

شروع زودرس یا تأخیری درمان جایگزین کلیوی در درمان بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیوی

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۲۸ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۱۵

خلاصه

مقدمه

در حال حاضر زمان ایده آل جهت شروع درمان جایگزین کلیوی (RRT) در شرایط آسیب حاد کلیه (AKI) همچنان نامعین و یکی از چالش برانگیزترین تصمیمات باقی مانده است. هدف این مطالعه یافتن مناسب ترین زمان برای شروع RRT در AKI می باشد.

روش کار

این مطالعه به صورت طرحی آزمایشی (pilot) در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲ انجام شده است. مطالعه با ۳۰ بیمار مبتلا به AKI بستری در بخش مدیکال شروع شد که به صورت تصادفی به ۲ گروه همودیالیز "ED زودرس" و "LD تأخیری" تقسیم شده و تحت دیالیز قرار گرفتند. اطلاعات با نرم افزار SPSS و آزمون تی تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در زمان شروع RRT، eGFR در گروه ED ($ml/min/1.73m^2$) $7/25 \pm 10/62$ در مقابل گروه LD ($ml/min/1.73m^2$) $11/54 \pm 6/52$ در برابر $31/27 \pm 23/28$ در گروه ED $48/68 \pm 39/43$ در برابر $31/27 \pm 23/28$ در گروه LD بدون تفاوت معناداری از نظر آماری بدست آمد. مدت زمان بازبایی عملکرد کلیوی (زمانی که دفع ادراری به $60 ml/h$ رسیده یا $eGFR \leq 30$ افزایش یابد) در ۲ گروه تفاوت معناداری از نظر آماری نداشت. ($p=0/059$; ED در $8/7$ و LD در $6/8$) میزان مرگ و میر نیز در ۲ گروه یکسان بود.

نتیجه گیری

احتمالا شروع زودتر RRT در مقابل شروع تأخیری، تأثیر فاحشی بر بقای بیمار یا کلیه ندارد.

کلمات کلیدی: آسیب حاد کلیه، درمان جایگزین کلیوی، همودیالیز

پی نوشت: این مقاله فاقد منبع مالی و تضاد منافع می باشد.

^۱ نرگس السادات زاهد

^۲ هاله افشار*

^۳ اعظم عرفانی فر

۱- استادیار گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲-۳- رزیدنت رشته داخلی، دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* تهران- بیمارستان لقمان حکیم، دپارتمان

نفرولوژی و دیالیز، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۴۴۴۴۰۸۷۳-۹۸+

email: hafshar@sbm.ac.ir

مقدمه

آسیب حاد کلیوی (AKI)^۱ یکی از عوارض شایع و جدی در بستری های نیازمند مراقبت در بیمارستان می باشد؛ بروز گزارش شده طیف وسیعی داشته است: حدود ۴-۶٪ در برخی و ۳۰ تا ۶۰٪ در سایر گزارشات (۱-۹). به علاوه میزان ناخوشی و مرگ و میر بالایی نیز گزارش شده است (۱۰). سپسیس یکی از شایعترین علل اصلی AKI (۳۰٪ تا ۵۰٪) با مرگ و میر بالا می باشد (۱۱-۱۳). AKI ناشی از جراحی قلب نیز شایعترین علت در میان علل جراحی است (۱۴، ۱۵).

تا قبل از بهبودی کامل عملکرد کلیوی، درمان جایگزین کلیوی (RRT)^۲ بنیادی ترین روش درمان AKI، برای بیش از ۵ دهه بوده است (۱۶). زمان بهینه برای شروع RRT در بیماران با حال بسیار وخیم، تا کنون نامشخص مانده است (۳). این زمان بندی می تواند به صورت "زودرس" در مقابل "تأخیری"، بر مبنای طبقه بندی RIFLE^۳ (سیستم مرحله بندی AKI)، تعداد و شدت بیماری های همراه، نرخ تغییرات بیوشیمیایی و یا روند حال بالینی بیماران تبیین شود (۱، ۱۸، ۱۹).

نظر به تمامی بحث هایی که پیرامون انتخاب مناسب ترین زمان برای شروع درمان RRT شکل می گیرد، این مقاله در راستای درک بهتر نگرشی که شروع RRT را تخمین می زند، انجام شده است. هم چنین این مقاله نقش شروع زود هنگام RRT را در بهبود کارایی کلیوی در مقابل درمان دیر هنگام بررسی می کند.

روش کار

این مطالعه به صورت یک بررسی آزمایشی در بیماران بخش مدیکال انجام شده است؛ این مطالعه بر مبنای زمان در دسترس برای انجام آن، بودجهی موجود، تعداد ماشین دیالیز و نیز کارمندان بخش درمانی انجام شده است. این مطالعه در طی چهار ماه (۱۳۹۲-۱۳۹۳) در یک بخش درمانی دانشگاهی (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم، تهران، ایران)

انجام شده است. روش درمان مطابق با استانداردها و موازین اخلاقی کمیتهی آزمایشات بالینی بیمارستان انتخاب شده است. زمانی شروع این مطالعه دقیقاً مصادف با اولین روز پذیرش بیماران (اولین روز تشخیص بیماری) انتخاب شد. بیمارانی که برای مطالعه انتخاب می شدند، باید واجد این شرایط می بودند: سن بین ۱۸ - ۸۵ سال، خروجی ادرار کمتر از ۰/۵ cc/kg/h در عرض ۶ ساعت، افزایش کراتینین سرم بیشتر یا حداقل مساوی ۰/۳ mg/dL (یا به عبارتی بیشتر یا برابر ۲۶/۴ μmole/L) یا افزایش کراتینین سرم تا بیشتر از ۱/۵ تا ۲ برابر از مقدار پایه، علی رغم احیاء با مایعات به میزان زیاد یا مصرف دیورتیک (۴۰۰۰ mg ss انفوژیون فورزماید) برای ۶ ساعت. مطابق با بخش "Risk" در طبقه بندی RIFLE مطالعه با ۳۰ نفر از بیمارانی که به صورت تصادفی (یک به یک) به دو گروه تقسیم شدند، شروع شد: یک دسته "افراد تحت درمان زود هنگام" که درمان RRT را در ۱۲ ساعت از زمان تحقق یافتن معیارهای ورود (که معادل فاز "Failure" در طبقه بندی RIFLE می باشد) آغاز کردند و "افراد تحت درمان تأخیری" که پس از بروز اندیکاسیون های معمول دیالیز [اسیدوز متابولیک مقاوم (pH کمتر از ۷/۲ و HCO₃ کمتر از ۱۵ meq/lit)، هاپرکالمی مقاوم (بیشتر از ۶ meq/lit)، اضافه حجم مقاوم، نشانه های اورمی (انسفالوپاتی، آستریکسی، مالش پریکاردیال یا افیوژن)] تحت درمان قرار گرفتند. در صورتی که بیماران حداقل دارای یکی از معیارهای زیر بودند، از مطالعه کنار گذاشته می شدند: (۱) اندیکاسیون دیالیز به غیر از AKI؛ (۲) AKI به دلیل انسداد بعد از کلیه و سیروز دارای کلاس Child Pugh C؛ (۳) بیماران دچار بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD)^۴ که به صورت دائم دیالیز می شوند؛ (۴) سابقه پیوند کلیه.

بر اساس امکانات و تسهیلات، روش همودیالیز مرسوم یا متناوب (IHD)^۵ را به عنوان روش دیالیز انتخاب شد. کاتاتر دارای سوراخ بزرگ داخل وریدی جهت مسیر دسترسی عروقی استفاده شد. غشای مورد استفاده در دیالیز از نظر زیستی سازگار بود. سرعت جریان خون بین ۱۵۰ - ۲۵۰ ml/min و سرعت

^۱ Acute kidney Injury^۲ Renal Replacement Therapy^۳ Risk, Injury, Failure; Loss; End-stage kidney disease^۴ End Stage Renal Disease^۵ Intermittent Hemodialysis

جدول ۱- مقایسه داده های دموگرافیک و پارامترهای بالینی بین گروه شروع دیالیز زودرس و تاخیری

P value	Early dialysis (n = 15)	Late dialysis (n = 15)	داده های دموگرافیک
	۷۳٪	۵۳٪	جنسیت، مرد(%)
۰/۰۶۴	۴۵/۴±۱۸/۶۵	۵۸/۶۶±۱۷/۷۳	سن(سال)
			پارامترهای بالینی
۰/۵۵	۴۷/۱۴±۲۶/۷۸	۵۲/۸۵±۲۲/۸۵	BUN (mmol/L)
۰/۳۳	۴۸۰/۴۸±۲۶۲/۲۴	۳۹۶±۲۳۴/۰۸	Creatinine (μmol/L)
۰/۷۲	۱۰/۶۲±۷/۲۵	۱۱/۵۴±۶/۵۲	eGFR1 (ml/min/1.73m2)
۰/۱۹	۵۹/۳۱±۳۸/۳۳	۴۲/۸۱±۳۸/۳۳	eGFR2 (ml/min/1.73m2)
۰/۱۵	+۴۸/۶۸±۳۹/۴۳	+۳۱/۲۷± ۲۳/۲۸	تغییر eGFR
۰/۰۵۹	۸/۷	۶/۸	تعداد روزهای طول کشیده
	۳/۳۳±۳/۳۷	۲/۵۳± ۲/۱۸	تعداد دفعات دیالیز
	۱۵/۸±۷/۵۸	۱۴/۴±۷/۳۴	تعداد روزهایی بستری(روز)
			علت زمینه ای
	۸۰٪	۳۳/۳٪	رابدومیولیز
	۲۰٪	۶۶/۷٪	هایپوولمی

مدت زمان بازیابی عملکرد کلیه در ۲ گروه (۸/۷) در ED و ۶/۸ در LD؛ (p=۰/۰۵۹) و نیز تعداد دفعات IHD بین ۲ گروه (p=۰/۴۶) تفاوت معناداری از نظر آماری نشان ندادند. به علاوه، مدت زمان بستری در ۲ گروه نیز یکسان گزارش شد (جدول ۱). در گروه LD ۵ بیمار سابقه بیماری مزمن کلیوی (CKD مرحله ۱-۳) داشته و به دلیل اپیزود AKI در بیمارستان بستری شدند؛ عملکرد کلیه آنها بعد از اتمام IHD به مقدار پایه قبل از اپیزود برگشت. اختلال عملکرد کلیه در این بیماران به دلیل رابدومیولیز و هایپوولمی بود (جدول ۱).

بحث

معیارهایی که بر انتخاب زمان شروع RRT در شرایط AKI تأثیر می گذارند، به خوبی مشخص نشده است. این مطالعه آزمایشی جهت تبیین و مقایسه اثر شروع زودرس و تاخیری RRT بر بهبود عملکرد کلیوی در جمعیتی از افراد ایرانی دچار AKI طراحی شد.

جریان مایع دیالیز ۳۰۰ ml/min تنظیم شد. طول مدت دیالیز در هر جلسه جهت جلوگیری از هایپوتنشن بر اساس وضعیت همودینامیک بیمار ۲ تا ۶ ساعت در نظر گرفته شد.

نقطه پایان مطالعه، بازیابی عملکرد کلیوی در انتهای هفته چهارم (روز بیست و هشتم) تعریف شد؛ در هر ۲ گروه، IHD تا زمان حصول این معیارها ادامه یافت: زمانی که دفع ادراری به حداقل ۶۰ ml/h برسد، میزان فیلتراسیون گلوومرولی تخمینی (eGFR)^۱، $\leq 30\%$ افزایش یافته یا به سطوح پایه قبلی برگردد.

بعد از اتمام این دوره، برخی خصوصیات از قبیل میزان تغییر در eGFR (که از طریق روش MDRD^۲ [تعدیل رژیم غذایی در بیماری های کلیوی] محاسبه شد)، مدت زمان سپری شده تا بازیابی عملکرد کلیوی، تعداد دفعات دیالیز و مدت بستری در بیمارستان در هر ۲ گروه محاسبه و مقایسه گردید.

برنامه نرم افزار آماری SPSS جهت تجزیه و تحلیل استفاده شد. به منظور کارآمد بودن نتایج بدست آمده، از تی دانشجویی استفاده شد. حد معناداری نتایج آماری به دست آمده ۰/۰۵ نظر گرفته و همه مقادیر به صورت متوسط \pm SEM گزارش شد.

نتایج

در صورت دارا بودن شرایط ورود به مطالعه ۳۰ بیمار، به صورت تصادفی (۱ به ۱) به ۲ گروه ED و LD تقسیم شدند. داده های دموگرافیک در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

مقدار نیتروژن اوره خون BUN و کراتینین سرم sCr پایه در هر ۲ گروه در طیف یکسانی قرار داشت (جدول ۱). در زمان شروع RRT، eGFR در گروه ED (ml/min/1.73m²) ۷/۲۵ \pm ۱۰/۶۲ در مقابل (ml/min/1.73m²) ۶/۵۲ \pm ۱۱/۵۴ گروه LD بود و هیچ تفاوت معناداری بین ۲ گروه وجود نداشت. (p= ۰/۷۲) بعد از ۲۸ روز پیگیری، eGFR در ED ۳۸/۳۳ \pm ۵۹/۳۱ در مقابل ۳۸/۳۳ \pm ۴۲/۸۱ در گروه LD بدون تفاوت معنادار بدست آمد. (p=۰/۱۹) تغییر eGFR گروه ED ۳۹/۴۳ \pm ۴۸/۶۸ در برابر ۳۱/۲۷ \pm ۲۳/۲۸ در گروه LD بدون تفاوت معناداری از نظر آماری به دست آمد (p=۰/۱۵).

¹ Estimated Glomerular Filtration Rate

² Modification of Diet in Renal Disease

(SOI)^۳ مثل APACHE^۴ (ارزیابی وضعیت سلامت مزمن و فیزیولوژی حاد) یا SAPS^۵ (امتیازدهی تسهیل شده فیزیولوژی حاد) (۶، ۱۷، ۱۸، ۲۷). عوامل دیگری که این تصمیم گیری را تحت تأثیر قرار می دهند، شامل سن بیمار، بیماری های همراه، میزان پاسخ دهی به تجویز دیورتیک و میزان تبهر پزشک مسئول می باشد (۳).

در این مطالعه از معیارهای RIFLE (در زمان تعریف مطابق با Failure) و اندیکاسیون های معمول دیالیز به منظور شروع RRT استفاده شد. به طور شگفت آوری میزان sCr پایه و eGFR در ۲ گروه تفاوت معناداری نداشتند. بر خلاف نتایجی که به دست آمد، انتظار داشتیم در گروه ED، sCr پایین تر و eGFR بالاتر باشد. توجیه احتمالی برای این اختلاف شاید در تفاوت علت زمینه ای بروز AKI در این ۲ گروه نهفته باشد. رابدومیولیز و هایپوولمی، شایع ترین علت AKI به ترتیب در گروه ED و LD بود. همان طور که می دانیم، رابدومیولیز یک وضعیت هایپرکاتابولیک بوده و sCr نسبت به سایر علل AKI بالاتر می باشد؛ بنابراین مقادیر eGFR (ونه GFR حقیقی) در گروه ED در مقایسه با LD پایین تر گزارش شد. در پایان مطالعه، این مقادیر در گروه ED نسبت به گروه LD کاهش بیشتری نشان داد.

دلیل محتمل دیگر، روش دیالیز مورد استفاده است. بر اساس امکانات، بودجه و نیروی انسانی در اختیار روش همودیالیز مرسوم یا متناوب (IHD) انتخاب شد. در مورد بهترین روش دیالیز برای شروع RRT، بحث بسیاری وجود دارد. عموماً، تصمیم گیری جهت شروع RRT و انتخاب مدالیته دیالیز، تحت تأثیر نظر پزشک مسئول و ویژگی های بیمار (سن، شدت بیماری زمینه ای، بیماری همراه) و تجهیزات و امکانات مؤسسه (نیروی انسانی، تعداد ماشین های دیالیز موجود و بودجه) می باشد (۱۷، ۱۸). در برخی مطالعات غیر تصادفی، CRRT^۶ در شرایط AKI منجر به مرگ و میر کمتر، کاهش بیشتر نیتروژن خون (ازتمی)، بقای بیشتر فرد یا عملکرد کلیه و پیامد بالینی نهایی شده

زمان شروع RRT تحت تأثیر بسیاری از عوامل بالینی و نیز علل زمینه ای AKI می باشد. افراد شدیداً بیمار مقادیر بیشتر اوره و محصولات زائد تولید می کنند و نیازمند اصلاح شدیدتر وضعیت حجمی، متابولیک و الکترولیت می باشند (۲۴، ۲۵). یک مطالعه مروری سیستماتیک و متآنالیز ۱۵ مطالعه دیگر اخیراً بیان داشتند، شواهد به نفع بهترین زمان شروع RRT کافی نمی باشد (۱). از سوی دیگر، باتوجه به این که بسیاری از بیماران مبتلا به AKI بدون نیاز به RRT بهبود می یابند، شاید شروع زودرس دیالیز در همه بیماران غیرضروری باشد (۲).

در مطالعه ای گذشته نگر، گتینگز^۱ و همکارانش، تأثیر زمان شروع RRT بر پیامد بالینی نهایی بیماران دچار AKI ناشی از تروما را بررسی کردند و مشخص شد میزان بقا در LD ۲۰٪ و در ED ۳۹٪ بوده است (۲۶). در مطالعات دیگری که توسط الهی و همکارانش و دمیرکلیک^۲ و همکارانش انجام شد نیز پیامد بالینی بهتری در صورت شروع زودرس درمان جایگزین در مقابل شروع تأخیری گزارش شد (۱۵، ۲۱). طبق نتایج حاصل شده، فواید دیالیز زودرس و تأخیری در هر ۲ گروه یکسان بوده و تفاوت معناداری از نظر آماری بین ویژگی های مورد مقایسه در ۲ گروه وجود نداشت: eGFR پایه و تغییر در مقدار آن بعد از اتمام دوره پیگیری (گروه ED ۳۹/۴۳ ± ۴۸/۶۸ در برابر ۲۸/۲۳ ± ۳۱/۲۷ در گروه LD؛ p=۰/۱۵)، تعداد دفعات دیالیز (۳/۳۳ ± ۳/۳۷ در ED و ۲/۱۸ ± ۲/۵۳ در LD؛ p=۰/۴۶) و مدت زمان بستری (۷/۵۸ ± ۱۵/۸ روز در ED و ۷/۳۴ ± ۱۴/۴ روز در LD؛ p=۰/۶۲). در اینجا لازم است به چند نکته اشاره شود که عدم دستیابی به نتایج معنادار از مقایسه ۲ گروه را توجیه خواهد کرد.

همان طور که اشاره شد، معیارهای استاندارد شروع RRT در شرایط AKI به طور واضح مشخص نشده است. در مطالعات مختلف، عوامل گوناگونی به عنوان آستانه شروع RRT در نظر گرفته شده است: از قبیل مارکرهای بیوشیمیایی (سطح پتاسیم، اوره و کراتینین سرم)، زمان بروز الیگوری، معیارهای RIFLE، وضعیت حجمی و سیستم های امتیازدهی شدت بیماری زمینه ای

³ Severity-of-Illness

⁴ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

⁵ Simplified Acute Physiology Score

⁶ Continuous Renal Replacement Therapy

¹ Gettings

² Demirkilic

است (۲۸-۳۲). از طرفی چند مطالعه دیگر نشان دادند، در شرایط AKI پیامد بالینی نهایی بعد از انجام درمان مداوم جایگزین کلیوی (CRRT) (شامل همه مدالیت‌های آن) ارجحیتی بر پیامد حاصله از IHD ندارد (۱۰، ۳۳-۳۷). در نهایت، حجم نمونه کوچک در این مطالعه آزمایشی نیز تا حدی قادر به توجیه برخی نتایج حاصله می‌باشد. لازم به ذکر است که تعداد نمونه‌ها با توجه به امکانات، بودجه، پرسنل و نیروی انسانی در اختیار انتخاب شدند.

ندارد در صورت بروز AKI، شروع زودرس یا تأخیری RRT سودمندتر می‌باشد. گرچه مطالعات زیادی مزایای شروع زودتر RRT در چنین شرایطی را به تصویر کشیدند، اما بحث بسیار و موارد ناقص فراوانی علیه این نظریه وجود دارد. این مطالعه از نوع آزمایشی در جمعیتی از افراد آسیایی انجام شد. از این رو کارآزمایی‌های تصادفی و کنترل شده قوی‌تر با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌شود تا شاید بتوان بر تناقضات موجود فائق آمد.

تشکر و قدردانی

از راهنمایی‌های خانم دکتر نزهت شاکری در بخش آنالیز آماری تشکر و سپاسگذاری می‌شود.

نتیجه‌گیری

بنابراین در حال حاضر امکان پاسخ دادن به این سؤال وجود

References:

1. Karvellas C, Farhat m, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, *et al.* A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(1):R72-R81.
2. Zarbock A, Singbartl K, Kellum JA. Evidence-based renal replacement therapy for acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75(3):135-139.
3. Clark E, Wald R, Levin A, Bagshaw SM; Canadian Acute Kidney Injury (CANAKI) Investigators. Timing of initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury: a survey of nephrologists and intensivists in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(7):2761-2767.
4. Chou Y, Huang T, Wu V, Wang CY, Shiao CC, Lai CF, *et al.* Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Critical Care*. 2011; 15(3):R134.
5. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007 Mar;33(3):409-413.
6. De Corte W, Vanholder R, Dhondt AW, De Waele JJ, Decruyenaere J, Danneels C, *et al.* Serum urea concentration is probably not related to outcome in ICU patients with AKI and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(10):3211-3218.
7. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 2000;26(12):1824-31.
8. Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D, *et al.* Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 2003;31(2):449-455.
9. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):275-279.
10. Stefan J, Eckardt K. Renal Replacement Strategies in the ICU. *Chest* 2007;132(4):1379-1388.
11. Thakar, C.V, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37(9):2552-2558.
11. Uchino S, Kellum J, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294(7):813-818.
12. Lopes J.A, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, *et al.* Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009;13(2):176-181.
13. García-Fernández N, Pérez-Valdivieso JR, Bes-Rastrullo M, Vives M, Lavilla J, Herreros J, *et al.* Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter Spanish cohort study. *Blood Purif* 2011;32(2):104-111.
14. Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, Çağlar K, Oz BS, Cingöz F, *et al.* Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 2004;19(1):17-20.
15. Palevsky P. Clinical review: Timing and dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(6):232-238.
16. Noel 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(5):473-484.
17. Gibney N, Hoste E, Burdmann E, 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(3):876-880.
18. Carl, D.E, Grossman C, Behnke M, Sessler CN, Gehr TW. Effect of timing of dialysis on mortality in critically ill, septic patients with acute renal failure. *Hemodial Int* 2010;14(1):11-17.
19. Clark W.R, Letteri JJ, Uchino S, Bellomo R, Ronco C. Recent clinical advances in the management of critically ill patients with acute renal failure. *Blood Purif* 2006; 24(5-6):487-498.
20. Elahi M.M, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(5):1027-1031.
21. Bagshaw S, Wald R, Barton J, Burns KE, Friedrich JO, House AA, *et al.* Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury—A prospective multicenter observational study. *J Crit Care* 2012;27(3):268-275.
22. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A, Kirthinada D, Wijeratne S. Renal replacement therapy in sepsis-induced acute renal failure. *Saudi Kidney Dis Transplant* 2009; 20(4):553-559.
23. Bellomo, R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):204-212.
24. Bouman C, Straaten H, Tijssen J, Zandstra D, 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(10):2205-2211.

25. Gettings L.G, Reynolds H.N, Scalea T .Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999 ;25(8):805-813.
26. Nascimento GV, Gabriel DP, Abrão JM, Balbi AL. When is dialysis indicated in acute kidney injury? *Ren Fail* 2010;32(3):396-400.
27. Mehta R. Indications for Dialysis in the ICU:Renal Replacement vs. Renal Support. *Blood Purif* 2001;19(2):227–232.
28. Bellomo R, Farmer M, Bhonagiri S, Porceddu S, Ariens M, M'Pisi D, *et al.* Changing acute renal failure treatment from intermittent hemodialysis to continuous hemofiltration: impact on azotemic control. *Int J Artif Organs* 1999;22(3):145-150.
29. Swartz RD, Bustami RT, Daley JM, Gillespie BW, Port FK. Estimating the impact of renal replacement therapy choice on outcome in severe acute renal failure. *Clin Nephrol* 2005;63(5):335-345.
30. Gangji AS, Rabbat CG, Margetts PJ. Benefit of continuous renal replacement therapy in subgroups of acutely ill patients: a retrospective analysis. *Clin Nephrol* 2005;63(4):267-275.
31. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR, *et al.* Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007;30(4):281-292.
32. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1000-1007.
33. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, *et al.* Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;68(9533):379-385.
34. Uehlinger D, Jakob S, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, *et al.* Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1630–1637.
35. Jacka M, Ivancinova X, Gibney N. Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. *Can J Anesth* 2005;52(3):327–332.
36. Cho K, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, *et al.* Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(11):3132–3138.