

Kritik Çocuk Hastalarda Sürekli Renal Replasman Tedavisi

Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Pediatric Patients

Gürkan Atay¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: G.A. 0000-0002-0317-5872

Atf/Citation: Atay G. Kritik çocuk hastalarda sürekli renal replasman tedavisi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2022;22(1):38-41.
<https://doi.org/10.26650/jchild.2022.1017478>

Öz

Amaç: Çocuk yoğun bakım ünitelerinde sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), şiddetli akut böbrek hasarının tedavisi ve/veya sıvı dengesi, asit-baz ve metabolik düzensizlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedavinin uygulamasında; kateter seçiminden, kullanılan antikoagülasyon yöntemine kadar çeşitli teknik zorluklarla karşılaşmakta ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, SRRT endikasyonları ve komplikasyonlarını değerlendirmek, kullanılan iki farklı antikoagülasyon yöntemini karşılaştırarak deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, bir üniversite hastanesinin 3.basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) Ekim 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasında Sürekli Renal Replasman Tedavisi uygulanan hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 120 ay (2-204) ve 16'sı kızdı (%47,1). Sürekli renal replasman tedavisi uygulanan 22 (%64,7) hastada bölgesel sitrat antikoagülasyonu, 12 (%35,3) hastada ise heparin antikoagülasyonu kullanıldı. SRRT endikasyonları sırasıyla, akut böbrek yetmezliği (11, %32,4), sıvı yüklenmesi (9, %26,5), metabolik asidoz /elektrolit bozukluğu (7, %20,6), tümör yıkım sendromu (5, %14,7), hiperamonyemi (1, %2,9), intoksikasyon (1, %2,9) idi. Sitrat kullanılan grupta filtre tipinden bağımsız devre ömrü ortalama 50,1±22 saat iken heparin grubunda bu süre ortalama 28,5±16,6 saat olarak bulundu (p=0,01). Serum kalsiyum düzeyi sitrat grubunda heparin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p=0,005).

Sonuç: Bölgesel sitrat antikoagülasyon kullanımı filtre ömrünü uzatmaktadır. Bu durumun karşılaşılabilecek teknik problemleri ve iş yükünü azalttığını, maliyete belirgin katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Renal Replasman, çocuk, sitrat

ABSTRACT

Objective: Continuous renal replacement therapy (CRRT) in pediatric intensive care units is frequently used for the treatment of severe acute kidney injury and/or fluid balance, acid-base and metabolic disorders. There are various techniques and difficulties and complications in the application of this treatment, from the choice of catheter to the anticoagulation used. In this study, we reported CRRT indications, complications, and our experience with two different anticoagulants.

Materials and Methods: In this study, the data of patients who had undergone Continuous Renal Replacement Therapy in the pediatric intensive care unit (PICU) of a tertiary university hospital between October 2020 and September 2021 was studied

Results: The median age of the patients was 120 months (2-204) and 16 (47.1%) were girls. Regional citrate anticoagulation was used as the anticoagulant in 22 (64.7%) patients and heparin was used in 12 (35.3%) patients who had undergone continuous renal replacement therapy. Indications for CRRT were, respectively, acute renal failure (32.4%, n=11), fluid overload (26.5%, n=9), metabolic acidosis-electrolyte disorder (20.6% n=7), tumor lysis syndrome (14.7%, n=5), hyperammonemia (2.9%, n=1), and intoxication (2.9%, n=1). In the citrate group, the mean cycle time was found to be 50.1±22 hours, regardless of the hemofilter type, while it was 28.5±16.6 hours in the heparin group. The mean cycle life was found to be significantly higher in the citrate group (p=0.01). The increase in calcium value was found to be significantly higher in the citrate group (p=0.005)

Conclusion: We think that the use of regional citrate anticoagulation prolongs the life of the hemofilter and may be important because it can reduce the occurrence of both complications and side effects when these critically ill patients need CRRT for a long time.

Keywords: Renal Replacement, pediatric, citrate

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Gürkan Atay E-mail: drgurkanatay@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 03.11.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 11.03.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 11.03.2022 • **Kabul/Accepted:** 22.03.2022 • **Online Yayın/Published Online:** 23.03.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Pediyatrik hastalarda renal replasman tedavileri (RRT) son yıllarda hızla gelişmiştir. Aralıklı hemodiyaliz (AHD) uygulamasının, kardiyovasküler instabilite, solunum problemleri, kalıcı kateterle ilgili sorunlara yolaçabilmesi, periton diyalizinin ise yavaş ve düşük ultrafiltrasyon verimliliğine sahip olması nedeniyle özellikle kritik hastalarda Sürekli renal replasman tedavileri (SRRT) en sık kullanılan yöntemler haline gelmiştir. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde RRT kullanımı, şiddetli akut böbrek hasarının (ABH) tedavisi, sıvı dengesi, asit-baz ve metabolik düzensizlikte sıklıkla kullanılmaktadır (1, 2).

Kritik hastalarda sık görülen ABH, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, çocuk yoğun bakım ünitelerinde ABH insidansının arttığını desteklemektedir. Şiddetli ABH olan çocuklar için SRRT hayat kurtaran destekleyici tedavi yöntemidir (3). Ancak bu tedavinin uygulanmasında, kateter seçiminden kullanılan antikoagülasyon yöntemine kadar çeşitli teknik zorluklar ve komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. En sık karşılaşılan komplikasyon ekstrakorporeal devrenin tıkanmasıdır ve antikoagülasyon bu komplikasyonu önlemek amacıyla kullanılır. Heparin bu amaçla çok sık kullanılmaktadır, ucuzdur ve kullanımıyla ilgili pekçok deneyim vardır. Bununla birlikte, heparin tedavisi artan kanama riski ile ilişkilidir. Son yıllarda kullanılan bölgesel sitrat antikoagülasyon uygulaması alternatif tedavi yöntemidir (4).

Bu çalışmada, SRRT endikasyonları ve komplikasyonlarını değerlendirmeye, kullanılan iki farklı antikoagülasyon yöntemini karşılaştırarak deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, bir üniversite hastanesinin 3.basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) Ekim 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasında SRRT uygulanan hastaların verileri geriye dönük değerlendirildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, yatış tanıları, mortalite risk skorları, SRRT endikasyonları, antikoagülasyon tedavi yöntemleri, komplikasyonları ve prognozu kaydedildi. Bir ay ile 18 yaş arası çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. 24 saatten kısa süre yoğun bakım ünitesinde yatan ya da aralıklı renal replasman tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. ABH, sıvı yüklenmesi, metabolik asidoz, intoksikasyonlar, tümör lizis sendromu ve hiperamonyemi SRRT endikasyonları olarak tanımlandı.

Toplam sıvı alımının kayıp sıvıya oranının %10'dan fazla olması sıvı yüklenmesi olarak tanımlandı. İşlem sırasında Multifiltrate system® (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Almanya) kullanıldı. Terapi, sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) ve sürekli veno-venöz hemodiyaliz (CVVHD) modaliteleri ile yapıldı. Hastanın vücut ağırlığına uygun geçici çift lümenli hemodiyaliz kateteri takıldı. Tüm hastalara antikoagülasyon başlandı. Biyokimya, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum ve saatlik idrar çıkışı, tam kan değerleri kaydedildi. Diğer destekleyici tedavi yöntemlerinden Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), terapötik

plazma değişimi, invaziv ventilasyon ihtiyacı kaydedildi, karşılaşılan komplikasyonlar ve tedavi yanıtı değerlendirildi. Antikoagülasyon olarak heparin ya da standart b sitrat solüsyonu (%4 trisodyum sitrat-136mmol/L) tercih edildi. Sitrat uygulanan hastalara kalsiyum glukonat (10'luk) infüzyonu uygulandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel çözümleme, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) 21 paket programı ile yapıldı. Normallik Shapiro-Wilk testleri ve histogram grafikleri ile değerlendirildi. Veriler ortanca, minimum, maksimum, sıklık ve yüzde olarak belirtildi. Gruplar arasındaki kategorik değişkenler, beklenen hücre boyutu <5 olduğunda χ^2 testi veya Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılan sürekli değişkenler student t testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Kurul ve Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır. Bu retrospektif bir vaka kontrol çalışması olduğu için bilgilendirilmiş onamdan feragat edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 120 ay (2-204) ve 16'sı

Tablo 1: Hastaların özellikleri

Toplam hasta sayısı	34
Yaş, ay, medyan (interval)	120 (2-204)
Cinsiyet, kız, n (%)	16 (%47,1)
Kilo, kilogram, medyan (interval)	30 (3-70)
ÇYBÜ yatış gün sayısı, medyan (interval)	16 (1-52)
ÇYBÜ başvurusundaki PRISM skoru	16 (8-29)
MV uygulanan hasta sayısı, n (%)	27 (%79,4)
TPD uygulanan hasta sayısı, n (%)	14 (%41,2)
ECMO uygulanan hasta sayısı, n (%)	3 (%8,8)
Mortalite, n (%)	13 (%38,2)
SRRT antikoagülasyon seçimi	Sitrat, n (%)
	Heparin, n (%)
HD kateteri yerleşim yeri seçimi	İnternal juguler ven
	Femoral ven
	Subklavian ven
SRRT Endikasyonları	
▪ akut böbrek yetmezliği	11 (32,4)
▪ sıvı yüklenmesi	9 (26,5)
▪ metabolik asidoz -elektrolit bozukluğu	7 (20,6)
▪ tümör yıkım sendromu	5 (14,7)
▪ hiperamonyemi	1 (2,9)
▪ intoksikasyon	1 (2,9)

ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, ECMO: Ekstra Korporeal Membran Oksijenasyonu, TPD: Terapötik Plazma Değişimi, MV: Mekanik ventilasyon, PRISM: Pediyatrik Mortalite Riski Skorlaması, SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi

Tablo 2: Sitrat ve Heparin Antikoagülan Kullanan Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri, mean (SD)	Sitrat	Heparin	
Hematokrit (%)	29,7 (6,9)	32,2 (9,1)	0,24
Beyaz küre sayısı (hücre/ μ L)	10210 (7886)	15245 (10074)	0,32
Trombosit sayısı (hücre/ μ L)	153562 (120533)	215875 (165846)	0,32
C-reaktif protein (mg/L)	11 (13,9)	8,2 (13,9)	0,46
Kreatinin (mg/dL)	2,48 (1,84)	2,64 (1,76)	0,20
Üre mg/dL)	72,4 (41,6)	81,4 (44,8)	0,83
AST (U/L)	1311 (2332)	1616 (2594)	0,96
ALT (U/L)	2276 (4989)	2539 (4230)	0,99
Albumin(g/dL)	31 (12)	33 (11)	0,18
Laktat	4,4 (2,1)	4,1 (2,7)	0,66
INR	1,36 (0,38)	1,37 (0,42)	0,62
Kalsiyum Farkı 24.saat (medyan (interval))*	3,3 (min=0,3-max=4,1)	0,8 (min=0,2-max=2,7)	0,005
PH Farkı 24.saat*	0,13 (0,12)	0,11 (0,09)	0,6
Hemofilter süresi	50,1 (22)	25,5 (16,6)	0,01

kızdı (%47,1). Çocuk yoğun bakım ünitesinde ortalama süre 16 gün (1-52) ve ortalama PRISM skoru 16 (8-29) idi. SRRT tedavisi uygulanan 22 (%64,7) hastada bölgesel sitrat antikoagülasyonu, 12 (%35,3) hastada ise heparin antikoagülasyonu kullanıldı. SRRT endikasyonları sırasıyla, akut böbrek yetmezliği (11, %32,4), sıvı yüklenmesi (9, %26,5), metabolik asidoz /elektrolit bozukluğu (7, %20,6), tümör lizis sendromu (5, %14,7), hiperamonyemi (1, %2,9), intoksikasyon (1, %2,9) idi. Mekanik ventilasyon 27 (%79,4) hastada uygulanırken, TPD 14 (%41,2) ve ECMO 3 (%8,8) hastada uygulandı.

Çift lümenli hemodiyaliz kateteri yerleşim yeri olarak sırasıyla internal juguler ven (18, %52,9), femoral ven (15, %44,1) ve subklaviyan ven (1, %2,9) tercih edildi. En sık SVVHDF terapi şekli kullanıldı (18, %67,6). Mortalite oranı %38,2 (n=13) tespit edildi. Ortalama devre ömrü 41,95±23 saat idi. Sitrat kullanılan grupta filtre tipinden bağımsız devre ömrü ortalama 50,1±22 saat iken heparin grubunda bu süre ortalama 28,5±16,6 saat bulundu (p=0,01).

SRRT öncesi ve sonrası serum kalsiyum düzeyleri farkına bakıldığında, bölgesel sitrat antikoagülasyon grubunda medyan değeri 3,3 (min=0,3-max=4,1) IQR: (2,3-3,8) iken heparin grubunda median değeri 0,8 (min=0,2-max=2,7) IQR: (0,3-1,4) idi. Kalsiyum düzeyinde yükselme sitrat grubunda anlamlı yüksek tespit edildi (p=0,005). pH değer farkı için SRRT öncesi ve sonrası 24. saat yapılan incelemede ise her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Her iki grubun laboratuvar verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. En sık yan etki SRRT başlangıcı sırasında gelişen hipotansiyon olduğu görüldü (9, %26,5).

TARTIŞMA

Sürekli renal replasman tedavileri hemodinamik olarak kritik hastaların yönetimi için sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir ve hayat kurtarıcıdır (5). Çocuk yaş grubunda SRRT kullanımının önemi her geçen gün artmaktadır. Mortalite oranı çalışmamızda %38 bulunmuştur ve daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda PRISM skoru düşük olan hastaların sağ kalım oranının yüksek olduğu, yüksek PRISM skorunun artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6, 7). Bizim çalışmamızda da ortalama PRISM skoru 16 ve mortalite

oranı %38 idi. Mortalite oranımızın göreceli fazla olmasının, hastaların kliniğinin ağır ve başvuru sırasında bakılan PRISM skorunun yüksek olmasından kaynaklandığını düşündük.

Bizim çalışmamızda da en sık SRRT endikasyonu diğer çalışmalara paralel olarak akut böbrek yetmezliği (11, %32,4) idi (2). Vücut ağırlığı düşük, yaş grubu küçük hastalarda antikoagülasyonun kullanımı ile ilgili deneyimler her geçen gün artmaktadır (4, 8). SRRT için sitrat ve heparin bazlı antikoagülasyon protokolleri açık olarak tanımlanmıştır (9). Bölgesel sitrat antikoagülasyonun doğal yararı, antikoagülasyonun hastaya sistemik verilerek yerine devre ile sınırlı olmasıdır. Son çalışmalarda SRRT için sitrat antikoagülasyonu uygulanan hastalarda düşük kanama riski ve daha uzun devre ömrü olduğu gösterilmiştir (10, 11). Heparin, trombositopeni ile birlikte yüksek kanama riski taşıyan sistemik etkiye sahiptir (12). Bizim çalışmamızda da sitrat antikoagülasyon kullanımının düşük kilolu çocuklarda bile güvenli olduğunu göstermiştir. Fakat sitratın karaciğerde metabolize olması ve karaciğer yetmezliğinde birikebilmesi nedeniyle karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda sitrat antikoagülasyon protokollerinin düzenlenmesi gereklidir. Karaciğer yetmezliği nedeniyle takip ettiğimiz ve sitratlı CRRT uyguladığımız bir hastamızın izleminde Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT)düzeylerinin hızla arttığı gözlenmiş ve antikoagülasyon tedavisinin değiştirilmesinden sonra normal düzeylere gerilediği görülmüştür.

Mehta ve ark. (13) yapmış oldukları çalışmada, sitrat antikoagülasyonu uyguladıkları 34 hastanın 6'sında (%18) metabolik alkaloz tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sitrat antikoagülasyonu uygulanan 22 hastanın 5'inde (%22) metabolik alkaloz geliştiği saptandı. Ancak sitrat kullanımının metabolik alkaloz sıklığını arttırmadığını bildiren çalışmalar da vardır (4, 14). Çalışmamızda heparin grubu ile sitrat grubu tedavi sırasında pH değişiklikleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. İki grup, tedavi öncesi ve sonrası serum Ca düzeyleri açısından karşılaştırıldığında tedaviden sonra sitrat grubunda belirgin artış olduğu görüldü, ancak bu durum hastaların hiçbirinde hayati tehlike yaratacak komplikasyona sebep olmadı. Serum kalsiyum düzeyinde görülen yükselme, çocuk hastalarda sitratlı tedavide

kalsiyum replasman tedavi protokolünün yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sitrat kullanılan grupta devre süresi (hemofiltre ömrü) ortalama 50,1±22 saat iken heparin kullanılan grupta bu süre ortalama 28,5±16,6 saat bulundu. Ortalama devre ömrü sitrat grubunda anlamlı yüksekti. (p=0,01) Elhalan ve Chadha da (15, 16) çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde sitrat grubunda devre ömrünün heparin grubuna göre daha uzun olduklarını bildirmişlerdir.

Sürekli renal replasman tedavisi kritik çocuk hastalarda hayat kurtarıcı, önemli ve güvenli tedavi uygulamasıdır. Kritik hastaların uzun süre SRRT ihtiyacı olabileceği gözönüne alındığında, bölgesel sitrat antikoagülasyon kullanımının gerek hemofiltre ömrünü uzatması, gerek komplikasyon ve yan etki görülme oranını ve maliyeti azaltması nedeniyle önemli avantaj sağladığını düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni ile yapılmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Retrospektif bir vaka kontrol çalışması olduğu için bilgilendirilmiş onam alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the permission of the Clinical Research Ethics Committee.

Informed Consent: Informed consent was not obtained as it was a retrospective case-control study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Westrope CA, Fleming S, Kapetanstradaki M, Parslow RC, Morris KP. Renal replacement therapy in the critically ill child. *Pediatric Critical Care Medicine* 2018;19(3):210-217.
- Sanderson KR, Harshman LA. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU. *Current Opinion in Pediatrics* 2020;32(3):360.
- Tuncer GHE, Ekim M, Okulu E, Atasay B, Kendirli T. Continuous renal replacement therapy in critically ill children: single-center experience. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2021;51(1):188-194.
- Sık G, Demirbuga A, Annayev A, Citak A. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill children. *The International Journal of Artificial Organs* 2020;43(4):234-241.
- Beltramo F, DiCarlo J, Gruber JB, Taylor T, Totapally BR. Renal replacement therapy modalities in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine* 2019;20(1):e1-e9.
- Symons JM, Chua AN, Somers MJ, Baum MA, Bunchman TE, Benfield MR, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007;2(4):732-738.
- Goldstein SL, Somers MJG, Brophy PD, Bunchman TE, Baum M, Blowey D, et al. The prospective pediatric continuous renal replacement therapy (ppCRRT) registry: design, development and data assessed. *The International Journal of Artificial Organs* 2004;27(1):9-14.
- Goldstein SL, Currier H, Graf JM, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001;107(6):1309-1312.
- Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20(7):1416-1421.
- Rico MP, Fernández Sarmiento J, Rojas Velasquez AM, González Chaparro LS, Gastelbondo Amaya R, Mulett H, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children. *Pediatric Nephrology* 2017;32(4):703-711.
- Raymakers-Janssen PA, Lilien M, van Kessel IA, Veldhoen ES, Wösten-van Asperen RM, van Gestel JP. Citrate versus heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy in small children. *Pediatric Nephrology* 2017;32(10):1971-1978.
- Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Medicine* 2015;41(12):2098-2110.
- Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney International* 1990;38(5):976-981.
- Gao J, Wang F, Wang Y, Jin D, Tang L, Pan K. A mode of CVVH with regional citrate anticoagulation compared to no anticoagulation for acute kidney injury patients at high risk of bleeding. *Scientific Reports* 2019;9(1):1-10.
- Elhanan N, Skippen P, Nuthall G, Krahn G, Seear M. Citrate anticoagulation in pediatric continuous venovenous hemofiltration. *Pediatric Nephrology* 2004;19(2):208-212.
- Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatric Nephrology* 2002;17(10):819-824.