]

Prostasiklin (PGI₂), onun sentetik türevi epoprosetrol ve prostaglandin E₁ trombosit agregasyonunu engellerler. Renal replasman tedavisi sırasında heparin ile sinerjik etkiye sahiptirler. Heparin veya DMAH ile birlikte filtre ömrünün uzamasına katkıda buldukları ileri sürülmüştür.^[29]

Son yıllarda gündeme gelen önemli bir seçenek de bölgesel sitrat uygulamasıdır. Sitrat, iyonize kalsiyumu bağlayarak antikoagülan etki gösterir. Pıhtılaşmanın engellenmesi için iyonize kalsiyum konsantrasyonunun 0.35 mmol/l seviyesine düşmesi gerekir.^[29] Kalsiyum sitrat bileşiği küçük bir mo-

lektül olduğundan filtre ile kolay atılır, bu nedenle kanda kalsiyum düzeyleri ciddi şekilde düşebilir. Uygulama sırasında devamlı kalsiyum infüzyonu ve elektrolit düzeylerinin sık kontrolü gerekir. Filtreden atılmayan kalsiyum sitrat bileşikleri ise karaciğer, böbrek ve iskelet kasında metabolize olarak bikarbonata dönüşür. Bu nedenle, asit-baz dengesinin de yakından izlenmesi gerekir. Sitrat uygulamasının en önemli olumlu yanı, sistemik antikoagülasyon etkisinin olmaması ve HIT'ye neden olmamasıdır. Filtre ömrü açısından sitrat uygulamasının heparinden daha etkin ve güvenli olduğunu iddia eden, küçük hasta gruplarını içeren yayınlar,^[33,34] bu konuda yeni çalışmalar yapılması gereksinimini ortaya koymaktadır.

Nafamostat, bir proteaz inhibitörüdür ve doku faktörü-faktör VIIa bileşimini inaktive ederek etki gösterir. Biyolojik yarı ömrü 8 dakikadır ve düşük molekül büyüklüğü nedeniyle filtre ile vücuttan atılabilir.^[29]

Devamlı RRT uygulamalarında klinik tercihlerin araştırıldığı uluslararası bir anket çalışmasında, uygulamaların %43'ünde heparin, %10'unda sitrat, %6'sında nafamostat ve %4.4'ünde DMAH kullanımının tercih edildiği görülmektedir.^[17]

Replasman ve diyaliz sıvıları

Devamlı RRT tedavilerinde, hastanın konveksiyon yoluyla kaybettiği sıvı ve elektrolitlerin yerine konması için kullanılacak replasman sıvılarının önemi büyüktür. Bunun yanında, hemodiyaliz uygulaması sırasında, difüzyon için bir diyaliz solüsyonunun da kullanılması gerekir. Bu iki sıvının seçimi klinikte bazı önemli özellikler taşımaktadır. Bu sıvıların, her şeyden önce "ultra" saf olması ve endotoksin veya başka bakteri ürünleri içermemesi gerekir.^[35] Yoğun bakımlarda, bu tip sıvıların hazırlanmasının zorluğu göz önüne alındığında, ticari olarak hazırlanmış steril çözeltilerin kullanımının tercih edilmesi daha doğru olacaktır. Diyaliz için kullanılacak çözeltilerin içeriği kan kimyasının belirlenmesi açısından çok önemlidir. Bu çözeltiler, fizyolojik miktarlarda (140 mEq/l) sodyum içermelidir. Potasyum içermeyen çözeltilerin kullanılması kan potasyum düzeylerinin belirgin düzeylere düşmesine neden olabileceğinden, bu değer sık izlenmesi gerekir. Günümüzde, seçenekler arasına girmiş olan devamlı RRT çözeltileri arasında 0, 2 ve 4 mEq/l potasyum içeren sıvılar bulunmaktadır. Potasyum yanında, diyaliz ve replasman sıvılarının magnezyum ve fosfat içerikleri de bilinmeli ve bu elektrolitlerin düzeyleri de sık takip edilmelidir.^[36]

Bir zamanlar ülkemizde bu amaçla kullanılabilen tek seçenek olan periton diyaliz sıvıları, yüksek oranda şeker içerdiklerinden, hastaların kan şekeri düzeylerinin kontrolünü çok zorlaştırırlar. Bu sıvılar potasyum içermediklerinden, hipopotasemi gelişmesinin engellenmesi için içlerine potasyum eklenmesi gerekir. Periton diyaliz sıvıları tampon olarak laktat içerirler. Bu olumsuzluklar, periton diyaliz çözeltisi ile, özellikle hemofiltrasyon için hazırlanmış bikarbonat içeren sıvı kullanımının karşılaştırıldığı geriye dönük bir çalışma ile de ortaya konmuştur.^[37] Bu çalışmada, periton diyaliz çözeltisinin daha yüksek kan şekeri düzeylerine neden olduğu ve asidozu düzeltmede daha yetersiz olduğu ileri sürülmüştür.

Devamlı RRT uygulaması sırasında asit-baz dengesinin kontrolü, hastadan sıvılara veya sıvılardan hastaya doğru yer değiştiren bikarbonatın hareketine bağlıdır. Diyaliz ve replasman sıvıları içindeki bikarbonat kaynağı (tampon) bilinmesi gereken önemli bir ayrıntıdır. Damariçi uygulanmak üzere hazırlanmış sıvıların pek çoğunda tampon olarak asetat veya laktat kullanılır. Her iki tampon da çözelti içinde istikrarlı yapıdadırlar ve fizyolojik koşullarda bire bir oranında bikarbonata dönüşebilirler. Ancak, her iki tampon da kritik hastalarda hemodinamik düzensizlik başta olmak üzere olumsuz etkiler yapabilirler. Devamlı RRT uygulaması sırasında bu iki tamponun etkinliklerinin bikarbonat ile karşılaştırıldığı bir çalışma, asetat tamponlu çözeltilerin, asit-baz dengesinin sağlanmasında diğerlerine göre etkisiz kaldığını göstermiştir.^[38]

Diğer yandan, laktatın, bikarbonata dönüşmesi enerji gerektiren bir süreç olduğundan, ATP depolarının azalması ve protein katabolizması önemli bir sorundur. Ayrıca, laktat yükünün fazla olması sonucu metabolize edilememesi ve hiperlaktate mi gelişmesi de mümkündür.^[39] Bu durum, laktat ve bikarbonat içeren çözeltilerin karşılaştırıldığı, ileriye dönük, değişimli bir çalışma ile ortaya konmuştur.^[40] Barenbrock ve ark.^[41] ise, akut böbrek yetersizliği nedeniyle CVVH uygulaması sırasında kullanılan laktat ve bikarbonat tamponlu çözeltilerin, kardiyovasküler değişkenler üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Yazarlar, bu çalışma sonunda, bikarbonat tamponlu çözeltiler ile asit-baz kontrolünün daha etkin bir şekilde yapılabildiğini ve laktat içeren çözeltilerin kullanılmasının hipotansiyon gibi kardiyovasküler olaylara daha fazla neden olduğunu bildirmişlerdir.

Bikarbonat içeren diyaliz ve replasman sıvılarının kullanımı ise tamamen sorunsuz değildir. Bi-

karbonatın, elektrolit çözeltisi içinde kararsız olması ve kalsiyum veya magnezyum ile bileşerek çökelti oluşturma olasılığı nedeniyle, elektrolit çözeltisinden ayrı saklanması ve kullanımdan hemen önce karıştırılması gerekir. Bu amaçla, ticari olarak sunulan hemofiltrasyon sıvıları iki ayrı bölme halinde hazırlanır. Devamlı RRT sırasında bu karışımın hazırlanmasının unutulması hastaya tampon içermeyen elektrolit çözeltisinin veya yalnızca bikarbonatın verilmesine neden olabilir ve her iki durumun da hasta için oldukça tehlikeli olabileceği açıktır. Kalsiyum ve magnezyum karbonat çökeltileri oluşmasının engellenmesi için, bu sıvılardaki kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonları düşüktür. Bu nedenle, gelişebilecek hipokalsemi ve hipomagnezemi açısından bu elektrolitlerin düzeylerinin yakından izlenmesi gerekir.^[39]

Renal replasman tedavisi: Nereye kadar?

Akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda, RRT'nin ne zaman sonlandırılabilirliği ile ilgili çok fazla veri yoktur. Uygulamanın sonlandırılması kararı, hastanın hemodinamik durumu, idrar çıkışı veya sıvı dengesi gibi etkenlere bağlı olarak verilmektedir.

Bu konuda, Wu ve ark.nın^[42] yeni bir çalışmasında, ameliyat sonrası akut böbrek hasarı nedeniyle uygulanan RRT'den ayırma sonrasında, yeniden diyalize başlamaya neden olacak risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, RRT uygulanan 304 hastanın 94'ünde uygulamanın kesilebildiği, ancak bunların 30'unda diyalize yeniden başlanması gerektiği görülmüştür. Yeniden RRT'ye başlanması için önemli etkenler, diyaliz süresinin uzun olması, tedavi sonundaki SOFA skorunun yüksek olması ve oligüri (ilk gün <100 ml/8 saat) olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise, uluslararası BEST Kidney çalışmasının veritabanı kullanılmış ve verileri toplanan hastalardan sağ kalan 529 hasta incelenmiştir.^[43] Bu 529 hastanın 216'sında RRT'nin sonlandırılmasından sonra tekrar RRT uygulaması gerektiği görülmüş ve bu hastalarda tekrarlayan uygulamaya neden olan etkenler ortaya çıkartılmaya çalışılmıştır. Yapılan çokdeğişkenli, lojistik regresyon incelemesinde, tedavinin sonlandırıldığı gün hastanın çıkarıldığı idrar miktarı ile kreatinin düzeylerinin bağımsız etkenler olduğu gözlenmiştir. Renal replasman tedavisinin son günü 400 ml ve üzeri idrar miktarının, tekrar uygulama gereksinimi olmadığını göstermek açısından duyarlık ve özgüllüğü sırasıyla %47 ve %81, pozitif ve negatif öngördürü değerleri de sırasıyla %81 ve %77 olarak hesaplanmıştır. Diüretik

uygulanan hastalarda ise en iyi duyarlık ve özgüllük değerlerine sahip idrar miktarının 2300 ml/gün olduğu bildirilmiştir.

Yukarıdaki açıklamalardan da görüleceği gibi, RRT uygulaması ile ilgili bilgiler kısıtlıdır ve çok sağlam kanıtlar oluşturamamaktadır. Bu nedenle, endikasyonları, uygulamaya başlama zamanı ve şekli, uygulamanın yoğunluğu gibi tercihler kurumların şahsi seçimlerine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu konularda uygulamaya ışık tutacak karşılaştırmalı çalışmalarda gereksinim olduğu açıktır.

Uygulama etkinliği ile ilgili ayrıntılar konusunda daha fazla bilgi oluşuncaya kadar, kritik hastaların RRT endikasyonlarının gelişimi açısından dikkatle izlenmesi ve endikasyonlar ortaya çıktığında uygulamanın fazla geciktirilmeden başlanması uygun olacaktır. Bugünkü veriler RRT uygulama seçenekleri arasında bir ayırım yapmaya yeterli olmadığı için, seçim, klinikte mevcut imkanlar ve uygulamadan beklenen etki göz önüne alınarak (örneğin, sıvı yüklenmesinde hemofiltrasyon, hiperpotasemide hemodiyaliz daha etkindir) yapılmalıdır. Destekleyici çok güçlü kanıtlar olmamakla birlikte, devamlı RRT başlandığında ultrafiltrat miktarını 30-40 ml/kg/saat civarında tutmak yararlı bir uygulama olabilir. Filtre ömrü açısından, predilüzyon ve kontrendikasyon olmadığında aPTT düzeyini normalin 1.5-2 katına çıkartacak şekilde heparin uygulaması gerekli olacaktır. Ülkemizde artık mevcut olan sitrat çözeltileri, heparinin kullanılmayacağı durumlarda önemli bir seçenek oluşturmaktadır. Diyaliz ve replasman sıvıları açısından ülkemizdeki seçenekler artmaktadır, en azından artık periton diyaliz çözeltisi kullanma zorunluluğunun ortadan kalkmış olması sevindiricidir. Bu şekilde, şeker içermeyen ve bikarbonat ile tamponlanmış çözeltilerin kritik hastalarda kullanımı tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
2. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. [Article in German] *Klin Wochenschr* 1977;55:1121-2.
3. Teschan PE, O'Brien FO, Baxter CR. Prophylactic daily hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Forum* 1960;10:362-5.
4. Gibney RT, Bagshaw SM, Kutsogiannis DJ, Johnston

- C. When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? *Blood Purif* 2008;26:473-84.
5. Cartin-Ceba R, Haugen EN, Iscimen R, Trillo-Alvarez C, Juncos L, Gajic O. Evaluation of "Loss" and "End stage renal disease" after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:2087-95.
 6. Gibney N, Hoste E, Burdman EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:876-80.
 7. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999;25:805-13.
 8. Demirkılıç U, Kuralay E, Yenicesu M, Çağlar K, Öz BS, Cingöz F, et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 2004;19:17-20.
 9. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32:80-6.
 10. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. 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, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11.
 11. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009;24: 129-40.
 12. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803-10.
 13. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med* 2004;32:801-5.
 14. Baldwin I, Naka T, Koch B, Fealy N, Bellomo R. A pilot randomised controlled comparison of continuous veno-venous haemofiltration and extended daily dialysis with filtration: effect on small solutes and acid-base balance. *Intensive Care Med* 2007;33:830-5.
 15. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H, Delmas S, Klouche K, Beraud JJ. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 4:51-5.
 16. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, Dan M, Salvatori G, Ricci Z, et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005;9:R294-302.
 17. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. 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* 2007;33:1563-70.
 18. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-7.
 19. Eknoyan G, Levin N. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines: Update 2000. Foreword. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 1):S5-6.
 20. Schifffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
 21. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni 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.
 22. Kellum JA. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute renal failure: does a greater dose improve survival? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:128-9.
 23. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359:7-20.
 24. Colussi G, Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: "predilution" vs. "postdilution" reinfusion. *Hemodial Int* 2007;11:76-85.
 25. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 2003;94:c94-8.
 26. de Pont AC, Bouman CS, Bakhtiari K, Schaap MC, Nieuwland R, Sturk A, et al. Predilution versus post-dilution during continuous venovenous hemofiltration: a comparison of circuit thrombogenesis. *ASAIO J* 2006;52:416-22.
 27. Tolwani AJ, Wille KM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22:141-5.
 28. 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.
 29. Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence

- based? *Intensive Care Med* 2006;32:188-202.
30. Hein OV, von Heymann C, Diehl T, Ziemer S, Ronco C, Morgera S, et al. Intermittent hirudin versus continuous heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Ren Fail* 2004;26:297-303.
 31. Vargas Hein O, von Heymann C, Lipps M, Ziemer S, Ronco C, Neumayer HH, et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2001;27:673-9.
 32. Link A, Girndt M, Selejan S, Mathes A, Böhm M, Rensing H. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009;37:105-10.
 33. Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care* 2005;20:155-61.
 34. Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hein O, Krausch D, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c131-6.
 35. Amato RL. Water treatment for hemodialysis—updated to include the latest AAMI standards for dialysate (RD52: 2004) continuing. *Nephrol Nurs J* 2005;32:151-67.
 36. Kraus MA. Selection of dialysate and replacement fluids and management of electrolyte and acid-base disturbances. *Semin Dial* 2009;22:137-40.
 37. Çelik JB, Topal A, Kartal E, Yosunkaya A. Clinical outcome following the use of inadequate solutions for continuous veno-venous hemodiafiltration. *Ren Fail* 2008;30:959-64.
 38. Heering P, Ivens K, Thümer O, Morgera S, Heintzen M, Passlick-Deetjen J, et al. The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1999;25:1244-51.
 39. Kierdorf HP, Leue C, Arns S. Lactate- or bicarbonate-buffered solutions in continuous extracorporeal renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl* 1999;72:S32-6.
 40. Zimmerman D, Cotman P, Ting R, Karanicolas S, Tobe SW. Continuous veno-venous haemodialysis with a novel bicarbonate dialysis solution: prospective cross-over comparison with a lactate buffered solution. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2387-91.
 41. Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, de la Motte S, Schaefer RM. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int* 2000;58:1751-7.
 42. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YW, Lin YF, Shiao CC, et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008;34:101-8.
 43. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2009;37:2576-82.