

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kritik Hastalarda Sürekli Renal Replasman Tedavisinde Kullanılan Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonunun Etkinliği ve Güvenliğinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma

Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA¹, Ferda Şöhret KAHVECİ², Nermin KELEBEK GİRGİN³,
Remzi İŞÇİMEN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Acıbadem Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Sürekli renal replasman tedavisinin (SRRT) etkinliği ekstrakorporeal devrenin sürdürülebilmesi için etkin bir antikoagülasyona bağlıdır. Çoklu organ yetmezliği olan kritik hastalarda SRRT hayat kurtarıcıdır. SRRT’de antikoagülasyon olarak kullanılan rejyonel sitrat antikoagülasyonu (RSA) ve sistemik heparin antikoagülasyonu (SHA) tercihi sitratın akümüülasyonunun tehlikeleri in-vivo etkinliğinin öngörülebilmesi ve SHA’nın kanama komplikasyonları nedeniyle halen tartışmalıdır. Bağımsız değişkenleri en aza indirerek RSA’ya karşı SHA’nın SRRT üzerindeki etkisini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan bu çalışma; aynı hastaların her iki koagülasyon yönteminin farklı zamanlarda kullanıldığı ilk diyalizlerine ait parametreler karşılaştırarak gerçekleştirildi. 2018 Eylül ve 2019 Eylül ayları arasında SRRT uygulanan 102 hasta incelenmiş çeşitli nedenlerden dolayı antikoagülasyon yöntemi değiştirilen 11 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda RSA yöntemi SRRT’de kullanıldığına SHA yöntemi kullanılmasına göre filtre ömrünün (%95 CI: [1.25-53.29]; $p=0,042$) ve ultrafiltrasyon hızının (%95 CI: [9.43-64.20]; $p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi. Bununla birlikte grupların başlangıç ve bitiş elektrolit, üre, kreatinin ve pH değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). RSA özellikle kanama komplikasyonu olabilecek SRRT yapılacak kritik hastalarda SHA yerine kullanılabilir güvenli ve etkili antikoagülasyon yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Rejyonel sitrat antikoagülasyonu. Sürekli renal replasman tedavisi. Sistemik heparin antikoagülasyonu. Kritik hasta.

Comparison of the Efficacy and Safety of Regional Citrate versus Systemic Heparin Anticoagulation on Continuous Renal Replacement Therapy with Critically Ill Patients: A Retrospective Study

ABSTRACT

The efficacy of continuous renal replacement therapy (CRRT) depends on effective anticoagulation to maintain the extracorporeal circuit. CRRT is crucial in critically ill patients with multiple organ failure. The choice of regional citrate anticoagulation (RCA) and systemic unfractionated heparin anticoagulation (SHA) used as anticoagulation in CRRT is still controversial because of the citrate accumulation, the unpredictability of citrate’s in-vivo efficacy and the bleeding complications of SHA. The purpose of this study was to evaluate the effect and safety of RCA versus SHA on CRRT by minimizing the independent variables, was conducted by comparing the first dialysis of the same patients using both methods at different times. Between September 2018 and September 2019, 102 patients who underwent CRRT were examined and 11 patients whose anticoagulation method was changed due to various reasons were included in the study. The filter life time (95% CI: [1.25-53.29]; $p=0,042$) and ultrafiltration rate (95% CI: [9.43-64.20]; $p=0,013$) is statistically higher in RCA group. However no significant differences were observed via initial and final values of electrolyte, urea, creatinine and, pH in two groups ($p>0,05$). RCA is a safe and effective anticoagulation method that can be used especially in critically ill patients undergoing CRRT who may have bleeding complications.

Keywords: Regional citrate anticoagulation. Systemic heparin anticoagulation. Continuous renal replacement therapy. Critically illness.

Geliş Tarihi: 31.Ocak.2023

Kabul Tarihi: 24.Mart.2023

Dr. Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.
Tel: 0533 354 50 80
E-posta: pinarkaya@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA: 0000-0002-8428-8245
Ferda Şöhret KAHVECİ: 0000-0003-4820-2288
Nermin KELEBEK GİRGİN: 0000-0002-5882-1632
Remzi İŞÇİMEN: 0000-0001-8111-5958

Renal replasman tedavisi akut renal yetmezlik (ARY) gelişen kritik hastalarda renal fonksiyonlara destek vermek ve sürdürülebilmesini sağlamak için kullanılan bir tedavidir¹. Kritik hastaların çoğu hemodinamik olarak stabil olmayan hipotansif hastalar olduğu için sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) intermitan tekniklere göre genellikle tercih edilir². Sistemik heparin antikoagülasyonu (SHA) ve rejyonel sitrat antikoagülasyonu (RSA) SRRT’de kullanılan antikoagülasyon yöntemleridir. Kidney Diseases Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları SRRT için antikoagulan yöntemi olarak rejyonel sitrat kullanımını önermekle birlikte bu öneriyi destekleyen fazla çalışma bulunmamaktadır³. Sistemik heparin koagülasyonunun SRRT’de kullanımı yıllarca ilk tercih olarak kullanılması rağmen heparin ilişkili trombositopeni (HİT) ve kanamaya yol açarak hayatı tehdit eden durumlara neden olabilir⁴. Rejyonel sitrat infüzyonunda ekstrakorporale sisteme filtre öncesi sitrat verilmekte sonrasında kalsiyum bağlanarak kalsiyum bağımlı koagülasyon inhibe olmaktan daha sonra kalsiyum-sitrat kompleksleri filtrasyon ile temizlenmektedir⁵. Birçok çalışmada antikoagülasyon yöntemi olarak RSA kullanılması daha uzun filtre ömrü ile ilişkilendirilmiştir⁵. Bununla birlikte 2020 yılında yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada RSA uygulanan hastalar daha uzun filtre ömrüne sahip olmalarına rağmen daha yüksek mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir². İki yöntemin karşılaştırılmasında elimizde kanıt düzeyi düşük çalışmalar bulunmaktadır². RSA kullanımı hasta bazında in vivo olarak birçok metabolik komplikasyonla ilişkilendirilmiştir². Bilgimiz dahilinde aynı hastada koagülasyon yönteminin değiştirilip her iki yönteminde kullanıldığı ve bu sıradaki ortalama arter basınçlarının (OAB), vazoaktif ilaç ve kan ihtiyaçlarının, laboratuvar parametrelerinin karşılaştırıldığı başka çalışma bulunmamaktadır. RSA ve SHA yöntemlerinin etki ve yan etkilerini araştırmak amacı ile yapılan çalışmamızda, hastadan hastaya değişen in vivo koşulları en aza indirebilmek için aynı hastaların farklı zamanlarda uygulanan RSA ve SHA yöntemleri karşılaştırıldı. Bu amaç ile ilk kez RSA ve SHA’nın kullanıldığı diyalizlere ait elektrolit, üre, kreatinin ve pH değişimleri, filtrasyon hızları, filtre ömürleri, diyaliz süresindeki vazoaktif ilaç ve kan ihtiyaçları karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Etik komite izni alındıktan sonra (etik kurul karar no:2019-14/9) 2018-Eylül ve 2019-Eylül ayları arasında SRRT tedavisi alan erişkin yoğun bakım hastasının verileri incelendi her iki antikoagülasyon yönteminin de kullanıldığı hastaların ilk RSA kullanılan SRRT’leri ve ilk SHA kullanılan SRRT’leri incelendi. SHA yöntemi kullanılan SRRT Grup-SHA

ve RSA yöntemi kullanıldığı SRRT Grup-RSA olarak adlandırıldı. Aynı hastalarda farklı zamanlarda uygulanmış SRRT’lerin başlangıcındaki ve bitişindeki ardışık organ yetmezliği skorları (SOFA), ortalama arter basınçları (0., 2., 12. ve 24. saat), diyaliz süresince yapılan kan transfüzyonları, vazoaktif ajan ihtiyaçları, ateş varlığı, diyaliz başında ve sonunda bakılan laboratuvar parametreleri (üre, kreatinin, kan şekeri, trombosit sayısı, elektrolitler (Na, K, Ca, Mg) ve arter kan gazı değerleri (pH, pCO₂, pO₂, laktat ve NaHCO₃) kaydedildi.

Biyoistatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (SPSS26.0: SPSS; Chicago, II, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, medyan frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırılmalarında bağımsız gruplarda t-test, normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney U Test kullanıldı. İlişkili iki örneklemden elden edilen iki ortalamanın arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için bağımlı örneklem t-test ve bootstrap kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmada 2018 Eylül ve 2019 Eylül ayları arasındaki SRRT uygulanan 102 yoğun bakım hastasının verileri incelendi, bunlardan 15 hastada çeşitli nedenlerden ötürü (Tablo I) her iki antikoagülasyon yönteminin de kullanıldığı tespit edildi, fakat bunlardan 4 tanesinin verilerinde eksiklik olduğu için 11 hastaya ait veriler karşılaştırıldı.

Hastalar $57,91 \pm 6,1$ (Ort \pm SD) yaşında olup %63,64’ü (n:7) erkekti. ARY nedeninin %81,8 (n:9) sepsis, %18,18’ininde (n:2) hastanın da travma olduğu tespit edildi. Travma nedeniyle ARY gelişen her iki hastada başta kanama olasılığı nedeniyle antikoagülasyon yöntemi olarak RSA kullanılmış sonraki diyalizlerinde ise antikoagülasyon yöntemi olarak SHA’ya geçilmişti. Sepsis tanılı 6 hastada ise ilk olarak SHA kullanılmış, SRRT filtrelerinde tıkanma nedeniyle etkin diyaliz yapılamamış antikoagülasyon yöntemi olarak sitrata geçilmiş, yine sepsis tanılı 3 hastada başta trombositopeni nedeniyle sitratlı SRRT başlanmış sonrasında hastalarda karaciğer yetmezliği gelişmesi üzerine antikoagülasyon yöntemi olarak heparin kullanılmaya başlanmıştı.

Filtre ömrü ve Ultrafiltrasyon hızı

SRRT’de RSA kullanıldığında SHA kullanılmasına göre filtre ömrünün (%95 CI: [1.25-53.29]; $p=0,042$) ve ultrafiltrasyon hızının (%95 CI: [9.43-64.20]; $p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü.

Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonu

Hemodinami ve kan transfüzyonu

Grup-SHA ve Grup-RSA arasında hastaların diyalizinde 0,2,12 ve 24. saatte bakılan OAB'lerin arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Hastaların SRRT sürecinde kan ihtiyaçları ve vazoaktif ajan ihtiyacı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Laboratuvar parametreleri

Her iki grupta SRRT başında ve bitiminde hesaplanan SOFA, üre, kreatinin, trombosit elektrolit ve laktat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p> .05$) bikarbonat değerleri Grup-RSA'da anlamlı olarak yüksek tespit edildi (%95 CI: [-48.41-12.13]; $p=0,02$). Bununla birlikte başlangıç ve bitiş pH değerleri arasında her iki grupta fark tespit edilmedi. Tüm değerler Tablo I'de gösterildi.

Tablo I. Sürekli renal replasman tedavisi başlangıcı ve bitişindeki laboratuvar parametreleri

Parametre (Ort ±SS)	Grup-RSA (n:11)	Grup-SHA (n:11)	p
Kreatinin başlangıç mg/ dL (Ort ±SS)	2.3± .96	2.5±1.23	.53
Kreatinin son mg/ dL (Ort ±SS)	1.23±.92	1.1± .81	.50
Üre başlangıç mg/ dL (Ort ±SS)	122 ±62.28	118± 50.74	.78
Üre Son mg/ dL (Ort ±SS)	54±38.57	63± 49.67	.18
Platelet ortalama $\times 10^3$ hücre/ml (Ort ±SS)	171± 104.69	162.82± 63.78	.73
Filtre-ömrü saat (Ort ±SS)	67± 81	40.54±34.87	.03
Ultrafiltrasyon hızı ml/saat	118±51.34	81± 38.63	.02
Na başlangıç mEq/L (Ort ±SS)	140±5.5	139± 5.2	.93
Na son mEq/L (Ort ±SS)	141± 2.6	137±6.6	.16
Kalsiyum başlangıç mg/dL (Ort ±SS)	8.33± .96	8.66±1.1	.12
Kalsiyum son mg/dL (Ort ±SS)	8.68± .59	8.75±.70	.82
İyonize Kalsiyum başlangıç mmol/L (Ort ±SS)	1.23± .26	1.26± .12	.76
İyonize Kalsiyum son mmol/ L (Ort ±SS)	1.21± .19	1.27±.1	.36
Potasyum başlangıç mEq/L (Ort ±SS)	4.1± .56	4.26±.54	.41
Potasyum son mEq/L (Ort ±SS)	3.27± .58	3.37± .53	.56
Magnezyum başlangıç mg/ dL (Ort ±SS)	2.05± .27	2.05± .20	.89
Magnezyum son mg/ dL (Ort ±SS)	1.95± .25	1.79± .12	.07
Laktat başlangıç mmol/ L (Ort ±SS)	20.64± 11.77	23.72± 11.79	.3
Laktat son mmol/ L (Ort ±SS)	24.36± 27.41	22.27± .87	.74
Bikarbonat başlangıç mEq/L (Ort ±SS)	21.03± 4.8	21.25± 4.3	.92
Bikarbonat son mEq/L (Ort ±SS)	27.75± 7.3	23.42± 2.9	.02
pH başlangıç değeri (Ort ±SS)	7.27± .07	7.31±.09	.052
pH son değeri (Ort ±SS)	7.50± .08	7.48±.05	.35

Ort ± SS; ortalama ± standart sapma

Komplikasyonlar

Her iki grupta SRRT sırasında sepsis, ateş, ciddi kardiyak ritim bozukluğu, gastro intestinal kanama varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç

ARY'nin SRRT ile tedavisi; hemodinamik açıdan stabil olmayan kritik hastalar için hayati önem taşır. SRRT'nin sürdürülebilmesi için ekstrakorporeal

devrede etkin bir antikoagülasyon yönteminin kullanarak devreyi koagülasyondan korumak gereklidir. Bu amaçla en sık kullanılan antikoagülasyon yöntemi SHA'dır⁵. Antikoagülasyon yöntemi olarak RSA ile SHA kullanımı arasında bildirilen en büyük fark filtre yarı ömrünün RSA'da daha uzun olmasıdır⁶. On bir randomize kontrollü çalışmanın karşılaştırıldığı bir meta analizde SHA kullanıldığında ekstrakorporeal devrenin kaybının RSA kullanımına göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur⁶. Bizim çalışmamızda SRRT'de uygulanan antikoagülasyon yöntemlerinin in vivo faktörler en aza indirilerek karşılaştırılması amaçlanmış ve bunun için aynı hastada farklı zamanlarda her iki koagülasyon yöntemi ile yapılan ilk SRRT'ler karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda önceki çalışmalarla benzer şekilde^{2,5} RSA kullanılan SRRT uygulamasında filtre ömrü daha uzun ve filtrasyon hızının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

RSA ile SRRT özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda önerilmektedir³. RSA'nın temel prensibi ekstrakorporeal devre içine infüze edilen bir molekül sitratın, bir molekül iyonize kalsiyumu (iCa) bağlaması sonucunda iCa seviyesini 0,25-0,4 mmol/l hedef aralığına düşürmesidir². Sonrasında sitrat-kalsiyum kompleksinin yaklaşık %50'si hemofiltrasyon yoluyla devreden uzaklaştırılır. Bu konsantrasyonda iCa seviyesinde plazmada koagülasyon kaskadı engellenir ve filtre ömrü uzar⁵. Birçok sitrat protokolünde denge sağlanması için hastalara filtre sonrası kalsiyum infüzyonu yapılır². Ektrakorporeal devre giriş ve çıkış iCa değerlerinin ölçümü ve sitrat ve kalsiyum replasmanının buna göre ayarlanması bu yüzden gereklidir⁷. Sistemik bir antikoagülasyon ajanının kanama riskini artırarak transfüzyon ihtiyacını artıracığı öngörülmekte bunun için SHA yerine RSA önerilmektedir³. 2004 yılında yapılan bir çalışmada ciddi kanama komplikasyonları sadece SHA ile bildirilmiş, aynı çalışmada kan transfüzyonu ihtiyacı RSA uygulanan SRRT'lerde çok daha az bulunmuştur⁸. Toplam 14 çalışmadan elde edilen verilerinin incelendiği bir çalışmada ise RSA'nın kullanıldığı SRRT'de kanama riski belirgin olarak düşük bulunmuştur⁹. Kan transfüzyonu gereksinimleri konusunda oldukça az çalışma bulunmakla birlikte filtrenin pıhtılaşma ile tıkanması da yaklaşık olarak 200 ml kan kaybına yol açarak kan transfüzyonuna ihtiyacı artırabilir⁵. Bizim çalışmamızda da filtre ömrü RSA uygulanan SRRT grubunda uzun olarak tespit edilmesine rağmen her iki gruba kan ürünlerinin diyaliz sırasında transfüzyonları ve kanama komplikasyonları arasında herhangi bir fark tespit edilmedi.

Metabolik ve üremik kontrolün sağlanması SRRT tedavisinin amacına ulaşmasını sağlar¹. Güncel yapılan bir çalışmada üremik kontrolün RSA ile yapılan SRRT'de daha iyi olduğu gösterilmiştir¹⁰. Asit-baz dengesinin korunması da bir diğer önemli

noktadır. RSA kullanılan SRRT’lerde bir mol sitrat 3 mol bikarbonata metabolize olur⁵. Bu durum RSA kullanılan SRRT’lerde daha çok metabolik alkaloz ile karşılaşılacağı öngörülse de son güncel bir çalışmada fark olmadığı tespit edilmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda üremik kontrol açısından ve bikarbonat Grup RSA’da yüksek çıksa da her iki grubun başlangıç ve bitiş pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Oksijen bağımlı olarak sürdürülebilir sitrat metabolizması organ yetmezliği ve şok tablosu bulunan kritik hastalarda yavaşlayarak veya tamamen durarak sitrat birikimine yol açabilir⁵. Bu hastalarda SRRT sırasında sitrat kullanımı hastanın mortalite riskini artırabilir. Bununla birlikte başlangıç laktat seviyeleri yüksek olsa dahi sitratın laktatta daha etkin azalmaya yol açabileceğini ilk saatlerde laktatı düşürdüğü görülerek kullanılabilceğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur^{5,12}. Bizim çalışmamızda RSA kullanılan ve SHA kullanılan SRRT’lerin laktat klirensleri arasında herhangi bir fark tespit edilemedi.

RSA kullanılan SRRT sırasında kalsiyum kaybı olağandır². Kalsiyum-sitrat bileşiğinin ağırlığı yaklaşık olarak 300 Da olduğu için membranı kolayca geçerek kaybedilir. Kalsiyum replasmanı ve iyonize kalsiyumun (iCa) izlenmesi RSA kullanılan SRRT’ler için gereklidir. Kalsiyum replasmanı yapılmadığında normal kalsiyum seviyesinin idamesi için paratiroid hormonu salgılanacak ve kanda normal iyonize kalsiyum seviyesi elde edilene kadar kemiklerden kalsiyum emilecektir. Uzun süreli RSA ile yapılan SRRT sonrası kemik fraktürleri bildirilmiştir¹³. Prospektif gözlemsel bir çalışmada iCa seviyesinin 1,12 ve 1,20 mmol/l arasında tutulduğunda paratiroid hormonun salgılanmadığı tespit bildirilmiştir¹⁴. Aynı hastaların farklı koagülasyon yöntemleri kullanılarak yapılan ilk SRRT’lerini karşılaştırdığımız çalışmamızda Grup-RSA ve Grup-SHA arasında plazma kalsiyumu ve iyonize kalsiyum açısından herhangi bir fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızın limitasyonları; retrospektif olmasından dolayı bazı veri kayıpları mevcuttur. Aynı zamanda çalışmanın sonuçlarını doğrulamak için örneklem grubu geniş daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine de insan metabolizmasının değişkenliği düşünülürse in-vivo bağımsız değişkenleri en aza indirmek için aynı hastaların farklı koagülasyon yöntemleri kullanılan ilk diyalizlerinin ele alındığı bilgimiz dahilindeki ilk çalışmadır.

Sonuç olarak RSA özellikle kanama komplikasyonu olabilecek SRRT yapılacak kritik hastalarda kullanılabilcek filtre ömrü SHA’ya göre uzun antikoagülasyon yöntemidir. RSA ve SHA hasta özelliklerine göre tercih edilerek etkin ve güvenli olarak kullanılabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 04 Eylül 2019
Karar no: 2019-14/9

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: P.K, F.K, N.K.G, R.İ; Veri Toplama ve İşleme: P.K; Analiz ve verilerin yorumlanması: P.K, F.K, N.K.G, R.İ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

İstatistiksel analiz konusunda verdiği destek için Doğu Akdeniz Üniversitesi Öğretim Üyesi Burcu Kaya Kızılöz’e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Fearly N, Baldwin I, Bellomo R. The effect of circuit “down-time” on uraemic control during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Resusc* 2002; 4:266-70.
2. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1-11.
3. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; 2: 1-138.
4. MacEwen C, Watkinson P, Winearls C. Circuit life versus bleeding risk: the impact of achieved activated partial thromboplastin time versus achieved filtration fraction. *The Apher Dial* 2015; 19:259-66.
5. Kindgen-Miles D, Bradenburger T, Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24:450-4.
6. 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 Med*. 2015;41: 2098-110.
7. Slowinski T, Morgea S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in presence of liver failure; the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care* 2015;19:349.
8. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al. Citrate vs heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: A prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004; 30:260-265.
9. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J and Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2016; 20:144.
10. Kalb R, Kram R, Morgena S, et al. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. *The Apher Dial* 2013; 17:202-212.
11. Park JS, Kim GH, Kang CM, et al. Regional citrate anticoagulation with citrate superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Korean J Intern Med* 2011; 26:68-75.
12. Khadzhyonov D, Dahlinger A, Schelter C, et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2017; 45:e941-e946.

Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagulasyonu

13. Kingele M, Seiler S, Poppleton A, et al. The gap between calculated and actual calcium substitution during citrate anticoagulation in an immobilised patient on renal replacement therapy reflects the extent of bone loss: a case report. *BMC Nephrol* 2014; 15:163.
14. Raimundo M, Crichton S, Lei K, et al. Maintaining normal levels of ionized calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels, *Nephron Clin Pract* 2013; 124:124-131.

