

## SEPSİSTE RENAL HEMODİNAMİ VE MEDİYATÖRLER Renal hemodynamics and the mediators in sepsis

Mustafa CANKURTARAN<sup>1</sup>, Ahmet KIYKIM<sup>2</sup>

**Özet:** Sepsis, sıklığı giderek artan ve mortal seyreden klinik acil tablodur. Akut böbrek yetmezliği insidansı sepsiste %19, ağır sepsiste %27 ve septik şokta %51'dir. Sepsiste akut böbrek yetmezliği patogenezinde başlıca; sistemik ve lokal mediyatörler, nötrofil-endothel etkileşimleri, mikrovasküler trombozlar, renal hipoperfüzyon ve hiperfüzyon hasarı suçlanmıştır. Norepinefrin, anjiyotensin II, vazopressin sepsisteki önemli sistemik mediyatörlerdir. Lokal mediyatörler arasında ise başta tümör nekrosis faktör (TNF) olmak üzere, interlökin (IL)-1, adezyon molekülleri, serbest oksijen radikalleri, tromboksan-A2, prostaglandin (PG) E2, PGI2, lökotrienler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, endotelin, nitrik oksit ve adenozin vardır. Sepsis patogenezinde, renal kan akımı ve hemodinami de belirleyici faktörler arasındadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut renal yetmezlik, İnflamasyon mediyatörleri, Renal kan akımı, Sepsis

**Abstract:** Sepsis is a clinical emergency with increasing incidence and mortality. The incidence of acute renal failure are 19% in sepsis, 27 % in severe sepsis, and 51% in septic shock. For the pathogenesis of acute renal failure during sepsis local and systemic mediators, renal hypoperfusion, reperfusion injury, neutrophil-endothel associations, microvascular thromboses are the involved mechanisms. Norepinephrine, Angiotensin II, and vasopressin are the systemic mediators. Local mediators are Tumor necrosis factor alpha, Interleukin-1, Prostaglandin-E2, Prostaglandin I2, Thromboxane-A2, adhesion molecules, leucotrienes, platelet derived growth factor, endothelin, and adenosine. Renal blood flow and renal hemodynamics during sepsis are the leading factors of "septic" clinic features and renal failure. Understanding the pathogenesis of sepsis and renal failure will lead to treatment of septic patients that have renal dysfunction.

**Key Words:** Inflammation mediators, Kidney failure, Renal circulation, Sepsis

Sepsis mortal seyretmesi nedeni ile yoğun bakım ünitelerinde ve acil serviste çok erken dönemde müdahale edilmesi gereken bir klinik tablodur. Akut böbrek yetmezliği (ABY) de bu tabloda morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerden biridir (1). Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SİRS) tablo I'de belirtilen parametrelerden iki veya daha fazlasının birlikte bulunması halinde kullanılan tanımdır. Sistemik inflamatuvar cevap enfeksiyona sekonder geliştiğinde ortaya çıkan klinik tabloya **sepsis** denir. Sepsis ile

birlikte organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon bulguları, hipotansiyon varsa hasta **ağır sepsis** tablosunda kabul edilir. Yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluklarının devam ettiği klinik tablo ise **septik şok** olarak adlandırılır. Akut hastalık tablosu içerisinde bulunan bir hastada hemostaz bir dış müdahale olmaksızın sağlanamıyor ise, hasta **multiorgan disfonksiyonu sendromu (MODS)** tablosunda değerlendirilir (2).

Sepsis ve özellikle septik şok ABY'nin en önemli sebeplerindedir. Son yayınlara göre ABY insidansı sepsiste %19, ağır sepsiste %27 ve septik şokta % 51'dir. Sepsis tablosunda gelişen ABY multiorgan yetmezliğinin bir parçasıdır ve mortalite üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Bildirilen çalışmaların

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA  
İç Hastalıkları. Uzm.Dr.<sup>1</sup>,  
Nefroloji Bilim Dalı. Uzm.Dr. <sup>2</sup>.

Geliş tarihi: 14 Mayıs 2001

çoğu hayvan modelleriyle yapıldığından ve çelişkili sonuçlar içerdiğinden sepsis patogenezinde bir netlik sağlanamamıştır (3).

Sepsiste böbrek fonksiyon bozukluğu belirti ve bulguları oligüri, poliüri, proteinüri, azotemi, özgül olmayan üriner kastlar şeklindedir. Bu hastalarda sıklıkla akut tübüler nekroz; nadiren kompleks vakalarda kortikal nekroz, glomerülonefrit veya interstisyel nefrit tablosu kliniğe hakimdir. Sepsis ve birlikte görülen akut böbrek yetmezliğinin anlaşılması için sepsiste kan akımı, renal hemodinamikler, sistemik ve lokal mediyatörler ve bunların kliniğe etkileri bilinmelidir.

### **Sepsiste ve Septik Şokta renal Hemodinamik Değişiklikler**

Ciddi bir enfeksiyona karşı organizmanın yanıtı endojen mediyatörlerin aracılığı ile oluşmaktadır. Bu mediyatörlerin başlıcaları sitokinler, plazminojen aktivatör faktör (PAF), eikozanooidler, serbest oksijen radikalleri, vazoaktif moleküller kompleman sistemi, koagülasyon ve fibrinolitik sistemidir. Sepsis kliniğinden ve hemodinamik değişikliklerden; özellikle vazodilatasyon, hiperdinamik dolaşım ve mikrovasküler komplikasyonlarda bu mediyatörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Sepsiste akut renal yetmezlik gelişimi ile ilgili teoriler tablo II'de gösterilmiştir. Sepsise çoğu zaman eşlik ettiğini gördüğümüz renal hipoperfüzyonun renal iskemik hasar yaratarak sepsis ve ABY birlikteliğine katkıda bulunduğu uzun süreden beri kabul gören kavramlardan biridir (4). Sepsiste aynen travmada olduğu gibi sıklıkla sıvı açığı olduğu gösterilmiştir (5). Bu açık yerine bulunduğu kardiyak debi artar periferik vasküler direnç düşer (6). Böylece kan volümü artar, ekstraselüler sıvı genişler. Bu duruma **hiperdinamik tablo** denir. Sepsisteki renal kan akımı değişiklikleri hem deneysel çalışmalarda hem de sepsis hastalarında yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir (7). Deneysel çalışmaların birçoğunda hemodinami normal olsa bile Glomerüler Filtrasyon Hızı(GFR) ve renal kan akımında belirgin olmamakla beraber azalma saptanmıştır. Renal dolaşımın sepsisteki sistemik

vazodilatasyondan etkilenmediği, kardiyak output artsa da selektif renal vazokonstriksiyona bağlı renal kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir (8). Bununla birlikte bazı çalışmalarda, septik tabloda renal kan akımında azalma olmaksızın ABY tablosu geliştiği görülmüştür (9). Sepsiste renal kan akımına ait çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi **renal kan akımı cevabında değişkenlik** kavramını ortaya çıkarmıştır. Bu durumun renal kan akımı ölçüm metodlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Renal kan akımının belirlenmesinde, sıklıkla kullanılan PAH atılımının sepsiste ve gönüllü pirojen madde alan insanlarda ciddi olarak azaldığının gösterilmesinin yanıltıcı olabileceği öne sürülmüştür (10). Azalmış efektif böbrek plazma akımı ve artmış gerçek renal plazma akımı fizyolojik ya da anatomik şartların varlığını düşündürmüştür. Theta ve arkadaşları (8) kortikal ve jukstamedüller vasküler şantlar hipotezini ortaya atmışlardır. Ayrıca renal kan akımı değişikliklerinden arter ve ven arasındaki kapalı bileşmelerin açılmasının da sorumlu olduğu iddia edilmiştir.

Endotoksinin yüzeysel nefronlarda glomerüler plazma akımı ve filtrasyon fraksiyonunu azalttığı, genel olarak böbrek arteriolar direncini arttırdığı bilinmektedir (11). Esas olarak afferent arteriolar direncin etkilendiği, efferent arteriolar direncin aynı kaldığı, glomerüler hidrostatik direncin arttığı gösterilmiştir. Öte yandan hiperdinamik sepsis modelinde preglomerüler vazokonstriksiyon olduğu ve efferent arteriolde değişiklik olmadığı görülmüştür.

Sepsis hastasında önemli bir sıvı kaybı sebebi de **sepsis poliürisidir** (12). Sepsis poliürisi, poliürik renal yetmezlik döneminden ayırdedilmelidir. Sepsis poliürisinin açıklanmasında dört ayrı mekanizma öne sürülmüştür: 1-Tübüllerde onkotik basıncın azalmasına bağlı tübüllerden dışarıya tuz ve su akımı (13), 2-Laktik asidoz ve sepsise bağlı şu ana kadar tanımlanamamış yan ürünlerden kaynaklanan artmış ozmotik aktivite ve ozmotik diürez (14), 3- Poliürik sepsis hastalarında ADH dönem dönem tedavi amacı ile kullanılmıştır. Bu da bir diyabet insipit modeli ile açıklanmaya

çalışılmıştır (15), 4-Aldosteron reseptör blokajının da poliüriyi etkilemesi belirleyicidir (16).

Hastaların aldığı ve çıkardığı sıvıların miktarı yakından izlenmelidir (17). Bu hastalarda poliüri ve solunum yetmezliği sıklıkla birlikte seyrettiğinden santral venöz basınç takibi mutlaka yapılmalıdır. Bu tür durumlarda sıvı desteği verebilmek için mekanik ventilatör desteği de sıklıkla gerekmektedir. Sepsis poliürisinden sonraki oligürik dönem çoğunlukla mortal seyredir. İdrar sodyum konsantrasyonu da sıvı replasmanının temel izlem kriterlerinden biridir

#### **Sistemik mediyatörler**

Sistemik dolaşımdaki norepinefrin, anjiyotensin II ve vazopressin düzeyleri sepsiste yükselir. Anjiyotensin II postglomerüler vazokonstriksiyon, filtrasyon fraksiyonunda artış, mezangial hücre kontraksiyonu, sempatik sistem aktivasyonu ve intrarenal vazodilatör prostoglandinlerde artış gibi etkilerle patogeneze katkıda bulunur.

#### **Lokal mediyatörler**

**1-Sitokinler (TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-13, MCP-1)** Glomerül endotel ve mezangial hücrelerde PAF, endotelin1, adenozin gibi vazokonstriktör ve nitrik oksid (NO), PGE2 gibi vazodilatör maddelerin sentezlerini artırırlar. Sepsiste hayvan modellerinde önemli renal hasar yaptıkları ve TNF-a'nın direk olarak endotel mezangial hücre hasarı yaptığı gösterilmiştir (18). Sitokinler, glomerül kapillerlerinde nötrofil agregasyonu ve toksik madde salınımını artırırlar. Mezangial ve endotel hücrelerinde doku faktörünü etkileyerek damar içi ve glomerüler fibrin birikimi ile mezangial hücrelerden reaktif oksijen metabolitleri açığa çıkmasına sebep olurlar. Ayrıca renal plazminogen aktivatör inhibitörü salgılatarak fibrinolizi engellerler. Bu etkilerin lokal TNF, IL-1 ya da sistemik TNF, IL-1'den hangisine bağlı olduğu netlik kazanmamıştır. Septik hayvan modellerinde immünohistokimyasal tekniklerle glomerüler endotel hücrelerde IL-1 ekspresyonu ve bu glomerüllerde nötrofil sayısında artış gösterilmiştir. Deneysel endotoksemide birçok renal yapıda granülosit artışı belirlenmiştir. Bu granülositlerden açığa çıkan

proteazlar, oksijen serbest radikalleri ve vazoaaktif maddeler bölgesel renal iskemi ve renal hasar gelişiminde önemli faktörlerdir (19).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda anti-TNF-monoklonal antikor infüzyonları ile TNF-a, IL-6, IL-8 konsantrasyonlarının azaldığı, kompleman aktivasyonunda değişiklik olmadığı gösterilmiştir (20). Bu antikorların klinik etkilerinin daha çok araştırılması gerekliliği ortadadır.

#### **Adezyon molekülleri**

Adezyon moleküllerinin sepsiste sitokinler, kompleman sistemi ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi maddelerin etkisi ile kalitatif ve kantitatif olarak yeniden düzenlendiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Ayrıca iskemi-reperfüzyon modelinde oluşan oksijen metabolitlerinin de adezyon moleküllerini artırdığı saptanmıştır. Adezyon moleküllerine karşı monoklonal antikorların deneysel modellerde ABY oluşumunu önlemede koruyucu olduğu gözlenmiştir (21).

#### **3-Serbest oksijen radikalleri**

Endojen renal vazodilatör prostoglandinlerin sentezinde ve nitrik oksitin ortamdan uzaklaştırılmasında rol oynayarak renal vazokonstriksiyona neden olurlar. Renal iskemi ve reperfüzyon sonrası gelişen vazokonstriksiyonda deneysel modellerde süperoksit dismutazın etkili olduğu gösterilmiştir (8, 22).

#### **4- TXA<sub>2</sub>**

Endotoksin, anjiyotensin II, vazopressin IL-1, PAF ve serbest oksijen radikalleri potent olarak TxA<sub>2</sub>'nin mezangial ve tübüler hücrelerde sentezini artırırlar. Hayvan çalışmalarında TxA<sub>2</sub> infüzyonu renal kan akımını azalttığı, afferent arteriol vazokonstriksiyonu yaptığı, filtrasyon fraksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Trombosit aktivasyonunu artırmasından dolayı sepsiste görülen trombosit agregasyonu ve trombozlardan sorumludur. Sepsis ve ABY ilişkisinde renal parankimden açığa çıkan TxA<sub>2</sub>'nin sistemik dolaşımdaki göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (23). Hayvan ABY

modellerinde TxA2 antagonistleri ile elde edilen sonuçlar başarılı olmamıştır (19, 23).

#### **5- PGF<sub>2a</sub> benzeri maddeler:**

Serbest oksijen radikalleri üzerinden selektif renal vazokonstriksiyon yaparlar ve sepsiste renal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunurlar (19).

#### **6-PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>:**

Endotoksin bu vazodilatör maddelerin renal kortikal üretimini de artırarak iç korteks ve medullaya kan akımı artmasına neden olur. Hiperdinamik sepsis modelinde korteks-medulla kan akımının düzenlenmesinde koruyucu etkileri gösterilmiştir (8, 24).

#### **7-Lökotrienler**

Potent vazokonstriktör olan lökotrienlerin efferent arteriolde vazokonstriksiyon, glomerüler filtrasyon hızında azalma, renal kan akımında azalma ve mezangial hücre kontraksiyonu etkileri saptanmıştır (19, 25). Deneysel çalışmalarda lökotrien antagonistlerinin böbrekte iskemik hasarı azalttığı bildirilmiştir (8, 25).

#### **8-Trombosit aktive edici faktör (PAF)**

Birçok hücre tarafından üretilen PAF salınımı endotoksin tarafından uyarılır. Temelde vazokonstriktör bir maddedir. Kemotaksis, nötrofil aktivasyonu ve intravasküler koagülasyona katılır. PAF inhibitörlerinin hayvan modellerinde renal fonksiyonlarda düzelme sağladığı görülmüştür (8,26).

#### **9-Endotelin-1**

Böbrekte birçok hücre tarafından üretilen endotelinin salınımı; TNF, endotoksin, vazopressin, anjiyotensin II tarafından uyarılır (27). Renal arterioller endotelin-1'in vazokonstriktör etkisine duyarlıdır. Hem afferent hem de efferent arteriolde siddetli vazokonstriksiyona yol açar. Renal kan akımını ve filtrasyon fraksiyonunu azaltır. PAF'ın mezangial üretimini ve TxA<sub>2</sub>'nin endotelden salınımını artırır. Reaktif bir şekilde PGE<sub>2</sub>, NO, PGI<sub>2</sub> seviyelerinde de artışa sebep olur. Anti-endotelin-1 monoklonal antikorlar endotoksine bağlı GFR azalmasını kısmen bloke eder (19, 27).

Endotelin-1'in sepsiste endokrin etkilerinin yanısıra parakrin etkileri olduğu da düşünülmektedir.

#### **10-Nitrik oksit (NO):**

Uyarılabilir NO-sentaz (iNOS) ile NO aşırı üretiminin sepsisteki sistemik vazodilatasyondan sorumlu major mekanizma olduğu düşünülmektedir (28). Endotelde, vasküler kas hücresinde, makrofajda, mezangial hücrede iNOS aktivitesi saptanmıştır. iNOS; endotoksin, TNF, IL-1 ile uyarılır. Ayrıca aktive nötrofillerin kendileri de bir NO kaynağıdır (19, 28). Lokal NO üretimi renal kan akımı düzenlenmesinde önemli bir medyatördür. Preglomerüler vasküler direnci, efferent arteriol tonusu ve mikrovasküler akımı düzenler. Nötrofil-endotel hücre ilişkilerini bloke eder ve böylece trombosit agregasyonunu ve oksidan salınımını engeller. Hayvan modellerinde NO inhibisyonunun; proteinüride artış, GFR azalması ve glomerüler tromboza sebep olduğu gösterilmiştir (28).

#### **11-Adenozin**

İskemide endotel ve mezangial hücre hasarı sırasında yüksek enerjili fosfatların yıkımı ile ortaya çıkar ve kuvvetli bir vazokonstriktördür. Reaktif oksijen metabolitlerini bloke eder. TNF'nin mezangial hücrede adenozin salınımını artırdığı gösterilmiştir. Kısıtlı sayıda yapılan deneysel çalışmada, uygulanan adenozin reseptör antagonistleri ile elde edilen sonuçlar başarılı olmamıştır (8,28).

#### **12-Lazaroid, Pentoksifilin**

Sepsiste renovasküler dirençte araşidonik asit metabolizmasından kaynaklanan bir artış vardır. Pentoksifilin ve U74389G (antioksidan özellikli bir madde) gibi maddeler araşidonikasit metabolizmasını düzenleyerek sepsiste koruyucu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (1929).

#### **14- MCP-1**

Sepsiste dokulardaki sitokin üretiminin düzenlenmesinde endojen monosit kemoatretan proteininin de organizmayı koruyucu yeri vardır (8, 30).

### 15-Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP)

Sepsiste protektif ve sağkalımı artırıcı etkileri vardır. Mast hücre reaktivitesini önleyerek septik şokta tedavi amaçlı kullanılabileceği düşünülmektedir (8,31).

### 16-IL-13

İmmünohistokimyasal olarak karaciğer Küpfer hücreleri, akciğer alveolar makrofajlar, böbrek tübüllerindeki epitel hücrelerinin IL-13 reseptörü taşıdığı gösterilmiştir. Sepsisteki sitokinlerin

salınımını ve üretimini azaltarak koruyucu rol oynadığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (4). Sepsiste akut böbrek yetmezliği patogenezi konusunda yapılan çalışmaların sayısı arttıkça kan akımı değişikliklerine, renal hemodinamiye ve mediyatörlere ait bilgilerimiz daha netlik kazanacaktır. Sepsiste ortaya çıkan hemodinamik yanıt yanısıra kompleks ve dinamik hücresel yanıt ile hücreler arası etkileşim özelliklerinin belirlenmesi patogeneze ışık tutacak girişimlerdir. Patofizyolojinin aydınlanmasının klinik yansması ise tedavide mediyatörlere yönelik yeni uygulamaların güncellik kazanmasıdır Ayrıca, mortalite sıklığı oldukça yüksek olan bir sorunun

**Tablo I.** Sistemik inflamatuvar respons sendromu(SİRS)

---

-	Vücut ısısının 38 derecenin üzerinde veya 36 derecenin altında olması
-	Kalp hızının dakikada 90'ın üzerinde olması,
-	Solunum hızının dakikada 20'nin üzerinde veya arteryel karbondioksit değerinin 32mmHg'nin altında olması,
-	Beyazküre sayısının milimetre küpte 12000'in üzerinde veya 4000'in altında olması veya periferik yaymada %10'un üzerinde genç hücre olması

---

**Tablo II.** Sepsiste akut renal yetmezlik patogenezinde teoriler

---

1-Renal hipoperfüzyon,
2-Reperfüzyon hasarı,
3-Nötrofil endotel etkileşimleri,
4-Mikrovasküler trombozlar
5-Lokal ve sistemik mediyatörler ile endotel hasarı

---

daha iyi ortaya konması ve tedavi olanaklarının geliştirilmesi sağlanacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Wardle En. Acute renal failure and multiorgan failure. *Nephron* 66: 380-385, 1994.
2. Bellamo R, Hallemeesch M, Cobben D et al. Tumor necrosis factor clearances during venovenous hemodiafiltration in the critically ill patients. *Trans Am Soc Artif Organ* 37: M322-M323, 1991.
3. Goldfarb S. Proinflammatory cytokines and sepsis. *J Am Soc Nephrol* 5: 228-232, 1994.
4. Hoffman J, Hartl W. Hemofiltration in human sepsis: Evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int* 48: 1563-1570, 1995.
5. Heering P, Morgera S, Schmitz G, et al. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 20: 288-296, 1997.
6. Rogiers P. Hemofiltration treatments for sepsis: is it time for controlled studies? *Kidney Int* 56; (Suppl 72) : S99-103, 1999.
7. De Vriese A, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 846-853, 1999.
8. Thijs A, Thijs L. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int* 53 (Suppl 66), S34-S37: 1998.
9. Groeneveld ABJ. Pathogenesis of acute renal failure during sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 9; 47-51, 1994
10. Rangel A, Frausto M, Lonnemann G, et al. The natural history of SIRS. *JAMA* 273:117-123, 1993 Weber A Schweitzeger et al : The course of systemic and renal prostanooids concentrations and renal function in bovine hyperdynamic sepsis *Clin Sciences* 86: 599-610, 1994.
11. Spain DA, Wilson M, Garrison N, et al. Nitric oxide synthase inhibitors exacerbates sepsis induced renal hypoperfusion. *Surgery* 116:322-331, 1994.
12. Heemskerk AEJ, Huisman E, Van Lambalgen A, et al. Renal function and oxygen consumption during bacteremia and endotoxemia in rats. *Nephrol and Dialysis Trans.* 12:1586-1594, 1997.
13. Heinzmann. Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 384-399.
14. Meisser A, Wang J, Dunn M et al. TNF alpha and lipopolysaccharides induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 55: 22-37.
15. Mariona F, Laszik Z, Nadosy T et al. Production of PAF in patients with sepsis associated acute renal failure *Nephrol Dia Trans* 1999; 14: 1150-1157.
16. Kohan D. Role of endothelin and tumor necrosis factor in the renal response to sepsis. *Nephrol and Dialysis Trans* 1994; 9:73-77.
17. Jack A, Skoultz K, Rady A, et al. Tumor necrosis factor and cytokines in sepsis. *Clin Infect Dis* 1998; 657-662.
18. Shmuel H, Pitlik S, Drucker M, et al. Prediction of mortality in patients with bacteremia: the importance of preexisting renal insufficiency renal. *Failure* 2000; 22: 99-108.
19. Klahr S: Role of Arachidonic acid metabolites in acute renal failure and sepsis. *Nephrol and Dialysis Trans* 1999; 8:64-68.
20. Shieh P, Zhou M, Ornan Da et al. Upregulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide occurs later than the onset of the hyperdynamic response during sepsis *Shock* 2000; 13: 325-329.
21. Filep JG. Role for endogenous endothelin in the regulation of plasma volume and albumin during endotoxic shock in conscious rats. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 975-83.
22. Raza A. AntiTNF alpha therapies in rheumatoid arthritis, Chron's disease, sepsis and myelodysplastic syndromes. *Microsc Res Tech* 2000; 50: 229-235.
23. Bengston A, Redl H, Schlag G, Hogasen K, et al. AntiTNF treatment of baboons with sepsis reduces TNF-alpha, Il-6, Il-8, but not the degree of complement activation. *Scand J Immunology* 1998; 48: 509-514.
24. Clark MA, Plank LD, Connally Abet et al. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in

- patients with severe sepsis. *Crit care Med* 1998; 26:1650-1659.
25. Ranco C, Brendolan A, Dan M, et al. Adsorption in sepsis. *Kidney Int* 2000; 58 Supply 76: s148-55.
26. Hallemeesch MM. Renal aminoacid metabolism during endotoxemia in the rat. *J Surg Res* 2000; 92:193-200.
27. Tschaikowsky K, Sagner S, Lehnert N, et al. Endothelin in septic patients: Effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 1998; 28:1854-1860.
28. Day NP, Phu NH, Mai N et al. Effects of dopamine and epinephrine infusions on renal hemodynamics in severe sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1353-1362.
29. Kryztopic RJ, Matheson PJ, Spain Da, et al. Lazaroid and Pentoxifyline suppress sepsis induced increases in renal vascular resistance via altered arachidonic acid metabolism. *J Surg Res* 2000; 93: 75-81.
30. Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, et al. Endogenous MCP-1 influences systemic cytokine balance in a murine model of acute septic peritonitis. *Experimental Mol Pathol* 2000; 68:77-84.
31. Bowner CJ. Vasoactive Intestinal polypeptide inhibits degranulation and changes granular. *Peptides* 2000; 21: 81-89.