

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Др Недим Хамзагић

**ПРОЦЕНА УТИЦАЈА МИКРОИНФЛАМАЦИЈЕ И СЕКУНДАРНОГ
ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗМА НА ЛЕЧЕЊЕ АНЕМИЈЕ КОД
БОЛЕСНИКА НА ХРОНИЧНОМ ПРОГРАМУ ХЕМОДИЈАЛИЗЕ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2018.

I УВОД

Завршни стадијум хроничне болести бубрега је велики здравствени, социјални и економски проблем распрострањен широм света, који показује тенденцију сталног пораста [1]. Удружен је са повећаним кардиоваскуларним морбидитетом и морталитетом и са смањеним квалитетом живота ових болесника [2]. Болесници који се лече редовном хемодијализом изложени су дејству бројних фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести као што су: повишен артеријски крвни притисак, поремећај метаболизма липида, оксидативни стрес, микроинфламација, анемија, недостатак витамина *D*, секундарни хиперпаратиреодизам, повећан проток крви кроз васкуларни приступ за хемодијализу [3-6]. Међу кардиоваскуларним болестима највећа је преваленца хипертрофије леве коморе, исхемијске болести срца и застојне срчане слабости [3-6]. Рано откривање фактора ризика који утичу на преобликовање миокарда леве коморе и на развој убрзане атеросклерозе, омогућава правовремену примену одговарајуће терапије, оптималну контролу анемије и секундарног хиперпаратиреоидизма и спречавање развоја кардиоваскуларних болести код ових болесника [3-6]. Кардиоваскуларне болести су најчешћи узрок смрти болесника који се лече редовном хемодијализом [3-6].

II ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Хемодијализа

Хемодијализа - *HD* (енгл. *Hemodialysis* - *HD*) је метод лечења којим се кроз селективно пропустљиву дијализну мембрану из крви уклањају накупљени непожељни производи метаболизма и истовремено из раствора за хемодијализу преузимају супстанције неопходне за организам болесника и корекцију електролитског састава крви [7]. Сеанса дијализе траје 4-5 часова и понавља се три пута недељно. За то време из крви болесника се у дијализатни простор одстрани толика количина уремијских “отрова”, да је болесник безбедан од електролитских поремећаја у интердијализном периоду, који обично износи 2 до 3 дана [7].

Основни принципи хемодијализе

Кретање честица током *HD* одвија се процесом дифузије - кондукције. Јачина дифузије супстанција зависи од разлике у концентрацији, брзине крвне пумпе (брзина обнављања крви у дијализатору), површине и пропустљивости (структура и величина пора) дијализне мембране [7]. Крв и дијализат крећу се у супротном смеру дуж дијализног пута. То обезбеђује висок градијент концентрације, а самим тим бољу дифузију супстанција за које је дијализна мембрана пропустљива [7]. Транспорт воде одвија се путем ултрафилтрације - конвекције и то доминантно из крвног у дијализатни простор, а мањим делом и у обрнутом смеру (повратна филтрација - “*backfiltration*”). Јачина ултрафилтрације зависи од коефицијента пропустљивости мембране за воду, површине дијализне мембране и градијента хидростатског и осмотског притиска дуж дијализног пута [7]. Процес ултрафилтрације није изолован и не односи се само на протицање молекула воде кроз дијализну мембрану, јер заједно са водом, у истом смеру “ношене” протоком воде пролазе и многе супстанције за које је мембрана пропустљива. Такав транспорт супстанција назива се конвективни транспорт и разликује се од онога у дифузији. Јачина конвективног транспорта означава количину супстанције која се заједно са ултрафилтратом транспортује кроз за њу пропустљиву дијализну мембрану и директно зависи од јачине ултрафилтрације, пропустљивости мембране за дату супстанцију и концентрације те супстанције у крви. Јачина ултрафилтрације и јачина конвективног транспорта неких супстанција у функцији је средњег трансмембранског притиска - *TMP* (енгл. *Transmembrane Pressure - TMP*), али и јачине протока крви. При већој брзини крвне пумпе може се знатно мањим *TMP*-ом постићи иста јачина ултрафилтрације, као и са мањом јачином крвног протока, а већим *TMP*-ом [7]. Конвекција значајније доприноси укупном транспорту супстанција велике молекулске масе (витамин B_{12} , β_2 -микроглобулин) [7].

Дијализне мембране имају централну улогу у процесу *HD*. Могу бити природне и вештачке. Природне мембране деривати су целулозе (*cuprophane*), мање су пропустљиве (“*low-flux*”), имају добре клиренсе малих уремијских токсина, док се већи молекули задржавају, а биокompatibilност је мања. Синтетске мембране (*polysulphon*) су пропустљивије (“*high-flux*”) и знатно биокompatibilније од природних и природно-

синтетских (*hemophan*) мембрана. Приликом додира крви болесника са системом за дијализу дешавају се реакције у које спадају: активација коагулације крви и тромбоцита, активација система комплемента, реакције преосетљивости, промена функција различитих имунских ћелија и стварање цитокина [7].

Процес хемодијализе се обавља уз помоћ машине за дијализу, која поседује низ монитора и регулаторних система који обезбеђују сталност и контролу постављених услова [7]. Најважнији је уређај за дириговану контролу ултрафилтрације (јачине елиминације воде), који може бити програмиран од 0 - 2000 *ml/h*. “Сува-идеална” телесна маса болесника на *HD* може се утврђивати на различите начине. Најчешће се одлучујемо за ону телесну масу са којом се болесник “добро осећа” и нема манифестне едеме у интердијализном периоду, а да при томе добија благи осећај грчева и умерени пад притиска када се искључи са дијализне сеансе. Дисциплиновани болесници који уопште немају резидуалну диурезу у интердијализном периоду не увећавају своју телесну тежину за више од 2-3 килограма [7].

Трајање дијализе обично се изражава бројем часова у току једне недеље и код највећег броја болесника износи 10-12 часова/недељно. Стандард адекватне хемодијализе је бикарбонатна хемодијализа са биокомпатибилним синтетским (полисулфон) “*high-flux*” мембранама и ултрачистом водом за хемодијализу (садржи мање од 10^{-6} *CFU/ml* и ендотоксин < 0.03 *EU/ml* или < 5 *pg/ml*, а спроводљивост треба да јој буде < 10 $\mu S/cm$), Табела 1 [8-10].

Табела 1. Квалитет воде за хемодијализу: ултрачиста вода

Максимални ниво	AAMI 2004	Европска фармакопеја		
		Конвенционална вода	Ултрачиста вода	Стерилна вода
Бактерије	< 200 <i>CFU/ml</i>	< 100 <i>CFU/ml</i>	$< 10^{-6}$ <i>CFU/ml</i>	$< 10^{-6}$ <i>CFU/ml</i>
Ендотоксин	< 2 <i>EU/ml</i>	< 0.25 <i>EU/ml</i>	< 0.03 <i>EU/ml</i>	< 0.03 <i>EU/ml</i>

AAMI - Association for the Advancement of Medical Instrumentation
Измењено према референци [8].

За спречавање тромбозе и очувања функције вантелесне циркулације у току процедуре за хемодијализу примењује се системска хепаринизација са нефракционисаним хепарином, Табела 2 [11].

Табела 2. Стандардна и минимална интермитентна хепаринизација

СТАНДАРДНА ИНТЕРМИТЕНТНА ХЕПАРИНИЗАЦИЈА			
На почетку <i>HD</i>	После <i>I HD</i>	После <i>II</i> сата <i>HD</i>	После <i>III</i> сата <i>HD</i>
5.0 ml	2.5-3.0 ml	2.5-3.0 ml	2.5-3.0 ml
12.5 - 14 ml x 500 IU = 6250 - 7000 IU хепарина			
МИНИМАЛНА ИНТЕРМИТЕНТНА ХЕПАРИНИЗАЦИЈА			
3.0 ml	1.0-1.5 ml	1.0-1.5 ml	1.0-1.5 ml
6.0 - 7.5 ml x 500 IU = 3000 - 3750 ml IU хепарина			

Хепарин ампула: 25000 IU/5 ml

0.9% NaCl sol. 500 ml + Хепарин ампула 25000 IU/5 ml N^oX

1 ml хепаринизираниог физиолошког раствора = 500 IU хепарина

За процену оптималног дозирања нефракционисаног хепарина потребно је праћење одговарајућих параметара, Табела 3 [11].

Табела 3. Параметри за дозирање нефракционисаног и хепарина мале молекулске масе

Параметри испитивања	Нормалне вредности	Циљне вредности
<i>APTT</i>	35 - 45 s	80 - 120 s
<i>WBPTT</i>	60 - 85 s	120 - 160 s
<i>TT</i>	13 - 20 s	50 - 70 s
<i>ACT</i>	120 - 150 s	150 - 200 s
Анти-фактор <i>Xa</i>	< 0.50 U/ml	≥ 0.50 U/ml

APTT - активирано парцијално тромбoplastинско време, *WBPTT* - парцијално тромбoplastинско време, *TT* - тромбинско време, *ACT* - *Activated Clotting Times*/активирано време коагулације

Крв за одређивање параметара коагулације болесника на хемодијализи узима се из артеријске линије, испред места инфузије хепарина, како би се проценио коагулациони статус болесника, а не стање вантелесне циркулације [11]. У случају предозирања или активног крварења после примене хепарина, дејство нефракционисаног хепарина може се неутралисати *i.v.* применом протамина: 1 mg протамина неутралише 100 IU хепарина

(једна ампула протамина 50 mg неутралише 5000 IU хепарина у облику споре *i.v.* ињекције у току 5-10 минута) [11].

Код болесника са повећаним ризиком од крварења индикована је акутна интермитентна хемодијализа без хепарина (пропирање система вантелесне циркулације на сваких 20-30 минута са 150-200 ml 0.9% NaCl sol.), Табела 4 [11].

Табела 4. Процена ризика од крварења код болесника са акутним оштећењем бубрега

Р.Бр.	Параметри коагулације	Нормална вредност	Висок ризик крварења
1.	<i>INR</i>	0.9 - 1.1	> 2.0 - 2.5
2.	<i>APTT</i>	35 - 45 s	> 60 s
3.	Број тромбоцита	150-400 x 10 ⁹ /l	< 60 x 10 ⁹ /l
4.	Дисеминована интраваскуларна коагулопатија - <i>DIC</i>		
5.	Активно крварење		

INR - International Normalized Ratio, *APTT* - активирано парцијално тромбопластинско време

У контраиндикације за примену нефракционисаног хепарина спадају: број тромбоцита мањи од 20-60 x 10⁹/l, тромбоцитопенија изазвана хепарином - *HIT* (енгл. *Heparin Induced Thrombocytopenia* - *HIT*), активно крварење, гастроинтестинално и интракранијално крварење (< 3 месеца), првих 24h након хируршке интервенције и коагулопатија (*APTT* > 65-80 s, *INR* > 2.5-3.0) [11].

Хепарини ниске молекулске масе - *LMWH* (енгл. *Low Weight Molecular Heparin* - *LWMH*) смањују инциденцу развоја тромбоцитопеније, ризик од крварења и имају веће антикоагулантно дејство. Дају се у дози од 2000-3000 IU на сваких 20-30 минута или 30-40 IU/kg *i.v.* у болусу, а затим се наставља са 10-15 IU/kg *i.v.* у инфузији. За мониторинг дозирања користи се активност анти-фактора *Xa* (0.50-1.0 IU/ml за болеснике без ризика од крварења и 0.20-0.40 IU/ml за болеснике са ризиком за крварење) [11].

Клинички значај

Дијализне машине са контролисаном ултрафилтрацијом, бикарбонатна хемодијализа, “*high-flux*” дијализне биокompatibilне мембране и ултрачиста вода за хемодијализу, смањују ризик од развоја морбидитета и морталитета болесника лечених редовним

хемодијализама [12-15]. За процену адекватности хемодијализе користе се Kt/V уреа индекс, степен смањења урее и нормализована брзина разградње протеина, Табела 5 [14].

Табела 5. Формуле за израчунавање параметара нутритивног статуса и параметара адекватности хемодијализе

ПАРАМЕТАР	ФОРМУЛА
$nPCR$	$nPCR = (PCR \times 0.58)/Vd; PCR = 9.35G + 0.29Vd$ $G = [(C1 - C2)/Id] \times Vd; Vd = 0.58 \times TM$
Kt/V	$Kt/V = \ln (C1/C2)$
$spKt/V$	$Kt/V_{sp} = -\ln(C2/C1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C2/C1) \times UF/W$
eKt/V	$eKt/V = spKt/V - (0.47 \times spKt/V/T) + 0.03$
URR	$URR = (1 - R) \times 100 (\%)$

PCR - брзина разградње протеина ($g/kg/dan$), G - степен стварања урее, $C1$ - концентрација урее пре хемодијализе ($mmol/l$), $C2$ - концентрација урее после хемодијализе ($mmol/l$), Id - време између две хемодијализе (h), Vd - волумен течности који се налази у организму (%), T - трајање хемодијализе (h), UF - интердијализни принос (l), W - телесна маса после хемодијализе (kg), R - однос урее у серуму после и пре хемодијализе. $spKt/V$ - "single-pool" Kt/V (уреа кинетички једнопросторни модел), eKt/V - "doble pool" Kt/V „equilibrated“ Kt/V (уреа кинетички двопросторни модел).

Према препорукама *NKF-DOQI* (енгл. *National Kidney Foundation Dialysis Outcome and Quality Initiative - NKF-DOQI*), адекватна је она хемодијализа која обезбеђује $spKt/V$ индекс > 1.2 , просечну концентрацију урее - $TAC < 18 mmol/l$ ($< 50 mg/dl$) (енгл. *Time Average Concentration - TAC*), брзину разградње протеина - $nPCR$ индекс од 1.1-1.3 $g/kg/dan$ уз дневни унос протеина од 1.0 $g/kg/dan$ (енгл. *Normalized Protein Catabolic Rate - nPCR*), степен смањења урее - $URR > 65-70\%$ (енгл. *Urea Reduction Ratio - URR*) и рецикулацију у васкуларном приступу - $R < 10\%$ (енгл. *Recirculation - R*) [12-14]. После постизања адекватне хемодијализе, параметре адекватности хемодијализе треба одређивати најмање једном у три месеца [12-14].

У клиничкој студији *NCDS* (енгл. *American National Cooperative Dialysis Study - NCDS*) доказано је да повећање Kt/V индекса за 0.1 смањује ризик од смрти болесника на хемодијализи за 7 одсто. Болесници код којих је Kt/V индекс < 0.8 и $nPCR < 0.8 g/kg/dan$

имају повећан ризик од морбидитета и морталитета, у односу на болеснике код којих је $Kt/V > 1.2$ и $nPCR > 1.0$ g/kg/дан [12-14].

Интермитентна стандардна хемодијализа - *IHD* (енгл. *Intermittent Hemodialysis - IHD*) захтева коришћење апарата за хемодијализу са контролисаним ултрафилтрацијом, употребу биокompatibilне мембране и бикарбонатног раствора за хемодијализу [12-15]. Дијализна прескрипција треба да омогући остваривање циљног $spKt/V$ уреа индекса од 1.2-1.4. Доза за конвенционалну интермитентну дијализу (три пута недељно) и интензивирани интермитентну (шест пута недељно) хемодијализу треба да буде $spKt/V$ индекс ≥ 1.2 , по појединачном третману. Циљна доза овог модалитета дијализе прати се одређивањем $spKt/V$ индекса, за сваки појединачни третман у току прве две недеље, а затим једном недељно према одговарајућој формули [12-14]:

$$spKt/V \text{ индекс} = -\ln(R-0.008 \times t) + (4-3.5 \times R) \times 0.55 UF/V,$$

где су: \ln - природни логаритам, R - однос урее после и пре дијализе, t - трајање дијализе у сатима, UF - ултрафилтрација у литрима, V - процењена запремина дистрибуције урее.

Волумен дистрибуције урее - V процењује се као 55% телесне масе плус повећање телесне масе условљено појавом отока уз помоћ одговарајуће формуле [12-14]:

$$V = 0.55 \times TM \text{ (kg) пре болести} + (\text{садашња } TM - TM \text{ пре болести}),$$

где су: V - волумен дистрибуције урее, TM - телесна маса.

Хемодијафилтрација

Хемодијафилтрација је ефикасна терапија за замену функције бубрега, којом се уклањају уремијски токсини мале и средње молекулске масе. Овај модалитет дијализне терапије комбинује дифузију и конвекцију. Процесом дифузије се из крви болесника уклањају уремијски токсини мале молекулске масе, а процесом конвекције се одстрањују уремијски токсини средње молекулске масе (β_2 -микроглобулин) [16-22]. Резултати клиничких испитивања показују да хемодијафилтрација поправља исход болесника са волуменима супституције од 15-25.9 литара по сесији. Резултати клиничке студије *DOPPS* (енгл. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study - DOPPS*) указују да волумен супституције од 15-25 литара по сесији смањује стопу смртности за 35% [16-22]. Модалитети дијализе базирани на конвекцији обезбеђују бољу хемодинамску стабилност

болесника, смањују микроинфламацију, количину еритропоеина за остваривање циљне вредности хемоглобина и смањују стопу кардиоваскуларног морбидитета [16-22]. Доза конвекције представља укупни волумен ултрафилтрације остварен у току појединачне постодилуционе хемодијафилтрације. Користе се високопроточне мембране са $Kuf > 50 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$. У факторе који утичу на конвективну дозу спадају: фактори који зависе од болесника, фактори који зависе од прескрипције и фактори који зависе од машине (технички фактори). У факторе повезане са болесником спадају: проток крви кроз васкуларни приступ (болесници који се лече хемодијафилтрацијом захтевају стопу протока крви - $Qb \geq 350-400 \text{ ml/min}$, а ту стопу могу да обезбеде протоци кроз артерио-венску фистулу - $Qavf \geq 500 \text{ ml/min}$). У остале факторе ризика повезане са болесником спадају: висок хематокрит, повећана концентрација протеина у серуму, повећана концентрација албумина у серуму, повећана концентрација липида у серуму (неповољни услови за ултрафилтрацију). Избор дијализатора: користе се високо пропустљиви дијализатори ($Kuf > 50 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$, високо пропустљиви за супстанције чији је *sieving* коефицијент > 0.50) који пружају мали отпор протоку крви (велики дијаметар лумена капиларних влакана од $200 \mu\text{m}$, велики број влакана по пресеку површине, кратка дужина дијализатора). Оптимална величина игле износи *14G* и обезбеђује стабилан проток крви - $Qb \geq 350 \text{ ml/min}$ [16-22]. Антикоагулација треба да спречи тромбозу вантелесне циркулације. Нефракционисани хепарин се примењује у виду *i.v.* болуса $30-50 \text{ IU/kg}$ на почетку сесије хемодијафилтрације, а затим се наставља са континуираном *i.v.* инфузијом $500-700 \text{ IU/h}$. Режим дозирања хепарина за хемодијафилтрацију се не разликује од режима дозирања хепарина код стандардне конвенционалне хемодијализе [16-22].

Прескрипција хемодијафилтрације укључује: постдилуциону *online* хемодијафилтрацију, дијализатор *FX800* („*high-flux*“ мембрана са коефицијентом ултрафилтрације - $Kuf > 20 \text{ ml/h/mmHg/m}^2$), стопу протока крви - $Qb = 400 \text{ ml/min}$, стопу протока дијализата - $Qd = 500 \text{ ml/min}$, стопу протока супституције - $Qsub = 100 \text{ ml/min}$ и појединачно трајање терапијског поступка 4h . На основу задате прескрипције остварују се следећи волумени: волумен крви који се третира у току сесије хемодијафилтрације = $400 \text{ ml/min} \times 240 \text{ min} = 96$ литара по сесији, укупни волумен супституције - $Qsub \text{ (ml/min)} \times T \text{ (min)} = 100 \text{ ml/min} \times 240 \text{ min} = 24000 \text{ ml} = 24$ литара. Укупни ултрафилтрациони волумен представља збир волумена супституције и волумена нето ултрафилтрације. За нето

ультрафилтрацију од 2.5 литара, укупни ултрафилтрациони волумен износи 25.6 литара по сесији. Количина крви која се очисти од β_2 -микроглобулина у току једне сесије једнака је производу укупног волумена ултрафилтрације (конвекције) и сивинг коефицијента за бета-2-микроглобулина, одн. $26.5 \times 0.60 = 15.9$ литара по сесији (сивинг коефицијент за β_2 -микроглобулин износи - $SC = 0.60$) [16-22]. Минимални Kt/V индекс који указује на оптимални волумен конвекције износи ≥ 1.40 . (оптимални волумен конвекције код HDF повезан је са повећањем Kt/V индекса за 20-30% ($spKt/V$ индекс ≥ 1.40) [16-22].

За ефикасан третман хемодијафилтрације користи се запремина раствора за супституцију већа од 15 литара по третману. Раствор за хемодијафилтрацију ствара се *on-line*, филтрира се кроз филтере за ендотоксине и бактерије, а затим се инфундује болеснику (болесници су изложени већем ризику у односу на рутинску стандардну хемодијализу). Конвективне терапије су под строжијим сигурносним и регулаторним стандардима. Максимална концентрација ендотоксина у раствору за супституцију треба да износи: $0.05 EU/ml$. Контролу ендотоксина у раствору за хемодијафилтрацију треба спроводити на свака три месеца. Поред редовног мерења концентрације ендотоксина у раствору за хемодијафилтрацију, потребан је редовни мониторинг машина за хемодијафилтрацију, прецизни протоколи за стерилизацију машина, контрола и правовремена замена филтера („двоструки степен микробиолошке сигурности“) [16-22]. У циљу смањења специфичних ризика повезаних са *on-line* хемодијафилтрацијом, потребно је развити одговарајуће „*checklist*“, које треба да укључе основне предуслове, протоколе који покривају техничке услове, клиничку праксу и едукацију средњег медицинског особља (континуирани програм побољшања квалитета рада) [16-22].

Хемодијафилтрација је контраиндикивана код болесника са ново израђеном артерио-венском фистулом за хемодијализу (временски период мањи од 6 недеља) или уколико се артерио-венска фистула за лечење вантелесном терапијом користи у временском периоду мањем од три недеље (пункција AV фистуле се врши малим иглама, са постепеним повећањем: $17G \rightarrow 16G \rightarrow 15G \rightarrow 14G$) [1-3]. Максимална безбедоносна ограничења притисака вантелесне циркулације су: артеријски притисак $-200 mmHg$, венски дијализни притисак: $+200 mmHg$, трансмембрански притисак - TMP : $+400 mmHg$, притисак крви пре уласка у филтер: $+600 mmHg$. Тренутно ни једна машина за хемодијафилтрацију нема

могућност директног подешавања фракције филтрације, нити циљног конвективног волумена: $V_{conv} = Q_{conv} \times T$ [16-22].

Болесници који се лече постдилуционом *on-line* хемодијафилтрацијом (висок конвективни волумен - $V_{conv} \geq 23$ л/по сесији) имају мањи ризик од неповољног исхода и бољи одговор на примену еритропоетина у односу на болеснике који се лече стандардном хемодијализом [22].

Анемија

Анемија је веома честа компликација код болесника са хроничним болестима бубрега. Јавља се код болесника са хроничним болестима бубрега, када клиренс ендогеног креатинина падне испод $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Преваленција анемије код болесника са хроничним болестима бубрега обрнуто је повезана са резидуалном функцијом бубрега. Код болесника са клиренсом ендогеног креатинина већим од $50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ преваленција анемије износи 25%, прогресивно се погоршава са опадањем јачине гломерулске филтрације, тако да њена преваленција код болесника са клиренсом ендогеног креатинина мањим од $25 \text{ ml/min/1.73m}^2$ износи 87%, а присутна је у преко 90% болесника са завршним стадијумом хроничне слабости бубрега, који отпочињу лечење редовним понављаним хемодијализама [23, 24]. Анемија код болесника са хроничним болестима бубрега првенствено је узрокована недостатком еритропоетина.

Еритропоетин (*Epo*) је гликопротеин молекулске масе 34 kDa , који је неопходан за пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе [25]. У физиолошким условима нормална концентрација еритропоетина износи $4\text{-}26 \text{ mU/ml}$. Између еритропоетина, концентрације гвожђа у серуму и еритроцитопоезе доказана је статистички значајна повезаност [26]. Гастроинтестинални губитак крви, крвављење из утеруса код жена пре менопаузе, хипотиреоза и хемоглобинопатије су ређи узроци анемије код болесника са хроничним болестима бубрега [24-26].

Анемија је независан фактор ризика за прогресију хроничне болести бубрега и развој кардиоваскуларних компликација. Анемија, преко хипоксије и оксидативног стреса, доприноси прогресији хроничне болести бубрега. Хипоксија и оксидативни стрес стимулишу фибробласте интерстицијума бубрега да појачано стварају протеине

ванћелијског матрикса. Повећано стварање и накупљање протеина ванћелијског матрикса у интерстицијуму бубрега, имају за последицу ожиљавање тубулоинтерстицијума. Хипоксија, такође умањује стварање металопротеиназа, ензима који разграђују протеине ванћелијског матрикса и повећава испољавање блокатора металопротеиназа, *TIMP-1*. Све то за последицу има ожиљавање тубулоинтерстицијума. Ожиљавање тубулоинтерстицијума, прогресивни губитак интерстицијумских капила, уметање ванћелијског матрикса између перитубулских капила и тубула, доводи до исхемијског оштећења ћелија тубула, разарања тубула, смањења броја нефрона и прогресивног опадања јачине гломерулске филтрације [27, 28].

Анемија (неадекватна оксигенација ткива) доводи до активације хемодинамских и не-хемодинамских адаптационих механизма. Не-хемодинамска адаптација укључује повећано ендогено стварање еритропоетина и повећање концентрације 2.3-дифосфоглицерата у еритроцитима. Хемодинамски адаптациони механизми се укључују када је концентрација $Hb < 100 \text{ g/l}$, а њихова активација за последицу има оптерећење леве коморе волуменом, *Схема 1. Оптерећење леве коморе волуменом (повећан дијастолни стрес зида леве коморе)* доводи до постављања нових саркомера у низу и повећања унутрашњег дијаметра леве коморе. Процес дилатације леве коморе повећава систолни стрес зида леве коморе, а повећан систолни стрес подстиче паралелно постављање нових саркомера, при чему долази до задебљања зида леве коморе и развоја ексцентричне хипертрофије леве коморе. Код оптерећења леве коморе волуменом, задебљање зида и хипертрофија леве коморе настају секундарно и имају за последицу смањење тензије зида леве коморе у систоли [29]. Корекција анемије у предијализном периоду спречава преобликовање леве коморе. У клиничкој студији *CREATE* (енгл. *Cardiovascular Risk reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin beta - CREATE*) доказано је да рана корекција анемије спречава хипертрофију леве коморе и кардиоваскуларни морбидитет. Корекција анемије применом еритропоетина и постизање нивоа хемоглобина $\geq 110 \text{ g/l}$, праћена је регресијом хипертрофије леве коморе у току шест месеци од започињања терапије еритропоетином [30].

Параметри за процену анемије

Скрининг за дијагностиковање анемије код болесника са хроничним болестима бубрега треба отпочети када клиренс ендогеног креатинина падне испод $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ [30, 31]. Основно испитивање анемије треба да обухвати одређивање: концентрације хемоглобина, индекса еритроцита (*MCV* и *MCH*), апсолутног броја ретикулоцита, мерење концентрације феритина у серуму, одређивање засићења трансферина гвожђем (*TSAT*) и одређивање концентрације *C* реактивног протеина (*CRP*) у серуму [30, 31]. Потпуније испитивање треба да укључи и тестове за утврђивање хемоллизе (хаптоглобин, *LDH*, билирубин, *Coombs*-ов тест), електрофорезу хемоглобина, концентрацију алуминијума у серуму, преглед костне сржи у одређеним случајевима и утврђивање окултног гастроинтестиналног кривљења [30,31].

Метаболизам гвожђа

Укупна количина гвожђа у организму износи 3000-5000 *mg*, дневно се из гастроинтестиналног тракта апсорбује 1-2 *mg* гвожђа, а иста толика количина и дневно излучи из организма. Највећи део гвожђа је у хемоглобину еритроцита (1800-2000 *mg*), миоглобин мишића садржи приближно 300 *mg*, а око 600 *mg* је депоновано у ретикулоендотелном систему (јетра, макрофаги). Дневно се 20-25 *mg* гвожђа транспортује до коштане сржи и користи за стварање нових еритроцита, а иста количина гвожђа се враћа макрофагима због разградње и фагоцитозе старих еритроцита [32, 33]. Најактивнији део гвожђа налази се у плазми, везан је за трансферин у количини од 3 *mg* и повезује све друге одељке гвожђа у организму [32, 33]. Хомеостаза гвожђа је највећим делом регулисана апсорпцијом гвожђа у дуоденуму и проксималном јејунуму. Постоје два различита пута апсорпције гвожђа: апсорпција гвожђа везаног за хем и пут апсорпције гвожђа које није везано за хем (*non-haem* пут) [32, 33]. Гвожђе које није везано за хем је у феро облику (Fe^{3+}), под дејством фериредуктазе, ензима у апикалној слузници ентероцита, редукује се у фери облик (Fe^{2+}) [32, 33]. Редуковани, фери облик гвожђа се апсорбује и унутар ентероцита преноси помоћу транспортера за двовалентне метале (*DMT1*) до феропортина (транспортни протеин) на базалној мембрани ентероцита и доспева у

циркулацију [32]. Гвожђе које се у фери облику апсорбује и доспева у циркулацију, под дејством хефестина на базалној мембрани ентероцита или церулоплазмина у плазми/крви, претвара се у феро облик Fe^{3+} и у том облику везује за трансферин, који омогућава транспорт гвожђа до осталих одељака гвожђа у организму [32, 33]. У хроничној слабости срца и бубрега, у миљеу цитокина због микроинфламације, смањује се капацитет трансферина да веже гвожђе са просечних $330 \mu g/dl$ на $220 \mu g/dl$, услед чега се количина гвожђа везаног за трансферин са $3 mg$ смањује на $2 mg$ [32, 33]. Транспорт гвожђа из гастроинтестиналног тракта до плазме и његово даље кретање регулисано је хепцидином, ендогеним пептидом који се ствара у јетри [32, 33]. Цитокини (интерлеукин-6) повећавају стварање хепцидина у јетри, а он повећава активност транспортера *DMT1* у макрофагима, блокира активност феропортина у ћелијама мукозе гастроинтестиналног тракта (ентероцитима) и макрофагима, услед чега се олакшава складиштење и смањује ослобађање гвожђа из депоа (ретикулоендотелног система: јетра, макрофаги). Осовина хепцидин-феропортин има значајну улогу у регулацији хомеостазе ванћелијског гвожђа [32, 33].

Микроинфламација

Нормална концентрација *C*-реактивног протеина (*CRP*) у серуму износи $\leq 5 mg/l$, а концентрација *CRP*-а $> 10 mg/l$ указује на микроинфламацију и повећан ризик за развој атеросклеротских кардиоваскуларних компликација [34, 35]. Микроинфламација је присутна код 30-50% болесника, а квалитет воде за хемодијализу, биокомпатибилност дијализне мембране и васкуларни приступ за хемодијализу имају значајну улогу у изазивању и одржавању хроничне микроинфламације ниског степена код ових болесника [34-36]. Микроинфламација има значајну улогу у процесу атеросклерозе, развоју и руптури атеросклеротског плака, а њено рано откривање и правовремена примена одговарајућег лечења значајно смањују развој кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета код болесника који се лече хемодијализом [34-37].

Код болесника који се лече хемодијализом главни узроци развоја микроинфламације су: биоинкомпатибилност дијализне мембране, конвенционални раствор за хемодијализу,

повратна ултрафилтрација, клинички испољена и латентна инфекција васкуларног приступа за хемодијализу (централни венски катетер за хемодијализу, артерио-венски графт, артерио-венска фистула), Табела 6 [38, 39].

Табела 6. Потенцијални узроци микроинфламације код болесника на хемодијализи

ПОВЕЗАНИ СА БОЛЕСНИКОМ		ПОВЕЗАНИ СА ХЕМОДИЈАЛИЗОМ
Смањен бубрежни клиренс цитокина Уремијски токсини стимулишу стварање цитокина Хронична слабост срца/оптерећење волуменом Атеросклеротски процеси <i>per se</i>		CVK катетери, инфекција AV графта/фистуле Биоинкомпатибилност дијализне мембране Излагање ендотоксинима и другим CIS Раствор за хемодијализу Повратна филтрација
Инфекција	<i>Chlamidia pneumoniae</i> <i>Helicobacter pylori</i> хепатитис B, хепатитис C инфекције зуба и гингива	
генетски фактори		

CIS - супстанције које подстичу стварање цитокина, CVK - централни венски катетер

Тип и проточност (*flux*) дијализне мембране утичу на микроинфламацију болесника који се лече хемодијализом. Супстанције које подстичу стварање прозапаљенских цитокина из дијализне течности могу проћи кроз неоштећену дијализну мембрану у крв болесника и узроковати микроинфламацију (мали фрагменти бактеријске DNA), Табела 7 [39, 40].

За откривање продуката бактерија у раствору за хемодијализу (дијализату) користи се биолошки тест индукције мононуклеарних ћелија периферне крви да стварају цитокине - *PBMC* (*cytokine induction in peripheral blood mononuclear cells*), а за откривање липополисахарида - *LPS* и супстанција које настају из *LPS*-а користи се *LAL* (енгл. *Limulus-Amebocyte-Lysate test - LAL*) тест [40].

Резултати клиничких испитивања показују да *high-flux* полисулфонске мембране имају способност адсорпције бактеријских продуката, боље одстрањују супстанције које индукују стварање цитокина (*CIS*), а пролазак ових супстанција из раствора за хемодијализу у крв болесника значајно је мањи у односу на *low-flux* целулозне мембране [40]. Такође, доказано је да је ултрачист раствор за хемодијализу (бактерије $< 10^{-1}$ CFU/ml

и ендотоксин $< 0.03 \text{ EU/ml}$) повезан са нижом концентрацијом параметара микроинфламације (позитивни реактанати акутне фазе) [40].

Табела 7. Супстанције које подстичу (индукују) стварање цитокина - *CIS* и њихова детекција/откривање

Бактеријске супстанције	Молекулска маса	<i>LAL</i> тест	<i>PBMC</i> тест
<i>LPS</i> , фрагменти <i>LPS</i>	2-103 <i>kD</i>	+	+
Липид А	2-4 <i>kD</i>	+	+
Пептидогликани	1-20 <i>kD</i>	-	+
Мурамилпептидазе	0.4-1 <i>kD</i>	-	+
Егзотоксини	20-70 <i>kD</i>	-	+
Фрагменти егзотоксина	$< 5 \text{ kD}$	-	+
Бактеријска <i>DNA</i>	$< 5 \text{ kD}$	-	+

LAL - *limulus-amebocyte-lysate* тест, *PBMC* - тест индукције мононуклеарних ћелија периферне крви да стварају цитокине, *LPS* - липополисахариди, + реакција, - одсуство реакције

Резултати клиничких испитивања показују да *high-flux* полисулфонске мембране имају способност адсорпције бактеријских продуката, боље одстрањују супстанције које индукују стварање цитокина (*CIS*), а пролазак ових супстанција из раствора за хемодијализу у крв болесника значајно је мањи у односу на *low-flux* целулозне мембране [40]. Такође, доказано је да је ултрачист раствор за хемодијализу (бактерије $< 10^{-1} \text{ CFU/ml}$ и ендотоксин $< 0.03 \text{ EU/ml}$) повезан са нижом концентрацијом параметара микроинфламације (позитивни реактанати акутне фазе) [40].

Бикарбонатна хемодијализа са полисулфонском биокомпатибилном мембраном и употреба ултрачистог раствора за хемодијализу значајно доприносе смањењу концентрације *CRP*-а [38-40]. Употреба ултрачисте воде за хемодијализу (ултрачистог раствора за хемодијализу) значајно доприноси смањењу концентрације инерлеукина 6 и *C*-реактивног протеина у серуму [38-40]. Након 12 месеци лечења болесника са ултрачистим раствором за хемодијализу долази до статистички значајног смањења *CRP*-а и *IL-6*, у поређењу са болесницима који су лечени стандардним (конвенционалним) раствором за хемодијализу [38-40]. Ултрачист раствор за хемодијализу може успорити опадање резидуалне функције бубрега, побољшати нутритивни статус болесника, повећати сензитивност еритропоеина и смањити кардиоваскуларни морталитет болесника са

завршним стадијумом хроничне слабости бубрега који се лече хемодијализом [38-40]. Оптимизација дијализног третмана, употреба дијализатора са полисулфонском мембраном и ултрачистог раствора за хемодијализу смањују ниво *CRP*-а у серуму [41, 42].

Секундарни хиперпаратиреоидизам

Хронична болест бубрега се дефинише као јачина гломерулске филтрације мања од $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, у одсуству оштећења бубрега, у току најмање три месеца, или као оштећење бубрега (протеинурија, хематурија, патолошки седимент мокраће) уз очувану *JGF* ($JGF > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$) [43-46]. Поремећаји метаболизма минерала у хроничној болести бубрега укључују промене у концентрацији калцијума, фосфата, витамина *D* и паратхормона у серуму. У хроничној болести бубрега (стадијум 2 и 3), у стадијуму „нормалне концентрације калцијума и фосфата у серуму“, укључују се механизми адаптације: повећан ниво *FGF-23* и паратхормона у серуму. Ови хормони повећавају фракциону екскрецију фосфата на нивоу бубрега, а паратхормон ослобађа калцијум из коштаног ткива и на тај начин одржавају концентрацију калцијума и фосфата у серуму у нормалном распону [43-46]. У стадијуму 3 ($JGF = 59-30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) постепено се исцрпљују механизми адаптације, концентрација калцијума се постепено смањује и приближава доњој нормалној граници, а концентрација фосфата постепено расте и приближава се горњој нормалној граници. Када *JGF* падне испод $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ исцрпљују се механизми адаптације, услед чега долази до смањења концентрације калцијума (хипокалцемија) и повећања концентрације фосфата у серуму (хиперфосфатемија) [43-45]. У одмаклој хроничној болести бубрега, иако је повећана концентрација *FGF-23* у серуму, његово дејство на екскрецију фосфата је смањено због смањеног испољавања ко-рецептора *Klotho*. Због смањене активности 1α -хидроксилазе смањено је стварање калцитриола, због чега се продубљују хипокалцемија и хиперфосфатемија, повећава секреција паратхормона и развија секундарни хиперпаратиреоидизам [43-46].

Смањена концентрација калцијума и калцитриола у серуму за последицу имају смањење броја рецептора осетљивих на калцијум (*CaSR*) и рецептора за витамин *D* (*VDR*)

на површини ћелија паратиреоиде, што доприноси отежаној оптималној контроли секундарног хиперпаратиреоидизма [43-46].

Параметри за процену секундарног хиперпаратиреоидизма

Код болесника који болују од хроничне болести бубрега (стадијум 3) потребно је одредити калцијум, фосфат, алкалну фосфатазу и паратхормон [47-49]. Код ових болесника мониторинг треба поновити за 6-12 месеци. У хроничној болести бубрега стадијума 4, калцијум и фосфат треба одређивати на 3-6 месеци, а алкалну фосфатазу и паратхормон на 6-12 месеци. Код болесника са петим стадијумом хроничне болести бубрега, калцијум и фосфат треба одређивати на свака 1-3 месеца, паратхормон сваких 3-6 месеци, а алкалну фосфатазу сваких 12 месеци [47-49]. Код сваког болесника који болује од хроничне болести бубрега (стадијума 3-5) потребно је одредити и концентрацију $25(OH)D_3$ (калцидиол) у серуму, а учесталост одређивања (на сваких 3-6 месеци) зависи од почетне концентрације [47-49].

Лечење секундарног хиперпаратиреоидизма

Лечење секундарног хиперпаратиреоидизма укључује хигијенско-дијететски режим, примену везивача фосфата са и без калцијума, активних облика витамина *D*, калцитриола, парикалцитол, калцитриола, калцимитетика (медикаментозна паратиреоидектомија), али и одговарајући модалитет дијализе (хемодијафилтрација) [50-52]. Резултати до сада учињених испитивања указују да витамин *D* утиче на хематопоезни систем болесника који се лече редовном хемодијализом. Недостатак витамина *D* је повезан са микроинфламацијом, функционалним недостатком гвожђа и смањеном концентрацијом хемоглобина у крви код ових болесника. Препарати витамина *D* (*alfacalcidol*, *cholecalciferol*, *ergocalciferol*) позитивно утичу на анемију код болесника који се лече редовном хемодијализом. Испитивања показују да парикалцитол (*paricalcitol*) поред смањења концентрације интактног паратхормона у серуму, смањује резистенцију на дејство еритропоетина (примена парикалцитола је удружена са нижим вредностима

индекса резистенције на дејство еритропоетина) и повећава концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом [50-52].

Лечење анемије

Према *NKF-DOQI* (енгл. *National Kidney Foundation - NKF*) смерницама еритропоетин треба применити код болесника са хроничном слабошћу бубрега код којих је ниво хематокрита - *Hct* < 30% (ниво хемоглобина - *Hb* < 100 g/l), а циљни ниво *Hct* треба да износи 33-36% (*Hb* = 110 - 120 g/l), Табела 8 [14, 15]. Према *EBPG* (енгл. *European Best Practice Guidelines - EBPG*) смерницама, код болесника са хроничним болестима бубрега, са применом еритропоетина треба започети када концентрација *Hb* падне испод 110 g/l [14, 15].

Табела 8. Врсте агенаса који стимулише еритропоезу: доза и учесталост примене (i.v. примена)

Врста еритропоетина	Иницијална доза	Учесталост дозе одржавања
Епоетин- α	50 IU/kg, 3 x недељно	1-3 x недељно
Епоетин- β	40 IU/kg, 3 x недељно	1-3 x недељно
Епоетин- δ	40 IU/kg, 3 x недељно	1-3 x недељно
Дарбепоетин- α	0.45 μ g/kg, 1 x недељно 0.75 μ g/kg, 1 x 2 недеље	1 x 2 недеље/ 1 x месечно
CERA	0.6 μ g/kg, 1 x 2 недеље	1 x месечно

CERA - Continuous Erythropoietin Receptor Activator: Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta

Примена гвожђа

Пре примене еритропоетина неопходно је урадити мониторинг гвожђа у организму. Тај мониторинг укључује одређивање концентрације феритина у серуму (показатељ попуњености депоа гвожђа), засићење трансферина гвожђем - *TSAT* (количина гвожђа која циркулише у плазми), и проценат хипохромних црвених крвних ћелија у плазми (*RBC*) (индиректни показатељ инкорпорације Fe^{2+} у црвене крвне ћелије), Табела 9 [14, 15, 53].

Табела 9. Параметри за процену статуса гвожђа у организму

ПАРАМЕТРИ	НОРМАЛНА ВРЕДНОСТ
Концентрација гвожђа у серуму - Fe^{2+}	$Fe^{2+} = 7-26 \mu mol/l$ (ж) $Fe^{2+} = 11-27 \mu mol/l$ (м)
Засићење трансферина гвожђем - <i>TSAT</i>	<i>TSAT</i> = 20 - 40%
Концентрација феритина у серуму - <i>F</i>	<i>F</i> = 100 - 500 <i>ng/ml</i>
Процент хипохромних еритроцита - <i>RBC</i>	<i>RBCs</i> < 2.5%
Концентрација солубилног рецептора за трансферин- <i>sTfR</i>	<i>sTfR</i> = 1.08 - 2.02 <i>mg/l</i>
Садржај хемоглобина у ретикулоциту - <i>CHr</i>	<i>CHr</i> = 26 - 34 <i>fmol/ml</i>

Недостатак гвожђа у организму може бити апсолутни и функционални. "Апсолутни" дефицит гвожђа је удружен са концентрацијом феритина у серуму мањом од 100 $\mu g/l$. Апсолутни недостатак гвожђа настаје као последица гастроинтестиналног крварења (окултно крварење због уремијског гастритиса), које је погршано смањеном функцијом тромбоцита због уремијског миљеа и примене нефракционисаног хепарина за антикоагулацију вантелесне циркулације [53]. Три главна узрока губитка крви код болесника који се лече хемодијализом су: техника хемодијализе, редовно узорковање крви за лабораторијске анализе и окултно интестинално крварење због уремијске ентеропатије и дисфункције тромбоцита [53]. Процењује се да губитак крви код једног болесника који се лечи хемодијализом у току једне године износи 4-12 литара (2-6 грама гвожђа годишње, један литар крви садржи око 500 *mg* гвожђа). Губитак крви по сесији хемодијализе износи 0.3-0.9 *ml*, односно око 165 *ml* крви у току једне године. Неочекивана крварења или стварање коагулума у вантелесној циркулацији повећавају губитак крви и гвожђа, Табела 10 [53]. Други главни узрок губитка крви код болесника који се лече хемодијализом је редовно узорковање за лабораторијске анализе. У Јапану, годишње се изгуби 600 *ml* крви по болеснику, у дијализним центрима других земаља око 350-450 *ml*. Трећи узрок губитка крви су окултна гастроинтестинална крварења: уремијска ентеропатија + дисфункција тромбоцита + хепарин за вантелесну коагулацију (2.2 литара годишње) [53].

Табела 10. Губитак крви код болесника који се лече хемодијализом

Узрок губитка крви	Количина
Техника хемодијализе: крвне линије + мембрана	165 ml крви годишње
Окултно гастроинтестинално крварење	2257 ml крви годишње
Узорковање крви за редовне лабораторијске анализе	428 ml крви годишње
Нега/одржавање централних венских катетера	2680 ml крви годишње
Болесници са нативном АВ фистулом за HD	2680 ml крви годишње
	1340 mg гвожђа годишње
Болесници са централним венским катетером за HD	5320 ml крви годишње
	2765 mg гвожђа годишње

HD - хемодијализа

"Функционални" дефицит гвожђа се карактерише адекватном попуњеношћу депоа гвожђа у организму и слабошћу ослобађања гвожђа из тих депоа. Код функционалног дефицита гвожђа концентрација феритина у серуму може бити нормална или повишена, засићење трансферина гвожђем (*TSAT*) је мање од 20%, а број хипохромних еритроцита је већи од 10%. Функционални дефицит гвожђа надокнађује се *i.v.* применом препарата Fe^{2+} и праћен је значајним порастом концентрације хемоглобина [14, 15, 53]. Смањена концентрација феритина у серуму има високу осетљивост и специфичност, али не и висока његова концентрација за дијагностиковање вишка гвожђа. На концентрацију феритина у серуму утичу и бројни други фактори, као што су: пол, године старости, инфекција, малигнитет, хипертиреозидизам и болести јетре. Златни стандард за процену статуса гвожђа у организму је мерење његове концентрације у ћелијама јетре, а то се постиже магнетном резонанцијом јетре. Концентрација гвожђа у јетри не корелише са конвенционалним маркерима за процену стања гвожђа у организму [14, 15, 53].

Болесницима код којих се дијагностикује анемија треба надокнадити гвожђе, тако да ниво феритина у серуму буде изнад 100 $\mu g/l$, а засићење трансферина гвожђем (*TSAT*) изнад 20% [14, 15, 53]. Код болесника са доказаним функционалним дефицитом гвожђа и болесника са преоптерећењем гвожђа (феритин у серуму > 500 $\mu g/l$) индиковано је применити *i.v.* високе дозе витамина C - 300 mg једном недељно у периоду од 8 недеља [54]. Према препорукама *KDIGO* интравенско гвожђе треба применити када је *TSAT* < 30% и када је концентрација феритина у серуму мања од 500 ng/ml . Примена гвожђа се не саветује код болесника, код којих је *TSAT* > 30%, а концентрација феритина већа од 500

ng/ml, посебно ако је она већа од 800 *ng/ml* [48-55]. Резултати до сада учињених испитивања указују да болесници са *TSAT*-ом већим од 30% и концентрацијом феритина у серуму већом од 1500 *ng/ml* имају за 50% већи ризик од неповољног исхода [55-57].

Приликом доношења одлуке о потреби примене гвожђа, потребно је код сваког болесника појединачно (индивидуални приступ) размотрити могућност начина примене гвожђа: *per os* или *i.v.* [57, 58]. Одлука се доноси на основу: тежине анемије, тежине недостатка гвожђа, расположивости венске линије (квалитет крвних судова), терапијски одговор на ранију примену интравенског гвожђа, модалитет дијализе, комплијантности анемије, трошкова лечења [57, 58]. Препарати гвожђа за *per os* примену се лоше апсорбују из гастроинтестиналног тракта. Предности интравенске примене гвожђа су бржи пораст концентрације хемглобина у крви, а њени главни недостаци су: оштећење крвних судова (могућност израде артерио-венске фистуле за хемодијализу) и појава озбиљних нежељених догађаја - *SAE* (енгл. *Serious Adverse Events - SAE*) [57, 58]. Нежељене реакције на интравенску примену гвожђа могу бити: алергијске и токсичне. Треба препознати болеснике који имају повећан ризик од развоја озбиљних нежељених догађаја: бронхијална астма, мастоцитоза, раније алергијске реакције и атопијска конституција болесника. Код интравенске примене препарата гвожђа који не садрже декстран, озбиљан нежељени догађај се јавља 1/200.000 примењених доза *i.v.* гвожђа [57, 58]. Према препорукама *EMA* (енгл. *European Medicine Agency - EMA*), након *i.v.* примене гвожђа болесника треба пратити у току 30 минута. Поред потенцијала за алергијске реакције, *i.v.* препарати гвожђа имају повећан ризик од оксидативног стреса, ризик од инфекција и развоја секундарне хемохроматозе. Слободни радикали кисеоника убрзавају развој атерогенезе и повећавају ризик од кардиоваскуларних догађаја [57, 58]. Гвожђе је значајан кофактор за раст бактерија, тако да *i.v.* примена повећава ризик од *de novo* инфекција или може погоршати постојећу инфекцију. На крају, *i.v.* примена гвожђа може бити праћена његовим накупљањем у јетри, панкреасу, срцу, а све то за последицу може да има развој оштећења органа [57, 58]. Концентрација гвожђа у јетри корелише са укупним садржајем гвожђа у организму болесника са секундарном хемохроматозом. Код здравих особа горња нормална концентрација гвожђа у јетри износи 32 $\mu\text{mol/g}$. Концентрација гвожђа у јетри већа од 50 $\mu\text{mol/g}$ указује на повећано накупљање гвожђа, а концентрација већа од 200 $\mu\text{mol/g}$ указује на тешко оптерећење јетре гвожђем [57, 58]. Једини расположиви хелатор гвожђа је

дефероксамин/deferroxamine (*Desferal*[®]), који се користи за превенцију хемосидерозе (хемосидероза повезана са хемодијализом) и за лечење поремећаја функције органа због таложења гвожђа (срчана инсуфицијенција, мултипли ендокринолошки поремећаји, фиброза јетре) [57, 58]. За време *i.v.* инфузије дефероксамина може да се јави алергијска реакција. Код болесника који се лече хемодијализом саветује се *i.v.* примена гвожђа једном недељно или једном у две недеље, уз мониторинг *TSAT*-а и феритина у серуму. Код болесника са активном системском инфекцијом гвожђе не треба примењивати интравенски [57, 58].

Постоји више формулација гвожђа: везачи фосфата који садрже гвожђе (*feric citrate*, *sucroferric oxyhydroxide*), препарати *i.v.* гвожђа са продуженим дејством (продужено време полуживота: *iron carboxymaltose*, *iron isomaltoside*) и раствор за хемодијализу који садржи гвожђе (*feric pyrofosfate citrate*), Табела 11 [57, 58].

Табела 11. Препарати гвожђа за интравенску примену

Нази лека	<i>Sodium ferric gluconate</i>	<i>Iron sucrose</i>
	<i>Ferrlecit</i> [®]	<i>Venofer</i> [®]
Формулација	12.5 mg/ml, 62.5 mg/5ml	20 mg/ml, 100 mg/5ml
Максимална појединачна доза	125 mg	200 mg
Минимално време примене	10-60 min	10-30 min
Тест доза	Не	Не
Нази лека	<i>Ferric carboxymaltose</i>	<i>Low molecular iron dextran</i>
	<i>Ferinject</i> [®]	<i>Cosmofer</i> [®]
Формулација	50 mg/ml, 100 mg/2ml, 250 mg/5ml, 500 mg/10ml	50 mg/ml, 100 mg/2ml 250 mg/5ml, 500 mg/10ml
Максимална појединачна доза	1000 mg	20 mg/kg
Минимално време примене	15 min	4-6h
Тест доза	Не	Да

Физичко-хемијске и фармако-кинетичке карактеристике препарата гвожђа за интравенску примену приказане су у табели 12 [58].

Табела 12. Физичко-хемијске и фармакокинетичке карактеристике препарата гвожђа за интравенску примену

Комерцијални назив	<i>Venofer®</i>	<i>Ferrlecit®</i>	<i>DexFerrum®</i>	<i>Cosmofer®</i>
Састав	<i>Iron sucrose</i>	<i>Iron gluconate</i>	<i>Iron dextran-HMW</i>	<i>Iron dextran-LMW</i>
Молекулска маса - <i>MW</i>	34-60 <i>kDa</i>	289-440 <i>kDa</i>	265 <i>kDa</i>	165 <i>kDa</i>
Реактивност	умерена	висока	ниска	ниска
Време полуживота (<i>h</i>)	5.3-6	1.4	9.4-87.4	20
<i>C_{max}</i> (<i>mgFe/ml</i>)	35.3	20.6	-	120
<i>AUC</i> (<i>mgFe/l x h</i>)	83.3	35	-	1371
Клиренс (<i>l/h</i>)	1.23	2.99	-	-
Максимална доза / <i>i.v.</i> инф./	300	125	100	20 <i>mg/kg</i>
Минимално време инфузије	90 <i>min</i>	60 <i>min</i>	240 <i>min</i>	15 <i>min</i>
Комерцијални назив	<i>Ferinject®</i>	<i>Monofer®</i>	<i>Rienso® (Europe)</i>	<i>Feraheme® (USA)</i>
Састав	<i>Iron carboxymaltose</i>	<i>Iron isomaltoside</i>	<i>Ferumxytol</i>	<i>Ferumxytol</i>
Молекулска маса - <i>MW</i>	150 <i>kDa</i>	150 <i>kDa</i>	750 <i>kDa</i>	750 <i>kDa</i>
Реактивност	ниска	ниска	ниска	ниска
Време полуживота (<i>h</i>)	7-12	23.2	14.7	14.7
<i>C_{max}</i> (<i>mgFe/ml</i>)	37	37.3	130	130
<i>AUC</i> (<i>mgFe/l x h</i>)	333	1010	1010	922
Клиренс (<i>l/h</i>)	0.26	0.10	0.11	0.11
Максимална доза / <i>i.v.</i> инф./	20 <i>mg/kg</i>	20 <i>mg/kg</i>	510 <i>mg</i>	510 <i>mg</i>
Минимално време инфузије	15 <i>min</i>	60 <i>min</i>	15 <i>min</i>	15 <i>min</i>

Разликујемо два облика гвожђе декстрана у зависности од молекулске масе. Гвожђе декстран велике молекулске масе је повезан са озбиљним нежељеним реакцијама, као што су: анафилактичка реакција. Данас је на располагању формулација гвожђе декстран мале молекулске масе (*CosmoFer*[®] у Европи), чија је примена повезана са много мањим нежељеним реакцијама [59, 60]. Две значајне формулације за интравенску примену гвожђа су: *ferric gluconate* (*Ferrlecit*[®]) и *iron sucrose* (*Venofer*[®]) имају мали ризик од развоја нежељених реакција. Препоручена доза за *ferric gluconate* износи 1000 mg, подељено у осам доза (једна доза после сваке појединачне хемодијализе: 62.5 mg/ml (125 mg/2ml). *Iron sucrose* је формулација која се широко примењује у свету, највећим делом у популацији болесника који се лече хемодијализом [гвожђе (III)-хидроксид сахароза комплекс: *Ferrovin amp.* 100 mg/5ml, 0.9%NaCl sol. 100 ml + *Ferrovin amp.* 100 mg/5 ml = i.v. инфузија 25 ml (25 mg), као тест доза у току 15 минута, у венски сегмент вантелесне циркулације] [59, 60]. Уколико не дође до појаве нежељених реакција у овом периоду, инфузију преосталог раствора наставити брзином не већом од 50 ml у току 15 минута (спора i.v. инфузија у току једног сата у последњем сату хемодијализе) [59, 60]. Препоручена доза за *iron sucrose* износи 1000 mg, подељено у десет доза (једна доза после сваке појединачне хемодијализе: 100 mg/ml) [59, 60]. Инциденција озбиљне реакције преосетљивости на препарат *iron sucrose* износи 0.6/1.000.000 болесника, а на препарат *ferric gluconate* 0.9/1.000.000 болесника. Анафилактичка реакција је посредована IgE антителима, а анафилактоидна реакција активацијом система комплемента (повећава се активација мастоцита и базофила и лучење хистамина). У потенцијалне факторе ризика за развој реакције преосетљивости на интравенске препарате гвожђа спадају: атопијска конституција, истовремена употреба лекова као што су: бета блокатори, блокатори конвертазе ангиотензина 1. Без обзира на мали ризик од реакција преосетљивости лекар је дужан да информише болесника о могућем ризику примене интравенског препарата гвожђа (препоручује се тест доза, јединица хемодијализе треба да има комплетну антишок терапију, препорука је да се гвожђе примењује у малим дозама у облику споре i.v. инфузије, медицинско особље треба да буде едуковано за препознавање, евалуацију и лечење нежељених реакција на гвожђе). Мали је број клиничких података о безбедности дугорочне примене препарата интравенског гвожђа код болесника који се лече хемодијализом. Резултати до сада учињених испитивања указују на две могуће компликације дугорочне примене препарата

интравенског гвожђа: повећан ризик од инфекција (гвожђе стимулише раст бактерија, смањује функцију леукоцита, смањује функцију фагоцитозе леукоцита) и развој кардиоваскуларних догађаја (оксидативни стрес, повећано стварање слободних радикала кисеоника, липидна пероксидација и процес атеросклерозе) [59, 60]. У популацији болесника који се лече редовном хемодијализом доказана је позитивна повезаност између концентрације хепцидина у серуму и атеросклерозе, као и између концентрације хепцидина у серуму и кардиоваскуларног догађаја (активација макрофага у атеросклеротском плаку за последицу има његову руптуру) [59-61]. Неконтролисана интравенска примена гвожђа за последицу може да има и развој секундарне хемохроматозе код болесника који се лече редовном хемодијализом. Јетра је главно место где се складишти гвожђе, а концентрација гвожђа у јетри (енгл. *LIC - Liver Iron Concentrations - LIC*) корелише са укупним садржајем гвожђа у депоима код болесника са секундарним облицима хемохроматозе [60-62]. Магнетна резонанца јетре је златни стандард за процену стања гвожђа и његов мониторинг код болесника са секундарном хемохроматозом, укључујући и болеснике који се лече редовном хемодијализом. Резултати испитивања показују да је хронична примена интравенског гвожђа повезана са повећаним ризиком од накупљања гвожђа у јетри и развоја хемохроматозе у популацији болесника који се лече редовном хемодијализом [60-62]. Потребна је израда оптималне стратегије за примену гвожђа, у циљу постизања максималне корисности и избегавања потенцијалних нежељених реакција/ризика [60-62].

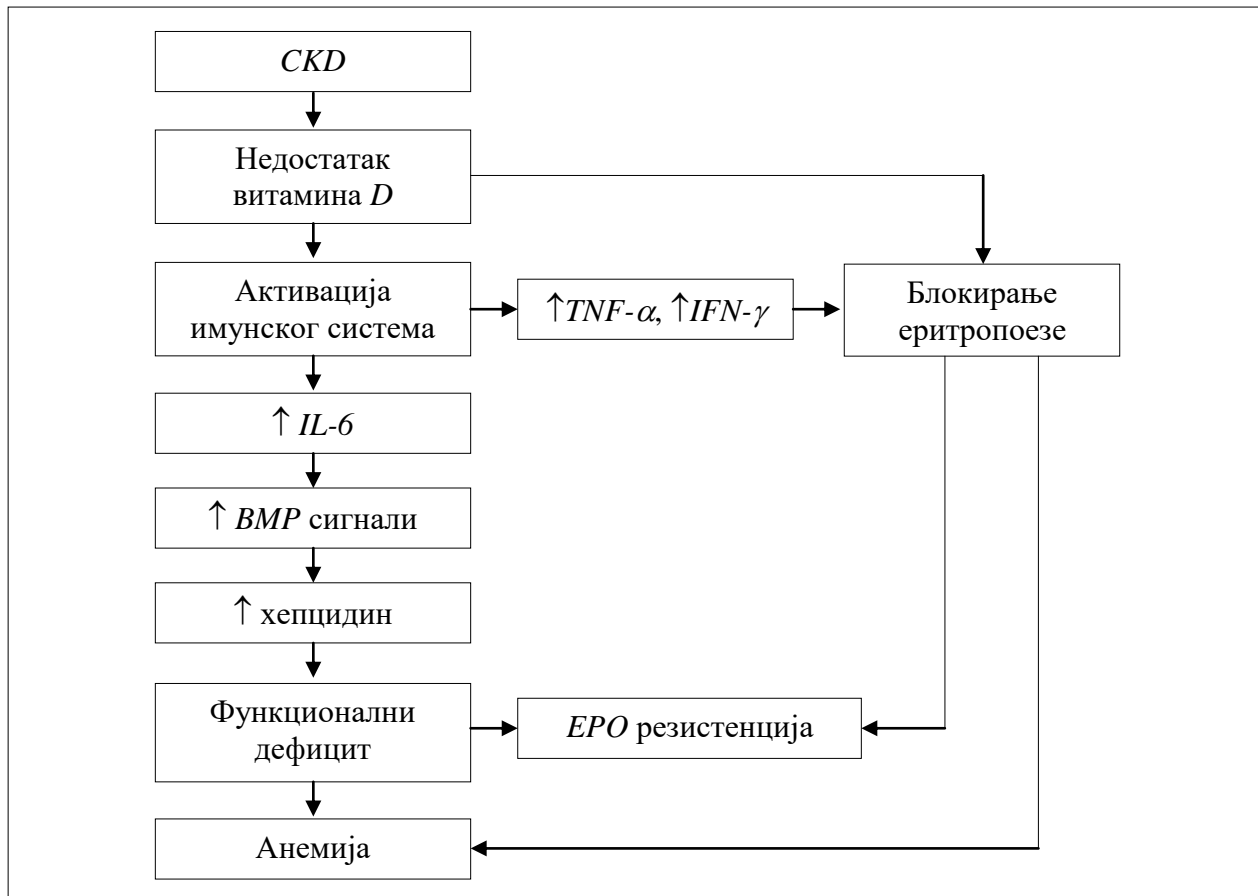
Клиничке препоруке за примену гвожђа

Према препорукама *KDIGO* (енгл. *Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO*) из 2012. године интравенска примена гвожђа код болесника који се лече редовном хемодијализом је индикована када је *TSAT* < 30% и концентрација феритина у серуму мања од 500 *ng/ml* [62].

Примена еритропоетина

Терапију рекомбинантним хуманим еритропоетином (*rHuEPO*) треба започети када концентрација хемоглобина падне испод 11 *g/dl* (хематокрит < 33%), а циљни ниво хемоглобина треба да буде између 11 и 12 *g/dl*. После примене еритропоетина контролу хемоглобина треба направити сваке друге недеље, а на адекватан одговор на примењену терапију указује повећање концентрације хемоглобина за ~ 0.25 *g/dl*/недељно (или 1.0 *g/dl*/месечно) [63]. Неодговарајући одговор на еритропоетин се дефинише као повећање хемоглобина < 1.0 *g/dl*/месечно, или као немогућност постизања циљног хемоглобина - $Hb = 110 - 120 \text{ g/l}$ (хематокрит 33-36%) применом *rHuEPO* у дози од $\geq 300 \text{ IU/kg}$ /недељно *s.c.* у току 4 до 6 недеља, док се недостатак гвожђа карактерише концентрацијом феритина у серуму < 100 $\mu\text{g/l}$, сатурацијом трансферина гвожђем < 20% и процентом хипохромних еритроцита > 10% [63-65]. Недостатак гвожђа у организму је најчешћи узрок неодговарајућег одговора на еритропоети. Поред недостатака гвожђа (апсолутни, функционални), инфекција/инфламација, неадекватна хемодијализа, недостатак витамина *B*₁₂, фолне киселине, витамина *C* и карнитина, секундарни хиперпаратиреоидизам, недостатак витамина *D*, употреба *ACE* инхибитора и присуство анти-*EPO*-антитела, такође могу бити узроци неадекватног одговора на еритропоетин, Схема 1 [63-65].

Схема 1. Дејства недостатка витамина *D* на инфламацију и резистенцију на еритропоетин



CKD - хронична болест бубрега, *EPO* - еритропоетин, *IL-6* - интерлеукин 6, *IFN-γ* - интерферон гама, *TNF-α* - фактор туморске некрозе

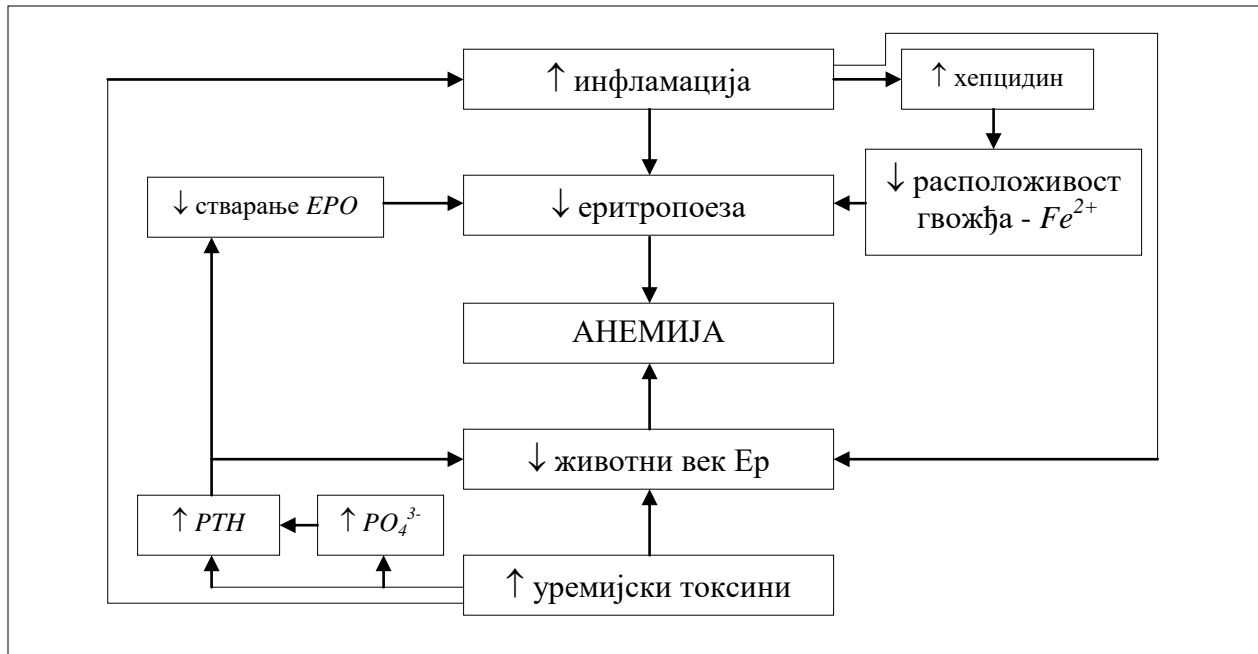
Дефицит гвожђа има највећи значај за лош и непотпун одговор на примењену терапију *rHuEPO*. Дијагноза апсолутног или функционалног дефицита гвожђа може се процењивати мерењем концентрације феритина у серуму, одређивањем засићења трансферина гвожђем и процентом хипохромних еритроцита. Према *EBPG* смерницама (енгл. *European Best Practice Guidelines - EBPG*), ниво феритина треба да буде између 200 и 500 $\mu\text{g/l}$, засићење трансферина гвожђем између 20% и 40%, а проценат хипохромних еритроцита мањи од 10% [63-65].

Остала испитивања непотпуног одговора на примењени еритропоетин укључују адекватност хемодијализе, мерење концентрације: *iPTH* у серуму, алуминијума у серуму, *CRP*, витамина B_{12} и фолне киселине, карнитина, и електрофорезу хемоглобина. Употреба блокатора конвертазе ангиотензина 1 (*ACE* инхибитори) такође може да буде узрок

неадекватног одговора на еритропоетин [63-65]. Резултати до сада учињених испитивања су показали да концентрација *iPTH* у серуму $> 500 \text{ pg/ml}$ изазива резистенцију на дејство еритропоетина [63-65]. Секундарни хиперпаратироидизам је добро позната последица бубрежне слабости и резултат је комбинације ретенције фосфата, хипокалцемије и смањења нивоа $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у плазми. Хиперпаратироидизам погоршава анемију код болесника на хемодијализи, директним токсичним дејством *iPTH*-а на синтезу еритропоетина и индиректно подстицањем фиброзе костне сржи. Код болесника на хемодијализи паратироидектомија има заштитно дејство на анемију и побољшава одговор на еритропоетин. Недељна доза еритропоетина смањује се за 30-45% после паратироидектомије [63-65].

Непотпун одговор на агенсе еритропоезе (енгл. *Erythropoiesis Stimulating Agent - ESA*) повезан је са повећаним морталитетом. Модалитет и прескрипција дијализе значајно утичу на постизање оптималног одговора на примену агенаса који стимулишу еритропоезу (еритропоетина) [65-67]. Неадекватност хемодијализе као узрок неадекватног одговора на примењени *rHuEPO* може се процењивати помоћу *Kt/V* индекса и *URR* индекса (urea reduction ratio). Између *Kt/V* индекса адекватности хемодијализе и недељне дозе *rHuEPO* постоји обрнута статистички значајна повезаност. Болесници са нижим вредностима *Kt/V* индекса захтевају већу недељну дозу еритропоетина [65-67]. Код болесника на хемодијализи са *Kt/V* индексом ≥ 1.4 циљни ниво хематокрита ($Hct = 33-36\%$) остварује се са дозом еритропоетина која је за 45% мања у односу на дозу код болесника са *Kt/V* индексом ≤ 1.2 [65-67]. Прескрипција хемодијализе значајно утиче на одговор након примене еритропоетина. Биокompatibilна дијализна мембрана, ултрачист раствор за хемодијализу, адекватна хемодијализа (*Kt/V* индекс ≥ 1.3 , *URR* индекс $\geq 65\%$) смањују инфламаторни одговор у току сеансе хемодијализе. Хемодијафилтрација поред процеса дифузије укључује и процес конвекције /конвективни транспорт/. Висок конвективни транспорт са високо проточним мембранама повећава клиренс молекула средње молекулске масе, укључујући инфламаторне цитокине и пептиде који смањују дејство еритропоетина, Схема 2 [67].

Схема 2. Утицај уремијских токсина и инфламације на еритропоезу и животни век еритроцита

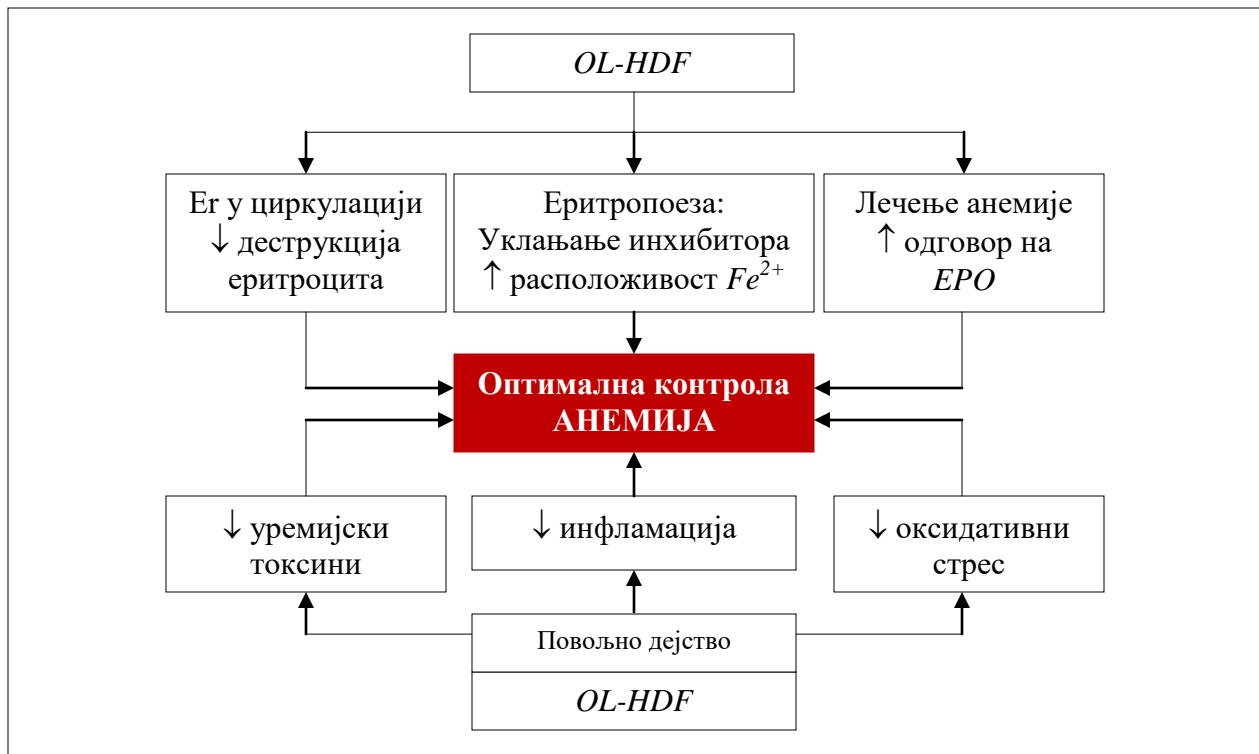


PTH - паратхормон, PO_4^{3-} - фосфат, *EPO* - еритропоетин

Адекватна хемодијализа поправља стање микроинфламације, смањује ниво хепцидина и редукује дозу еритропоетина [67]. У току третмана хемодијализе може да се уклони значајна количина хепцидина, чиме се гвожђе повећано ослобађа из депоа, појачава се еритропоеза и повећава преживљавање еритроцита. Хепцидин је супстанција средње молекулске масе ($MW 2791 Da$), која се уклања у току сеансе хемодијализе, благо у току хемодијализе са „*low-flux*“ мембраном, умерено код „*high-flux*“ хемодијализе и повећано у току сеансе *ON-LINE HDF*. После два месеца лечења болесника „*on-line*“ хемодијафилтрацијом концентрација хепцидина у серуму се значајно смањује, а одговор на дејство агенаса који стимулишу еритропоезу се значајно поправља у односу на болеснике који се лече „*low-flux*“ хемодијализом. Концентрација хепцидина у серуму се значајно одстрањује мембранама које имају велике поре (*HCO-HD*) [67]. Испитивања показују, да *ON-LINE HDF* смањује резистенцију на дејство еритропоетина и његову потрошњу, **Схема 3.** Индекс резистенције на еритропоетин се смањује за 22%, а недељна доза еритропоетина се значајно смањује у односу на болеснике који се лече стандардном хемодијализом [67]. Један од механизма смањења индекса резистенције на еритропоетин

код болесника који се лече *ON-LINE HDF* је смањење концентрације хепцидина у серуму, као последица смањења интерлеукина 6 [67]. Значајно смањење концентрације хепцидина у серуму се постиже код болесника који се лече *ON-LINE HDF*, у временском периоду од 3-6 месеци [67]. Између индекса резистенције на еритропоетин и концентрације хепцидина у серуму утврђена је позитивна линеарна корелација [67].

Схема 3. Механизми којима *OL-HDF* доприноси оптималној контроли анемије



OL-HDF - online хемодијафилтрација, *EPO* - еритропоетин

Инфекција/инфламација такође могу бити узрок резистенције на еритропоетин [68, 69]. Концентрација *CRP*-а у серуму користи се као показатељ инфекције или запаљења. Болесници на хемодијализи, са повећаном концентрацијом *CRP*-а ($CRP \geq 50 \text{ mg/l}$), захтевају статистички значајно већу недељну дозу еритропоетина у односу на групу болесника са *CRP*-ом $< 50 \text{ mg/l}$ [68, 69].

Непотпун одговор на агенсе еритропоезе (енгл. *Erythropoiesis Stimulating Agent - ESA*) повезан је са повећаним морталитетом. Модалитет и прескрипција дијализе значајно утичу

на постизање оптималног одговора на примену агенаса који стимулишу еритропоезу (еритропоетина) [68, 69] .

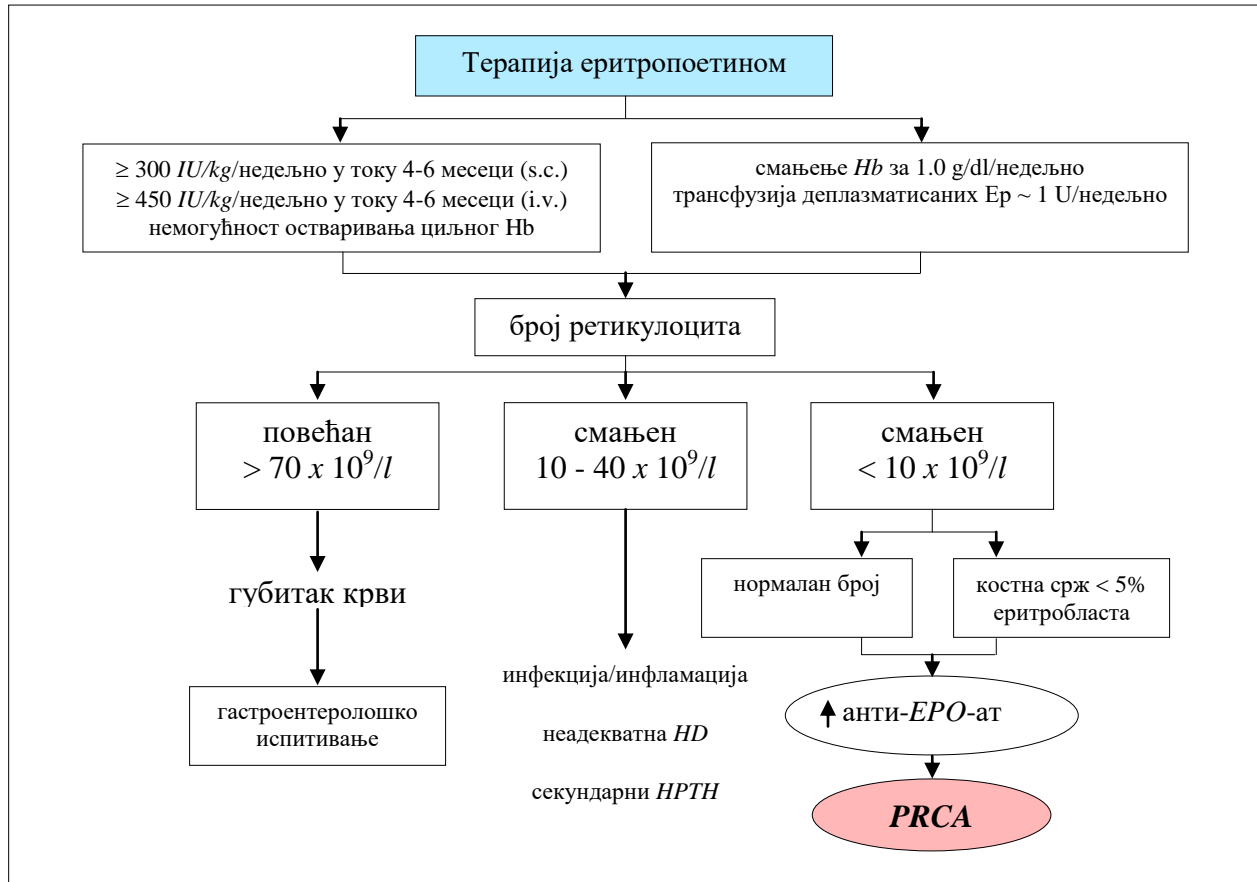
Нежељена дејства еритропоетина

Примена еритропоетина (*EPO*), створеног рекомбинантном *DNK* технологијом, може бити праћена стварањем антитела (Анти-*EPO*-антитела). Задњих година дошло је до повећања броја болесника са аплазијом прекурсора црвених крвних ћелија у костној сржи, која је повезана са применом еритропоетина и анти-*EPO*-антитела (енгл. *Pure Red-Cell Aplasia - PRCA*), Схема 4 [70-72]. Инциденција *PRCA* износи 0.02-0.03/10.000 болесника годишње. Највећи број случајева *PRCA* био је 2002-2003. године [66-68]. У факторе ризика који доприносе развоју *PRCA* спадају: фактори повезани са еритропоетином (стабилизатори формулације, агрегација протеина, дужина лечења еритропоетином) и фактори повезани са болесником (године старости, пол, имунски статус, коморбидитети) [70-72].

PRCA је најтежа компликација примене еритропоетина, карактерише се потпуним одсуством прекурсора црвених крвних ћелија у иначе нормалној костној сржи, а клинички се испољава као тешка, прогресивна, изолована анемија са изненадним почетком. Комплетно одсуство стварања црвених крвних ћелија одражава се веома ниским бројем ретикулоцита ($< 10.000/mm^3$). Степен опадања концентрације хемоглобина од приближно 0.1 g/dl/дневно (~ 1.0 g/dl/недељно) указује на могући развој *PRCA*. Потребно је урадити биопсију костне сржи и одредити број ретикулоцита. Код болесника са бројем ретикулоцита мањим од $10 \times 10^9/l$, у одсуству ћелија прекурсора еритроцитне лозе (одсуство еритробласта) треба измерити концентрацију анти-*EPO*-антитела. Дијагноза *PRCA*, изазване еритропоетином, доказује се одсуством прекурсора црвених крвних ћелија у костној сржи и доказивањем анти-*EPO*-антитела [70-72]. Први корак у лечењу је прекинути употребу еритропоетина, анемију лечити трансфузијама деплазматисаних еритроцита, а примењују се кортикостероиди (0.5-1.0 mg/kg/дан) и имunosупресиви (циклоспорин у дози од 200 mg/дан или циклофосфамид) [70-72]. За кориговање веома тешке анемије потребна је трансфузија црвених крвних ћелија, приближно једна јединица

крви недељно (~ 1 U/недељно) (болесници постају зависни од трансфузије деплазматисаних еритроцита) [70-72].

Схема 4. Алгоритам за дијагностиковање синдрома *pure red-cell aplasia* - *PRCA*



HD - хемодијализа, *Hb* - хемоглобин, *PRCA* - *pure red-cell aplasia*, *HPTH* - хиперпаратиреондизам

Временски интервал између почетка примене еритропоетина и губитка ефикасности, код болесника са доказаном *PRCA* изазваном еритропоетином, износи најмање три недеље, а просечно девет месеци. Редовни мониторинг броја ретикулоцита и рано откривање оштећења еритропоезе изазване анти-*EPO*-антителима, омогућавају правовремено дијагностиковање и лечење *PRCA* [70-72].

III ЦИЉ

Циљеви докторске дисертације:

1. Утврдити преваленцу циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
2. Утврдити преваленцу „апсолутног“ и „функционалног“ недостатака гвожђа код болесника који се лече редовном хемодијализом
3. Испитати утицај статуса гвожђа у организму на концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
4. Испитати утицај микроинфламације на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
5. Испитати утицај нутритивног статуса и концентрације мокраћне киселине на концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
6. Испитати утицај секундарног хиперпаратиреоидизма на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
7. Испитати утицај хиперфосфатемије на статус гвожђа и концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
8. Испитати утицај адекватности хемодијализе на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
9. Испитати утицај врсте хемодијализе на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
10. Утврдити факторе ризика који утичу на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
11. Испитати утицај недостатка витамина *D* на концентрацију хемоглобина у крви, статус гвожђа, микроинфламацију, малнутрицију и адекватност хемодијализе болесника који се лече редовном хемодијализом
12. Испита утицај недостатка витамина *D* на дозу еритропоетина за лечење анемије код болесника који се лече редовним хемодијализама

IV БОЛЕСНИЦИ И МЕТОДЕ

У раду је испитано 120 болесника који се лече у Центру за нефрологију и дијализу, Клинике за урологију, нефрологију и дијализу Клиничког центра Крагујевац у Крагујевцу, у два временска периода. Поштована је Хелсиншка декларација о медицинским истраживањима, добијена је сагласност Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац и болесника. Испитивани болесници су лечени редовном бикарбонатном хемодијализом и хемодијафилтрацијом 12 часова недељно, дуже од три месеца, на машинама са контролисаном ултрафилтрацијом типа *Fresenius* и *Gambro*. Просечна стопа протока крви износила је 225.54 ml/min ($Q_b = 225.54 \pm 23.30 \text{ ml/min}$), а просечна стопа протока раствора за хемодијализу - $Q_d = 500 \text{ ml/min}$. Коришћен је стандардни ултрачист раствор за хемодијализу и полисулфонски „*high-flux*“ и „*low-flux*“ дијализатори различитих површина. За хемодијафилтрацију коришћени су дијализатори са високо-проточним семипермеабилним дијализним мембранама, са коефицијентом ултрафилтрације већим од 20 ml/h/mmHg/m^2 . За антикоагулацију вантелесне циркулације коришћен је нефракционисани хепарин (просечна месечна доза износила је $4275.00 \pm 920.36 \text{ IU}$). Истраживање није укључило болеснике са доказаном активном инфекцијом (просечан број леукоцита износио је $6.94 \pm 1.91 \times 10^9/l$) и доказаним активним крварењем.

У циљу процене утицаја микроинфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма - *SHPTH* (енгл. *Secondary Hyperparathyroidism - SHPTH*) на лечење анемије код болесника на хемодијализи и хемодијафилтрацији испитивани су: концентрација хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа (Fe^{2+}) и феритина (*F*) у серуму, укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација *C*-реактивног протеина у серуму (*CRP*), концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}), магнезијума (Mg^{2+}), алкалне фосфатазе (*ALP*), витамина *D* и интактног паратхормона (*iPTH*) у серуму и параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), просечна месечна доза гвожђа (*PMDG*).

Лабораторијска испитивања

Узорак крви за одређивање лабораторијских анализа узиман је пре започињања појединачне хемодијализе и хемодијафилтрације и пре давања хепарина. Рутинске лабораторијске анализе су одређиване стандардним лабораторијским тестовима и израчунате су као просечна вредност два мерења у току два узастопна месеца. Концентрација хемоглобина у крви одређивана је колориметријском методом. Циљна концентрација хемоглобина (*Hb*) у крви болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом износи 100-120 *g/l*. Концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}) одређивана је спектрофотометријском методом, на апарату *Beckman Coulter AU680*. Нормална концентрација гвожђа (Fe^{2+}) у серуму износи 6.6-26 $\mu\text{mol/l}$. Укупни капацитет трансферина да веже гвожђе (*TIBC*) је одређен спектрофотометријском методом на апарату *Beckman Coulter AU680*. Нормална вредност износи 48-56 $\mu\text{mol/l}$. Засићење трансферина гвожђем (*TSAT*) израчунато је уз помоћ формуле: $TSAT = (Fe^{2+}/TIBC) \times 100\%$. Код болесника који се лече редовном хемодијализом, нормално *TSAT* износи 20-40%. Слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*) је одређен спектрофотометријском методом, на апарату *Beckman Coulter AU680*. Нормална вредност износи 28-54 $\mu\text{mol/l}$. Концентрација феритина у серуму одређивана је турбидиметријском методом, на апарату *Beckman Coulter AU680*. Код болесника који се лече редовном хемодијализом, нормална концентрација феритина у серуму износи 100-500 *pg/ml*.

Концентрација *C*-реактивног протеина (*CRP*) у серуму одређивана је турбидиметријском методом, на апарату *Olympus AU680*, а израчуната је као просечна вредност два мерења у току два узастопна месеца. Нормална концентрација *CRP-a* у серуму износи $\leq 5 \text{ mg/l}$. Микроинфламација се дефинише као концентрација *CRP-a* у серуму већа од 5 *mg/l*.

За израчунавање степена разградње протеина (*nPCR*) коришћена је формула из *National Cooperative Dialysis Study*: $nPCR = (PCR \times 0.58)/Vd$. *PCR* је израчунат из формуле: $PCR = 9.35G + 0.29V$, где су: *G* - степен стварања уреје, *Vd* - волумен течности која се налази у организму ($Vd = 0.58 \times TM$). Степен стварања уреје израчунат је из формуле - $G = [(C1-C2)/Id] \times Vd$, где су *C1* - концентрација уреје у серуму пре хемодијализе (*mmol/l*), *C2* -

концентрација урее у серуму после хемодијализе ($mmol/l$), I_d - време између две хемодијализе (h). Нормално $nPCR$ износи $1.1 \pm 0.3 g/kg/дан$.

Концентрација калцијума у серуму (Ca^{2+}) одређивана је фотометријским тестом. Нормална концентрација Ca^{2+} у серуму износи $2.20-2.65 mmol/l$. Концентрација фосфата (PO_4^{3-}) у серуму одређивана је фотометријским тестом. Нормална концентрација PO_4^{3-} у серуму износи $0.80-1.70 mmol/l$. Концентрација витамина D у серуму одређивана је методом електрохемилуминисценцијом, на апарату *Cobas e 411*. Нормална концентрација витамина D у серуму износи $20-40 ng/ml$. Код болесника који се лече редовном хемодијализом нормална концентрација витамина D износи $\geq 30 ng/ml$ ($30-80 ng/ml$). Тежак дефицит се дефинише као концентрација витамина $D < 10 ng/ml$, дефицит витамина D постоји ако је концентрација од $10-20 ng/ml$, а инсуфицијенција се дефинише као концентрација витамина D у серуму од $20-30 ng/ml$. Концентрација $iPTH$ у серуму одређивана је имунорадиометријском методом (*IRMA*), на гама бројачу *WALLAC WIZARD 1470*. Нормална концентрација $iPTH$ у серуму износи $11.8-64.5 pg/ml$. Код болесника на хемодијализи горња нормална граница износи $500 pg/ml$.

Адекватност хемодијализе процењивана је на основу *single-pool Kt/Vsp* индекса израчунатог према *Daugridas second-generation* формули:

$$Kt/V_{sp} = -\ln(C_2/C_1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C_2/C_1) \times UF/W,$$

где су: C_1 - вредност урее пре дијализе ($mmol/l$), C_2 - вредност урее после дијализе ($mmol/l$), T - трајање хемодијализе (h), UF - интердијализни принос (l), W - телесна маса после хемодијализе (kg). Према *K/DOQI* смерницама хемодијализа је адекватна уколико је $Kt/V_{sp} \geq 1.2$. Степен смањења урее - URR индекс израчунат је уз помоћ следеће формуле: $URR = (1-R) \times 100\%$, где: R представља однос концентрације урее у серуму после и пре третмана хемодијализе. Хемодијализа је адекватна уколико је URR индекс = $65-70\%$.

У зависности од концентрације витамина D у серуму, болесници су подељени у три групе. Прву групу чине болесници код којих је концентрација витамина D у серуму $[25(OH)D] < 10 ng/ml$, другу групу болесници са концентрацијом $[25(OH)D] = 10 - 20 ng/ml$, а трећу групу болесници са концентрацијом $[25(OH)D] = > 20 ng/ml$. На основу концентрације интактног паратхормона у серуму ($iPTH$) болесници су подељени у три групе. Прву групу чине болесници код којих је $iPTH < 150 pg/ml$, другу групу болесници са концентрацијом $iPTH = 150- 500 pg/ml$, а трећу групу болесници са концентрацијом $iPTH >$

500 $\mu\text{g/ml}$. На основу концентрације фосфата у серуму болесници су подељени у две групе. Прву групу чине болесници са концентрацијом фосфата у серуму - $\text{PO}_4^{3-} < 170 \text{ mmol/l}$, а другу групу болесници са концентрацијом фосфата у серуму - $\text{PO}_4^{3-} \geq 1.70 \text{ mmol/l}$.

Колор доплер ултрасонографија

Проток крви кроз васкуларни приступ - QAV одређиван је *Color Doppler* ултразвучним прегледом, на апарату *Logic P5*, коришћењем сонде од 7.5 MHz, при чему је проток крви израчунат из формуле: $Q_{avf} = r^2 \pi/4 \times V_{mean} \times 60 \text{ (ml/min)}$, r - полупречник васкуларног приступа, а V_{mean} - средња брзина протока крви кроз васкуларни приступ. Проток крви је израчунат као средња вредност три мерења, 2-4 cm на вени васкуларног приступа, проксимално од места анастомозе. Проток крви кроз васкуларни приступ који обезбеђује адекватну хемодијализу износи 500-1000 ml/min .

Статистичка анализа

За статистичку анализу добијених података коришћени су *Kolmogorov-Smirnov* тест, једнофакторска параметарска анализа варијансе - *ANOVA* и *Kruskal-Wallis*-ов тест, *Student*-ов T тест, χ^2 - тест, *Mann Whitney U* тест. Праг значајности била је вероватноћа од 0.05 и 0.01.

V РЕЗУЛТАТИ РАДА

У Клиници за урологију, нефрологију и дијализу КЦ-а Крагујевац спроведена је студија пресека, која је укључила болеснике који се лече редовном хемодијализом и хемодијацијом у временском периоду дужем од три месеца. Испитано је 120 болесника (75 мушкараца, 45 жена), просечне старости 63.15 ± 10.39 година, просечне дужине лечења дијализом 6.18 ± 5.95 година и просечног индекса адекватности дијализе $Kt/V_{sp} 1.01 \pm 0.27$. Општи подаци о болесницима приказани су у табели 13.

Табела 13. Општи подаци о болесницима

ОПШТИ ПОДАЦИ		Статистички параметри
		$X_{sr} \pm SD$
Број (N)		120
Пол (м/ж, %)		70/45 (62.5/37.5%)
Старост (год.)		63.15 ± 10.43
Дужина лечења хемодијализом (год.)		6.18 ± 5.98
Индекс телесне масе - ИТМ (kg/m^2)		24.68 ± 4.59
Систолни артеријски крвни притисак - <i>STA</i> (mmHg)		121.83 ± 14.61
Дијастолни артеријски крвни притисак - <i>DTA</i> (mmHg)		72.82 ± 10.33
Средњи артеријски крвни притисак - <i>SAP</i> (mmHg)		89.16 ± 10.80
Сува телесна маса болесника - <i>W</i> (kg)		71.46 ± 15.55
Ультрафилтрација - <i>UF</i> (l)		2475.00 ± 992.30
Резидуална диуреза - <i>RD</i> (ml/24h)		594.17 ± 710.08
Проток крви кроз васкуларни приступ - <i>Qavf</i> (ml/min)		841.33 ± 433.48
Индекс адекватности хемодијализе - <i>Kt/V</i>		1.01 ± 0.27
<i>Single-pool</i> индекс адекватности хемодијализе - <i>spKt/V</i>		1.01 ± 0.25
Степен умањења урее - <i>URR</i> (%)		61.91 ± 8.80
Примарна болест бубрега	<i>Glomerulonephritis chronica</i>	12 (10.00%)
	<i>Nephropathia hypertensiva</i>	39 (32.50%)
	<i>Nephropathia diabetica</i>	16 (13.33%)
	<i>Nephropathia obstructiva</i>	8 (6.67%)
	<i>Nephropathia endemica</i>	1 (0.83%)
	<i>Nephropathia chronica</i>	18 (15.00%)
	<i>Pyelonephritis chronica</i>	3 (2.50%)
	<i>Renes polycystici</i>	21 (17.50%)
	<i>Nephritis tubulointerstitialis</i>	2 (1.67%)
Коморбидитети		
Хипертензија		69 (57.50%)
Хипотензија		3 (2.50%)
Дијабетес мелитус		18 (15.00%)
Кардиоваскуларне болести		30 (25.00%)

За лечење анемије испитиваних болесника користили су се краткоделујући и дугоделујући еритропоетини. Просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина износила је $18517.24 \pm 9361.04 IU$, а дугоделујућег еритропоетина $121.07 \pm 75.98 \mu g$, Табела 14. Поред препарата краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, за лечење анемије код испитиваних болесника примењивани су *i.v.* гвожђе, фолна киселина, витамини *B* комплекса (једна ампула *Beviplex*-а после сваке сесије дијализе) и витамин *C*, Табела 14.

Табела 14. Просечне месечне дозе еритропоетина, интравенског гвожђа, фолне киселине, *i.v.* витамина *C* и витамина *B* комплекса (*i.v.* примена)

ПОДАЦИ О ЛЕЧЕЊУ АНЕМИЈЕ	Статистички параметри
	$\bar{X} \pm SD$
Просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина (<i>IU</i>)	18517.24 ± 9442.79
Просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (μg)	121.07 ± 76.90
<i>KDE/Hb</i> индекс - краткоделујући епоетин (<i>IU/g</i>)	191.39 ± 110.43
<i>DDE/Hb</i> индекс - дугоделујући епоетин ($\mu g/g$)	1.24 ± 0.83
Просечна месечна доза <i>i.v.</i> гвожђа - гвожђе сахароза (<i>mg</i>)	155.83 ± 181.52
Просечна месечна доза <i>per os</i> фолне киселине (<i>mg</i>)	153.75 ± 23.52
Просечна месечна доза <i>i.v.</i> витамина <i>C</i> (<i>mg</i>)	1987.50 ± 136.93
Просечан месечни број ампула <i>Beviplex</i> -а	11.37 ± 1.47

KDE - краткоделујући еритропоетин, *DDE* - дугоделујући еритропоетин, *Hb* - хемоглобин (*g/l*)

Beviplex amp: *tiamin-hidrochlorid* 40 *mg*, *riboflavin-natrijum-fosfat* 4 *mg*, *piridoksin-hidrochlorid* 8 *mg*, *nikotinamid* 100 *mg*, *kalcijum-pantotenat* 10 *mg*, *cijanokobalamin* 4 μg

Стандардна лабораторијска испитивања укључила су параметре за анемију, процену статуса гвожђа, микроинфламације, нутритивног статуса, статуса метаболизма минерала и коштаног ткива, као и параметре за процену адекватности хемодијализе. Просечне вредности испитиваних лабораторијских параметара приказане су у табели 15.

Преваленца анемије (концентрација хемоглобина у крви мања или једнака 100 *g/l*) код испитиваних болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом износила је 50.00% (60 болесника). Просечна концентрација хемоглобина у крви (*Hb*) износила је $101.79 \pm 10.90 g/l$, а хематокрита (*Hct*) $30.71 \pm 3.19\%$, Табела 15. За лечење анемије испитиваних болесника користили су се *i.v.* краткоделујући и дугоделујући еритропоетини, *i.v.* препарат гвожђа, фолна киселина, витамин *B12* и витамин *C*, Табела 14.

Преваленца апсолутног дефицита гвожђа код испитиваних болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом износила је 4.17% (5 болесника), а преваленца функционалног дефицита гвожђа такође 4.17% (5 болесника). Нормалан статус гвожђа у организму има 110 болесника (91.66%). Код 20 болесника са нормалном концентрацијом гвожђа у серуму и нормалним засићењем трансферина гвожђем, концентрација феритина у серуму је била ≥ 1000 *pg/ml*. Просечна концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}) износила је 10.25 ± 3.37 $\mu\text{mol/l}$, укупног капацитета везивања гвожђа (*TIBC*) 34.23 ± 6.33 $\mu\text{mol/l}$, слободног капацитета везивања гвожђа (*UIBC*) 23.95 ± 6.53 $\mu\text{mol/l}$ и феритина (*F*) $790,79 \pm 353,10$ *ng/ml*. Просечно засићење трансферина гвожђем (*TSAT*) износило је $30.78 \pm 10.94\%$. Испитивани болесници су примали парентерално гвожђе. Просечна месечна доза интравенског гвожђа износила је 155.83 ± 180.76 *mg*.

Нутритивни статус болесника процењиван је мерењем укупне концентрације протеина (*TP*), албумина (*Alb*) и мокраћне киселине (*UA*) у серуму, као и израчунавањем индекса телесне масе (*ITM*) и степена разградње протеина (*nPCR*). Просечне вредности испитиваних параметара лабораторијског испитивања приказане су у табели 3. Просечан индекс телесне масе (*ITM*) испитиваних болесника износио је 24.68 ± 4.57 kg/m^2 , док је просечна брзина разградње протеина (*nPCR*) износила 1.69 ± 0.62 *g/kg/дан*, Табела 15.

Табела 15. Параметри лабораторијског испитивања

ПАРАМЕТРИ ИСПИТИВАЊА	Статистички параметри
	Xsr ± SD
Број еритроцита - Er ($\times 10^{12}/l$)	3.25 ± 0.37
Хемоглобин - Hb (g/l)	101.79 ± 10.94
Хематокрит - Hct (%)	30.71 ± 3.21
Просечна запремина еритроцита - MCV (fl)	94.76 ± 4.37
Просечна количина хемоглобина у еритроциту - MCH (pg)	31.74 ± 3.47
Средња концентрација хемоглобина у еритроциту - $MCHC$ (g/l)	331.73 ± 6.10
Број леукоцита - Le ($\times 10^9/l$)	6.94 ± 1.90
Број тромбоцита - Tr ($\times 10^9/l$)	192.74 ± 53.44
Концентрација укупних протеина у серуму - TP (g/l)	61.47 ± 4.95
Концентрација албумина у серуму - Alb (g/l)	36.45 ± 3.51
Степен разградње протеина - $nPCR$ (g/kg/дан)	1.69 ± 0.62
Концентрација мокраћне киселине у серуму - UA ($\mu\text{mol}/l$)	373.25 ± 71.42
Концентрација гвожђа у серуму - Fe^{2+} ($\mu\text{mol}/l$)	10.25 ± 3.38
Укупни капацитет везивања гвожђа - $TIBC$ ($\mu\text{mol}/l$)	34.23 ± 6.36
Слободни капацитет везивања гвожђа - $UIBC$ ($\mu\text{mol}/l$)	23.95 ± 6.56
Засићење трансферина гвожђем - $TSAT$ (%)	30.78 ± 10.98
Концентрација феритина у серуму - F (ng/ml)	790.79 ± 354.58
Концентрација С-реактивног протеина у серуму - CRP (mg/l)	11.02 ± 19.63
Концентрација калцијума у серуму - Ca^{2+} (mmol/l)	2.24 ± 0.18
Концентрација магнезијума у серуму - Mg^{2+} (mmol/l)	1.18 ± 0.25
Концентрација фосфата у серуму - PO_4^{3-} (mmol/l)	1.49 ± 0.37
Производ солубилитета - $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ (mmol ² /l ²)	3.34 ± 0.87
Концентрација алкалне фосфатазе у серуму - ALP (mg/l)	106.51 ± 141.39
Концентрација витамина D у серуму - $25(OH)D$ (ng/ml)	15.91 ± 9.68
Концентрација паратхормона у серуму - $iPTH$ (pg/ml)	278.70 ± 381.03

$$TSAT = (Fe^{2+}/TIBC) \times 100 (\%)$$

У зависности од концентрације хемоглобина у крви, болесници који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом су подељени у две групе, Табела 4. Прву групу су чинили болесници код којих је концентрација хемоглобина у крви мања од 100 g/l, а другу групу су чинили болесници са концентрацијом хемоглобина у серуму од 100-120 g/l, Табела 16a/16б.

Табела 16а. Просечне вредности испитиваних параметара код болесника са и без анемије

Параметри испитивања	Концентрација хемоглобина у крви	
	<i>Hb</i> < 100 g/l	<i>Hb</i> ≥ 100 g/l
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>
<i>Hb</i> (g/l)	93.11 ± 5.96	110.47 ± 7.26
<i>Hct</i> (%)	28.25 ± 1.85	33.16 ± 2.24
<i>MCV</i> (fl)	94.48 ± 4.91	71.82 ± 4.71
<i>MCH</i> (pg)	31.25 ± 1.67	32.23 ± 4.59
<i>MCHC</i> (g/l)	330.71 ± 6.20	332.76 ± 5.87
<i>Le</i> (x 10 ⁹ /l)	7.77 ± 5.51	6.75 ± 1.73
<i>Fe</i> ²⁺ (μmol/l)	9.38 ± 3.43	11.12 ± 3.13
<i>TIBC</i> (μmol/l)	32.78 ± 6.29	35.68 ± 6.14
<i>UIBC</i> (μmol/l)	23.33 ± 6.28	24.57 ± 6.28
<i>TSAT</i> (%)	29.68 ± 12.16	31.89 ± 9.63
<i>F</i> (ng/ml)	857.98 ± 302.80	723.61 ± 294.64
<i>CRP</i> (mg/l)	16.75 ± 26.17	5.29 ± 5.08
<i>UA</i> (μmol/l)	368.22 ± 68.45	378.28 ± 74.51
<i>TP</i> (g/l)	60.92 ± 5.38	62.03 ± 4.44
<i>Alb</i> (g/l)	35.53 ± 3.89	37.38 ± 2.82
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.62	1.67 ± 0.62
<i>AST</i> (IU/l)	16.03 ± 4.99	16.84 ± 6.18
<i>ALT</i> (IU/l)	13.83 ± 5.41	16.67 ± 8.25
<i>GGT</i> (IU/l)	36.98 ± 62.89	29.08 ± 26.96
<i>Ca</i> ²⁺ (mmol/l)	2.19 ± 0.18	2.28 ± 0.17
<i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol/l)	1.48 ± 0.41	1.50 ± 0.34
<i>Ca</i> ²⁺ x <i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²)	3.25 ± 0.93	3.42 ± 0.80
<i>Mg</i> ²⁺ (mmol/l)	1.13 ± 0.24	1.24 ± 0.24
<i>ALP</i> (IU/l)	130.68 ± 193.36	82.34 ± 41.81
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	15.01 ± 10.31	16.80 ± 8.99
<i>iPTH</i> (pg/ml)	312.83 ± 420.13	244.57 ± 337.56
<i>Kt/V</i> индекс	0.98 ± 0.27	1.04 ± 0.28
<i>spKt/V</i> индекс	0.99 ± 0.28	1.03 ± 0.22
<i>URR</i> (%)	60.71 ± 9.77	63.10 ± 7.61

Табела 16б. Просечне вредности испитиваних параметара код болесника са и без анемије

Параметри испитивања	Концентрација хемоглобина у крви	
	<i>Hb</i> < 100 g/l	<i>Hb</i> ≥ 100 g/l
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>
<i>KDE-M</i> (IU)	20000.00 ± 10099.51	16416.67 ± 8171.62
<i>DDE-M</i> (μg)	152.86 ± 78.67	90.95 ± 62.10
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	221.23 ± 123.70	154.78 ± 76.03
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	1.66 ± 0.89	0.83 ± 0.58
<i>PMDG</i> (mg)	228.13 ± 180.99	215.28 ± 179.61

Скраћенице 4а/4б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин *D*, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група (анемија, одсуство анемије) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TA*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансферазе у серуму (*AST*), концентрација аланин аминотрансферазе (*ALT*), концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}), концентрација магнезијума (Mg^{2+}) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V*, *spKt/V*, *URR*), просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 17. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), С-реактивни протеин (*CRP*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу

(ALP), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Withney-U*-тест, Табела 18.

Табела 17. Утицај анемије на параметре испитивања код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијализацијом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	Концентрација хемоглобина у крви		Значајност разлике (<i>p</i>)
	<i>Hb</i> < 100 g/l	<i>Hb</i> ≥ 100 g/l	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Hb</i> (g/l)	93.11 ± 5.96	110.47 ± 7.26	<i>t</i> = -14.313, <i>p</i> = 0.0001
<i>Hct</i> (%)	28.25 ± 1.85	33.16 ± 2.24	<i>t</i> = -13.108, <i>p</i> = 0.0001
<i>MCV</i> (fl)	94.48 ± 4.91	71.82 ± 4.71	<i>t</i> = 25.799, <i>p</i> = 0.0001
<i>MCHC</i> (g/l)	330.71 ± 6.20	332.76 ± 5.87	<i>t</i> = -1.861, <i>p</i> = 0.065
<i>Fe</i> ²⁺ (μmol/l)	9.38 ± 3.43	11.12 ± 3.13	<i>t</i> = -2.905, <i>p</i> = 0.040
<i>TIBC</i> (μmol/l)	32.78 ± 6.29	35.68 ± 6.14	<i>t</i> = -2.556, <i>p</i> = 0.012
<i>UIBC</i> (μmol/l)	23.33 ± 6.28	24.57 ± 6.28	<i>t</i> = -1.030, <i>p</i> = 0.305
<i>TSAT</i> (%)	29.68 ± 12.16	31.89 ± 9.63	<i>t</i> = -1.100, <i>p</i> = 0.274
<i>F</i> (ng/ml)	857.98 ± 302.80	723.61 ± 294.64	<i>t</i> = 2.700, <i>p</i> = 0.047
<i>UA</i> (μmol/l)	368.22 ± 68.45	378.28 ± 74.51	<i>t</i> = -0.771, <i>p</i> = 0.442
<i>TP</i> (g/l)	60.92 ± 5.38	62.03 ± 4.44	<i>t</i> = -1.230, <i>p</i> = 0.221
<i>Alb</i> (g/l)	35.53 ± 3.89	37.38 ± 2.82	<i>t</i> = -2.983, <i>p</i> = 0.004
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.62	1.67 ± 0.62	<i>t</i> = 0.302, <i>p</i> = 0.763
<i>AST</i> (IU/l)	16.03 ± 4.99	16.84 ± 6.18	<i>t</i> = -0.789, <i>p</i> = 0.432
<i>Ca</i> ²⁺ (mmol/l)	2.19 ± 0.18	2.28 ± 0.17	<i>t</i> = -2.746, <i>p</i> = 0.007
<i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol/l)	1.48 ± 0.41	1.50 ± 0.34	<i>t</i> = -0.287, <i>p</i> = 0.774
<i>Ca</i> ²⁺ × <i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²)	3.25 ± 0.93	3.42 ± 0.80	<i>t</i> = -1.090, <i>p</i> = 0.278
<i>Mg</i> ²⁺ (mmol/l)	1.13 ± 0.24	1.24 ± 0.24	<i>t</i> = -2.077, <i>p</i> = 0.040
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	15.01 ± 10.31	16.80 ± 8.99	<i>t</i> = -1.013, <i>p</i> = 0.313
<i>Kt/V</i> индекс	0.98 ± 0.27	1.04 ± 0.28	<i>t</i> = -1.195, <i>p</i> = 0.235
<i>spKt/V</i> индекс	0.99 ± 0.28	1.03 ± 0.22	<i>t</i> = -0.877, <i>p</i> = 0.382
<i>URR</i> (%)	60.71 ± 9.77	63.10 ± 7.61	<i>t</i> = -1.497, <i>p</i> = 0.137
<i>KDE-M</i> (IU)	20000.00 ± 10099.51	16416.67 ± 8171.62	<i>t</i> = 0.705, <i>p</i> = 0.156
<i>DDE-M</i> (μg)	152.86 ± 78.67	90.95 ± 62.10	<i>t</i> = 2.830, <i>p</i> = 0.007
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	221.23 ± 123.70	154.78 ± 76.03	<i>t</i> = 2.335, <i>p</i> = 0.023
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	1.66 ± 0.89	0.83 ± 0.58	<i>t</i> = 3.558, <i>p</i> = 0.001

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, *Fe*²⁺ - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *Ca*²⁺ - калцијум, *PO*₄³⁻ - фосфат, *Ca*²⁺ × *PO*₄³⁻ - производ солубилитета, *Mg*²⁺ - магнезијум, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина

Табела 18. Утицај анемије на параметре испитивања код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - анемија, *II* - одсуство анемије

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	31.18	31.83	27.60	28.80	36.20	65.10	1.89	2.33	<i>Z</i> = -1.499 <i>p</i> = 0.134
<i>Le</i> ($\times 10^9/l$)	6.80	6.75	3.00	3.10	46.80	10.30	2.40	2.50	<i>Z</i> = -0.738 <i>p</i> = 0.461
<i>CRP</i> (mg/l)	7.70	3.70	0.40	0.30	171.60	29.10	14.50	4.60	<i>Z</i> = -4.070 <i>p</i> = 0.0001
<i>GGT</i> (IU/l)	17.75	20.25	9.00	8.00	371.50	161.00	12.80	20.30	<i>Z</i> = -0.294 <i>p</i> = 0.769
<i>ALP</i> (IU/l)	83.25	70.25	35.00	28.00	1404.00	259.00	70.50	29.40	<i>Z</i> = -1.443 <i>p</i> = 0.149
<i>iPTH</i> (pg/ml)	164.00	134.50	1.00	1.00	1866.00	1933.00	292.10	210.00	<i>Z</i> = -0.714 <i>p</i> = 0.475
<i>PMDG</i> (mg)	200.00	150.00	50.00	50.00	800.00	800.00	188.00	200.00	<i>Z</i> = -0.654 <i>p</i> = 0.513

MCH - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - С-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med*- медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници са анемијом ($Hb < 100$ g/l) који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом имају високо статистички значајно ($p < 0.01$) мању: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), вредност хематокрита (*Hct*), концентрацију албумина у серуму (*Alb*), концентрацију калцијума у серуму (Ca^{2+}) и високо статистички значајно ($p < 0.01$) већу: просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекса резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), просечну запремину еритроцита (*MCV*) и концентрацију С-реактивног протеина у серуму (*CRP*), у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у серуму ($Hb = 100-120$ g/l), Табела 17 и Табела 18. Болесници са анемијом имају и статистички значајно ($p < 0.05$) мању: концентрацију гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђе (*TIBC*), концентрацију магнезијума у серуму (Mg^{2+}) и статистички значајно ($p < 0.05$) већу: концентрацију феритина у серуму (*F*) и индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), у

односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у серуму ($Hb = 100-120 \text{ g/l}$), Табела 17. и Табела 18.

За процену утицаја микроинфламације на лечење анемије болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом испитивани су: концентрација хемоглобина у крви (Hb), хематокрит (Hct), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа ($TIBC$), слободни капацитет везивања гвожђа ($UIBC$), засићење трансферина гвожђем ($TSAT$), концентрација феритина у серуму (F), концентрација витамина D , интактног паратхормона ($iPTH$), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (TP), албумина (Alb) и мокраћне киселине у серуму (UA), брзина разградње протеина ($nPCR$)], параметри адекватности хемодијализе (Kt/V индекс, $spKt/V$ индекс, URR индекс), као и просечна месечна доза краткоделујућег ($KDE-M$) и дугоделујућег еритропоетина ($DDE-M$), индекс резистенције краткоделујућег (KDE/Hb) и дугоделујућег еритропоетина (DDE/Hb) и просечна месечна доза *i.v.* гвожђа ($PMDG$). У зависности од концентрације C -реактивног протеина у серуму болесници су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници са концентрацијом C -реактивног протеина у серуму једнаком или мањом од 5 mg/l , док су другу групу чинили болесници са концентрацијом C -реактивног протеина у серуму већом од 5 mg/l . Просечне вредности испитиваних параметара у зависности од концентрације C -реактивног протеина у серуму приказане су у табели 19а/19б.

Табела 19а. Просечне вредности испитиваних параметара код болесника са и без микроинфламације

Параметри испитивања	С-реактивни протеин	
	<i>CRP</i> ≤ 5 mg/l	<i>CRP</i> > 5 mg/l
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>
<i>Hb</i> (g/l)	105.99 ± 9.94	97.58 ± 10.33
<i>Hct</i> (%)	31.77 ± 2.89	29.64 ± 3.17
<i>MCV</i> (fl)	95.40 ± 4.08	94.11 ± 4.59
<i>MCH</i> (pg)	31.84 ± 1.54	31.64 ± 4.68
<i>MCHC</i> (g/l)	333.73 ± 5.59	329.74 ± 5.97
<i>Le</i> (x 10 ⁹ /l)	6.48 ± 1.50	7.37 ± 2.15
<i>Fe</i> ²⁺ (μmol/l)	11.27 ± 3.50	9.24 ± 2.96
<i>TIBC</i> (μmol/l)	34.77 ± 5.41	33.68 ± 7.19
<i>UIBC</i> (μmol/l)	23.46 ± 6.13	24.44 ± 6.98
<i>TSAT</i> (%)	33.28 ± 11.46	28.28 ± 9.96
<i>F</i> (ng/ml)	709.08 ± 261.60	858.92 ± 371.30
<i>CRP</i> (mg/l)	2.63 ± 1.49	19.40 ± 25.14
<i>UA</i> (μmol/l)	381.36 ± 77.57	365.14 ± 64.33
<i>TP</i> (g/l)	60.89 ± 4.38	62.05 ± 5.43
<i>Alb</i> (g/l)	37.01 ± 3.04	35.89 ± 3.87
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.68	1.67 ± 0.55
<i>AST</i> (IU/l)	16.16 ± 4.36	16.72 ± 6.65
<i>ALT</i> (IU/l)	14.97 ± 6.02	15.53 ± 8.06
<i>GGT</i> (IU/l)	26.40 ± 26.10	39.65 ± 62.80
<i>Ca</i> ²⁺ (mmol/l)	2.25 ± 0.18	2.23 ± 0.18
<i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol/l)	1.48 ± 0.40	1.51 ± 0.35
<i>Ca</i> ²⁺ x <i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²)	3.31 ± 0.89	3.36 ± 0.85
<i>Mg</i> ²⁺ (mmol/l)	1.14 ± 0.25	1.23 ± 0.24
<i>ALP</i> (IU/l)	75.63 ± 36.66	137.40 ± 192.46
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.90 ± 9.20	14.74 ± 10.04
<i>iPTH</i> (pg/ml)	211.72 ± 260.74	345.68 ± 464.45
<i>Kt/V</i> индекс	1.03 ± 0.28	0.98 ± 0.27
<i>spKt/V</i> индекс	1.02 ± 0.24	1.00 ± 0.26
<i>URR</i> (%)	62.79 ± 8.01	61.02 ± 9.51

Табела 19б. Просечне вредности испитиваних параметара код болесника са и без микроинфламације

Параметри испитивања	С-реактивни протеин	
	<i>CRP</i> ≤ 5 mg/l	<i>CRP</i> > 5 mg/l
	<i>X_{sr}</i> ± <i>SD</i>	<i>X_{sr}</i> ± <i>SD</i>
<i>KDE-M</i> (IU)	15.961.54 ± 8238.84	20656.25 ± 9979.36
<i>DDE-M</i> (μg)	79.09 ± 51.33	169.00 ± 51.33
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	157.79 ± 79.65	222.94 ± 124.51
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	0.73 ± 0.55	1.77 ± 0.83
<i>PMDG</i> (mg)	181.94 ± 127.70	253.13 ± 2016.13

Скраћенице 7а/7б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин D, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечну запремину еритроцита (*MCV*), средњу концентрацију хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрацију гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрацију феритина у серуму (*F*), концентрацију мокраћне киселине у серуму (*UA*), концентрацију укупних протеина у серуму (*TP*), концентрацију албумина у серуму (*Alb*), брзину разградње протеина (*nPCR*), концентрацију аспартат аминотрансферазе у серуму (*AST*), концентрацију калцијума у серуму (Ca^{2+}), концентрацију фосфата у серуму (PO_4^{3-}), концентрацију магнезијума у серуму (Mg^{2+}), концентрацију витамина D у серуму, параметре адекватности хемодијализе (*Kt/V*, *spKt/V*, *URR*), просечну дозу дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 20. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за: просечну количину

хемоглобина у еритроциту (*MCH*), концентрацију *C*-реактивног протеина у серуму (*CRP*), концентрацију аланин аминотрансферазе у серуму (*ALT*), концентрацију гамаглутамил трансферазе у серуму (*GGT*), концентрацију алкалне фосфатазе у серуму (*ALP*), концентрацију интактног паратхормона у серуму (*iPTH*), просечну месечну дозу краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Whitney-U*-тест, Табела 21.

Табела 20. Утицај микроинфламације на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	C-реактивни протеин		Значајност разлике (<i>p</i>)
	<i>CRP</i> ≤ 5 mg/l	<i>CRP</i> > 5 mg/l	
	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	
<i>Hb</i> (g/l)	105.99 ± 9.94	97.58 ± 10.33	<i>t</i> = -4.543, <i>p</i> = 0.0001
<i>Hct</i> (%)	31.77 ± 2.89	29.64 ± 3.17	<i>t</i> = -3.841, <i>p</i> = 0.0001
<i>MCV</i> (fl)	95.40 ± 4.08	94.11 ± 4.59	<i>t</i> = 1.625, <i>p</i> = 0.107
<i>MCHC</i> (g/l)	333.73 ± 5.59	329.74 ± 5.97	<i>t</i> = -3.733, <i>p</i> = 0.0001
<i>Le</i> ($\times 10^9/l$)	6.48 ± 1.50	7.37 ± 2.15	<i>t</i> = 2.625, <i>p</i> = 0.010
<i>Fe</i> ²⁺ (μmol/l)	11.27 ± 3.50	9.24 ± 2.96	<i>t</i> = -3.437, <i>p</i> = 0.001
<i>TIBC</i> (μmol/l)	34.77 ± 5.41	33.68 ± 7.19	<i>t</i> = -0.933, <i>p</i> = 0.353
<i>UIBC</i> (μmol/l)	23.46 ± 6.13	24.44 ± 6.98	<i>t</i> = 0.820, <i>p</i> = 0.414
<i>TSAT</i> (%)	33.28 ± 11.46	28.28 ± 9.96	<i>t</i> = -2.555, <i>p</i> = 0.012
<i>F</i> (ng/ml)	709.08 ± 261.60	858.92 ± 371.30	<i>t</i> = 2.707, <i>p</i> = 0.048
<i>UA</i> (μmol/l)	381.36 ± 77.57	365.14 ± 64.33	<i>t</i> = -1.246, <i>p</i> = 0.215
<i>TP</i> (g/l)	60.89 ± 4.38	62.05 ± 5.43	<i>t</i> = 1.286, <i>p</i> = 0.201
<i>Alb</i> (g/l)	37.01 ± 3.04	35.89 ± 3.87	<i>t</i> = -1.759, <i>p</i> = 0.081
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.68	1.67 ± 0.55	<i>t</i> = -0.369, <i>p</i> = 0.713
<i>AST</i> (IU/l)	16.16 ± 4.36	16.72 ± 6.65	<i>t</i> = 0.544, <i>p</i> = 0.588
<i>Ca</i> ²⁺ (mmol/l)	2.25 ± 0.18	2.23 ± 0.18	<i>t</i> = -0.482, <i>p</i> = 0.630
<i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol/l)	1.48 ± 0.40	1.51 ± 0.35	<i>t</i> = 0.407, <i>p</i> = 0.685
<i>Ca</i> ²⁺ \times <i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²)	3.31 ± 0.89	3.36 ± 0.85	<i>t</i> = 0.362, <i>p</i> = 0.718
<i>Mg</i> ²⁺ (mmol/l)	1.14 ± 0.25	1.23 ± 0.24	<i>t</i> = -2.077, <i>p</i> = 0.040
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.90 ± 9.20	14.74 ± 10.04	<i>t</i> = -1.229, <i>p</i> = 0.222
<i>Kt/V</i> индекс	1.03 ± 0.28	0.98 ± 0.27	<i>t</i> = -0.996, <i>p</i> = 0.321
<i>spKt/V</i> индекс	1.02 ± 0.24	1.00 ± 0.26	<i>t</i> = -0.402, <i>p</i> = 0.688
<i>URR</i> (%)	62.79 ± 8.01	61.02 ± 9.51	<i>t</i> = -1.105, <i>p</i> = 0.272
<i>DDE-M</i> (μg)	79.09 ± 51.33	169.00 ± 51.33	<i>t</i> = 4.653, <i>p</i> = 0.0001
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	157.79 ± 79.65	222.94 ± 124.51	<i>t</i> = 2.310, <i>p</i> = 0.025
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	0.73 ± 0.55	1.77 ± 0.83	<i>t</i> = 4.927, <i>p</i> = 0.0001

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, *Fe*²⁺ - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет

везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс дугоделујућег еритропоетина

Табела 21. Утицај микроинфламације на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом (*Mann-Whitney U* тест): *I* одсуство микроинфламације, *II* - микроинфламација

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	30.90	31.98	27.60	27.90	65.10	35.15	2.11	1.89	<i>Z</i> = -2.648 <i>p</i> = 0.008
<i>CRP</i> (mg/l)	12.10	2.73	5.10	0.30	171.60	5.00	12.50	2.50	<i>Z</i> = -9.448 <i>p</i> = 0.0001
<i>ALT</i> (IU/l)	13.25	13.25	6.50	6.00	53.00	34.00	6.80	7.50	<i>Z</i> = -0.071 <i>p</i> = 0.943
<i>GGT</i> (IU/l)	21.25	17.25	9.00	8.00	372.00	161.00	20.00	12.00	<i>Z</i> = -1.869 <i>p</i> = 0.062
<i>ALP</i> (IU/l)	87.25	68.50	45.00	28.00	1404.00	255.00	70.00	29.00	<i>Z</i> = -3.582 <i>p</i> = 0.0001
<i>iPTH</i> (pg/ml)	153.00	148.00	1.00	1.00	1933.00	1504.00	301.00	200.00	<i>Z</i> = -1.579 <i>p</i> = 0.117
<i>KDE-M</i> (IU)	22000	16000	4000	4000	48000	32000	9750	16250	<i>Z</i> = -1.579 <i>p</i> = 0.114
<i>PMDG</i> (mg)	200.00	150.00	50.00	50.00	800.00	600.00	300.00	175.00	<i>Z</i> = -1.405 <i>p</i> = 0.160

MCH - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом са микроинфламацијом (*CRP* > 5 mg/l) имају високо статистички значајно (*p* < 0.01) мању: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), вредност хематокрита (*Hct*), просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), средњу концентрацију хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), концентрацију гвожђа у серуму (Fe^{2+}) и високо статистички значајно (*p* < 0.01) већу: концентрацију *C*-рактивног протеина у серуму (*CRP*), концентрацију алкалне фосфатазе у серуму (*ALP*), просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекса резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), просечну запремину

еритроцита (*MCV*) и концентрацију *C*-реактивног протеина у серуму (*CRP*), у односу на болеснике са циљном концентрацијом *C*-реактивног протеина једнаком или мањом од 5 *mg/l* (*CRP* ≤ 5 *mg/l*), Табела 20 и Табела 21. Болесници са микроинфламацијом имају и статистички значајно ($p < 0.05$) мање: засићење трансферина гвожђем (*TSAT*) и статистички значајно ($p < 0.05$) већу: концентрацију феритина у серуму (*F*) и индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), у односу на болеснике без микроинфламације (*CRP* ≤ 5 *mg/l*), Табела 20 и Табела 21.

За процену утицаја секундарног хиперпаратиреоидизма (*SHPTH*) на концентрацију хемоглобина у крви болесника испитивани су: концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}), алкалне фосфатазе, витамина *D* и интактног паратхормона (*iPTH*) у серуму. Просечне вредности испитиваних параметара приказане су у табели 22. Просечна концентрација витамина *D* износила је 15.91 ± 9.64 *ng/ml*, а интактног паратхормона (*iPTH*) 278.70 ± 379.44 *pg/ml*. Преваљенца недостатка витамина *D* (витамин *D* ≤ 20 *ng/ml*) код испитиваних болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом износила је 75.83% (91 болесник), а преваљенца тешког недостатка витамина *D* (витамин *D* < 10 *ng/ml*) 24.17% (29 болесника). Концентрација витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* присутна је код 62 болесника (51.67%), од 20-30 *ng/ml* код 19 болесника (15.83%), а нормалну концентрацију витамина *D* (витамин *D* = 30-80 *ng/ml*) има 10 (8.33%) испитиваних болесника који се лече редовном хемодијализом. Преваљенца секундарног хиперпаратиреоидизма (*iPTH* ≥ 500 *pg/ml*) код испитиваних болесника који се лече хемодијализом износи 14.17% (17 болесника). Највећи број испитиваних болесника (58/48.33%) има концентрацију интактног паратхормона у серуму *iPTH* < 150 *pg/ml*, а 45 болесника (37.50%) има концентрацију интактног паратхормона у серуму од 150-500 *pg/ml*. Готово сви болесници (110/91.60%) су лечени везивачем фосфата који садржи калцијум, активним метаболитима витамина *D* лечено је 54 болесника (45.00%), а само један болесник је лечен витамином *D* (0.83%). Парентерални облик парикалцитола примало је 14 болесника (11.67%), а просечна месечна доза износила је 30.00 ± 15.20 μg .

У циљу процене утицаја тешког дефицита витамина *D* на концентрацију хемоглобина (*Hb*), *C*-реактивног протеина (*CRP*), параметре нутритивног статуса, адекватности хемодијализе, дозу еритропоетина и гвожђа болесници су подељени у три групе. Прву групу су чинили болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму мањом од 10 *ng/ml*,

другу групу са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml*, а трећу групу болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму већом од 20 *ng/ml*. На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, једнофакторска параметарска анализа варијансе - *ANOVA*, коришћена је за испитивање значајности разлике између испитиваних група за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), укупне протеине (*TP*), албумин (*Alb*), брзину разградње протеина (*nPCR*), мокраћну киселину (*UA*), гвожђе (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), феритин (*F*), калцијум (Ca^{2+}), магнезијум (Mg^{2+}), фосфат (PO_4^{3-}), производ солубилитета ($Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), просечну месечну дозу краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*), просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), као и за параметре адекватности хемодијализе: *Kt/V*, *spKt/V* и *URR* индекс. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за *C*-реактивни протеин (*CRP*), алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Kruskal-Wallis*-ов тест, Табела 22 и Табела 23. Високо статистички значајна ($p < 0.01$) разлика између испитиваних група утврђена је за: хемоглобин ($F = 7.431$, $p = 0.001$), укупне протеине ($F = 6.273$, $p = 0.003$), албумин ($F = 18.493$, $p = 0.0001$), *TIBC* ($F = 5.389$, $p = 0.006$), *Kt/V* индекс ($F = 4.848$, $p = 0.009$), док је статистички значајна разлика ($p < 0.05$) утврђена за: хематокрит ($F = 4.728$, $p = 0.011$) и *URR* индекс ($F = 4.770$, $p = 0.010$), Табела 22 и Табела 23.

Болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму мањом од 10 *ng/ml* имају високо статистички значајно ($p < 0.01$) нижу концентрацију хемоглобина у крви и статистички значајно нижи хематокрит ($p < 0.05$) у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и концентрацијом већом од 20 *ng/ml*, Табела 22. Између групе болесника са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и већом од 20 *ng/ml* не постоји статистички значајна разлика ($p > 0.05$) у концентрацији хемоглобина у крви и хематокрита ($p > 0.05$), Табела 22. Између испитиваних група болесника нема статистички значајне разлике у просечној месечној дози краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), Табела 23.

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму ($< 10 \text{ ng/ml}$) имају високо стаистички значајно ($p < 0.01$) већу концентрацију *C*-реактивног протеина у серуму, у односу на групу болесника са концентрацијом витамина *D* у серуму од $10\text{-}20 \text{ ng/ml}$ и концентрацијом већом од 20 ng/ml , Табла 10. Између групе болесника са концентрацијом витамина *D* у серуму од $10\text{-}20 \text{ ng/ml}$ и већом од 20 ng/ml не постоји статистички значајна разлика у концентрацији *C*-реактивног протеина у серуму ($p > 0.05$), Табела 22.

Табела 22. Утицај дефицита витамина *D* [$25(\text{OH})D$] на концентрацију хемоглобина, *C*-реактивног протеина, параметре нутритивног статуса и метаболизма минерала и коштаног ткива

Параметри испитивања	Концентрација витамина <i>D</i> у серуму (ng/ml)			Значајност разлике (p)
	$25(\text{OH})D < 10$	$25(\text{OH})D = 10\text{-}20$	$25(\text{OH})D > 20$	
	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	
<i>Hb</i> (g/l) ^a	95.31 ± 9.42	103.77 ± 11.08	104.02 ± 9.75	$F = 7.431$ $p = 0.001$
<i>Hct</i> (%) ^b	29.16 ± 2.88	31.20 ± 3.28	31.19 ± 2.94	$F = 4.728$ $p = 0.011$
<i>CRP</i> (mg/l) ^c	18.42 ± 32.22	8.24 ± 9.96	9.55 ± 17.53	$H = 7.266$ $p = 0.026$
<i>TP</i> (g/l) ^d	58.76 ± 6.18	62.28 ± 4.18	62.45 ± 4.18	$F = 6.273$ $p = 0.003$
<i>Alb</i> (g/l) ^e	33.47 ± 4.18	37.16 ± 2.41	37.91 ± 3.11	$F = 18.493$ $p = 0.0001$
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.52 ± 0.51	1.70 ± 0.64	1.85 ± 0.66	$F = 2.112$ $p = 0.126$
<i>AU</i> ($\mu\text{mol/l}$)	345.21 ± 64.73	383.33 ± 69.92	379.74 ± 75.88	$F = 3.076$ $p = 0.050$
Fe^{2+} ($\mu\text{mol/l}$)	9.00 ± 2.72	10.64 ± 3.44	10.68 ± 3.66	$F = 2.686$ $p = 0.072$
<i>TIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$) ^f	30.98 ± 7.40	35.12 ± 5.96	35.55 ± 5.02	$F = 5.389$ $p = 0.006$
<i>UIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	22.09 ± 7.55	24.44 ± 6.29	24.78 ± 5.82	$F = 1.584$ $p = 0.209$
<i>TSAT</i> (%)	30.64 ± 11.41	30.83 ± 10.55	30.84 ± 11.82	$F = 0.003$ $p = 0.940$
<i>F</i> (ng/ml)	775.40 ± 405.24	789.82 ± 380.04	808.26 ± 234.34	$F = 0.062$ $p = 0.940$
Ca^{2+} (mmol/l)	2.18 ± 0.21	2.27 ± 0.15	2.24 ± 0.21	$F = 2.107$ $p = 0.126$
Mg^{2+} (mmol/l)	1.14 ± 0.28	1.19 ± 0.24	1.23 ± 0.22	$F = 0.898$ $p = 0.410$
PO_4^{3-} (mmol/l)	1.43 ± 0.40	1.50 ± 0.37	1.53 ± 0.35	$F = 0.501$ $p = 0.607$
$\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$ (mmol^2/l^2)	3.11 ± 0.89	3.40 ± 0.84	3.44 ± 0.89	$F = 1.353$ $p = 0.263$
<i>ALP</i> (IU/l)	133.53 ± 251.15	98.42 ± 82.32	96.79 ± 78.28	$H = 0.080$ $p = 0.961$
<i>iPTH</i> (pg/ml)	278.10 ± 466.71	290.51 ± 362.75	254.06 ± 334.04	$H = 1.382$ $p = 0.501$

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *CRP* - С-реактивни протеин, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AU* - мокраћна киселина, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, Ca^{2+} - калцијум, Mg^{2+} - магнезијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон

Статистичка анализа: ^a - $p_{I,II} = 0.001$, $p_{I,III} = 0.001$, $p_{II,III} = 1.000$; ^b - $p_{I,II} = 0.013$, $p_{I,III} = 0.043$, $p_{II,III} = 1.000$; ^c - $p_{I,II} = 0.026$, $p_{I,III} > 0.05$, $p_{II,III} > 0.05$; ^d - $p_{I,II} = 0.004$, $p_{I,III} = 0.011$, $p_{II,III} = 1.000$, ^e - $p_{I,II} = 0.0001$, $p_{I,III} = 0.0001$, $p_{II,III} = 1.000$; ^f - $p_{I,II} = 0.010$, $p_{I,III} = 0.016$, $p_{II,III} = 1.000$

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму ($< 10 \text{ ng/ml}$) имају високо статистички значајно ($p < 0.01$) мању концентрацију укупних протеина и албумина у серуму, и укупни капацитет везивања гвожђа у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од $10\text{-}20 \text{ ng/ml}$ и концентрацијом већом од 20 ng/ml . Између друге и треће групе болесника не постоји статистички значајна разлика у концентрацији укупних протеина и албумина у серуму, и укупног капацитета везивања гвожђа, Табела 22.

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму ($< 10 \text{ ng/ml}$) имају статистички значајно мањи ($p < 0.05$) индекс адекватности хемодијализе - *Kt/V* индекс и *URR* индекс у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од $10\text{-}20 \text{ ng/ml}$ и концентрацијом већом од 20 ng/ml , Табела 23. Између друге и треће групе болесника не постоји статистички значајна разлика ($p > 0.05$) у параметрима адекватности хемодијализе, Табела 23.

Табела 23. Утицај дефицита витамина *D* [25(OH)*D*] на параметре адекватности хемодијализе, дозу еритропоеина и гвожђа

Параметри испитивања	Концентрација витамина <i>D</i> у серуму (ng/ml)			Значајност разлике (<i>p</i>)
	25(OH) <i>D</i> < 10	25(OH) <i>D</i> =10-20	25(OH) <i>D</i> > 20	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Kt/V</i> индекс ^a	0.91 ± 0.21	1.08 ± 0.31	0.96 ± 0.21	<i>F</i> = 4.848 <i>p</i> = 0.009
<i>spKt/V</i> индекс	0.96 ± 0.26	1.04 ± 0.26	0.99 ± 0.22	<i>F</i> = 1.173 <i>p</i> = 0.313
<i>URR</i> индекс (%) ^b	58.37 ± 8.30	64.09 ± 8.94	60.78 ± 7.83	<i>F</i> = 4.770 <i>p</i> = 0.010
<i>KDE/Hb</i> индекс	215.56 ± 131.27	202.00 ± 113.29	178.07 ± 65.28	<i>F</i> = 0.538 <i>p</i> = 0.587
<i>DDE/Hb</i> индекс	1.34 ± 0.54	1.31 ± 1.04	1.13 ± 0.72	<i>F</i> = 0.224 <i>p</i> = 0.801
Месечна доза- <i>KDE</i>	19631.58±10462.69	18333.33±9619.69	17636.36±6622.28	<i>F</i> = 0.181 <i>p</i> = 0.835
Месечна доза- <i>DDE</i>	129.44 ± 52.35	125.24 ± 92.09	115.77 ± 65.66	<i>F</i> = 0.095 <i>p</i> = 0.910
<i>PMDG</i> (mg)	184.48 ± 223.25	129.84 ± 142.99	182.76 ± 206.27	<i>H</i> = 1.402 <i>p</i> = 0.496

Скраћенице: *KDE* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоеина, *DDE* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоеина, *KDE /Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоеина, *DDE /Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоеина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Hb* - хемоглобин

Статистичка анализа: ^a - *p*_{I,II} = 0.014, *p*_{I,III} = 1.000, *p*_{II,III} = 0.134; ^b - *p*_{I,II} = 0.011, *p*_{I,III} = 0.852, *p*_{II,III} = 0.263

У циљу процене утицаја секундарног хиперпаратиреоидизма (*SHPTH*) на концентрацију хемоглобина у крви болесници су подељени у три групе. Прву групу су чинили болесници са концентрацијом *iPTH* < 150 ng/ml, другу групу болесници са концентрацијом *iPTH* = 150-500 pg/ml, а трећу групу болесници са концентрацијом *iPTH* > 500 pg/ml. На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, једнофакторска параметарска анализа варијансе - *ANOVA* коришћена је за испитивање значајности разлике између испитиваних група за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), укупне протеине (*TP*), албумин (*Alb*), брзину разградње протеина (*nPCR*), мокраћну киселину (*UA*), гвожђе (*Fe*²⁺), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), феритин (*F*), калцијум (*Ca*²⁺), магнезијум (*Mg*²⁺), фосфат (*PO*₄³⁻), производ солубилитета (*Ca*²⁺ × *PO*₄³⁻), индекс резистенције кракоделујућег

еритропоетина (KDE/Hb), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (DDE/Hb), просечну месечну дозу краткоделујућег еритропоетина ($KDE-M$), просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина ($DDE-M$), C -реактивни протеин (CRP), алкалну фосфатазу (ALP), као и за параметре адекватности хемодијализе: Kt/V , $spKt/V$ и URR индекс, Табела 24 и Табела 25. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа ($PMDG$) коришћен је *Kruskal-Wallis*-ов тест, Табела 24. Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика за хемоглобин (Hb), хематокрит (Hct), C -реактивни протеин (CRP), укупне протеине (TP), албумин (Alb), брзину разградње протеина ($nPCR$), параметре адекватности хемодијализе (Kt/V индекс, $spKt/V$ индекс, URR индекс), као ни у просечној месечној дози краткоделујућег ($KDE-M$) и дугоделујућег еритропоетина ($DDE-M$), индексу резистенције краткоделујућег (KDE/Hb) и дугоделујућег (DDE/Hb), и просечне месечне дозе *i.v.* гвожђа ($PMDG$). Болесници са концентрацијом $iPTH > 500 \text{ pg/ml}$ имају високо статистички значајно већу концентрацију алкалне фосфатазе у серуму (ALP), већу концентрацију фосфата (PO_4^{3-}) у серуму и производ солубилитета ($Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$) у односу на болеснике са концентрацијом $iPTH$ у серуму мањом од 150 ng/ml .

Табела 24. Утицај интактног паратхормона (*iPTH*) на концентрацију хемоглобина, С-реактивног протеина, параметре нутритивног статуса, метаболизма минерала и коштаног ткива, адекватности хемодијализе, дозу еритропоетина и гвожђа

Параметри испитивања	Паратхормон - <i>iPTH</i> (pg/ml)			Значајност разлике (<i>p</i>)
	<i>iPTH</i> < 150	<i>iPTH</i> =150-500	<i>iPTH</i> > 500	
	Xsr ± SD	Xsr ± SD	Xsr ± SD	
<i>Hb</i> (g/l)	101.85 ± 10.09	101.80 ± 13.03	101.53 ± 7.07	<i>F</i> = 0.006 <i>p</i> = 0.994
<i>Hct</i> (%)	30.66 ± 2.95	30.70 ± 3.83	30.87 ± 2.03	<i>F</i> = 0.028 <i>p</i> = 0.972
<i>CRP</i> (mg/l)	11.61 ± 24.50	8.29 ± 8.50	16.23 ± 21.77	<i>F</i> = 1.061 <i>p</i> = 0.349
<i>TP</i> (g/l)	62.24 ± 5.12	60.33 ± 5.03	61.85 ± 3.35	<i>F</i> = 1.977 <i>p</i> = 0.143
<i>Alb</i> (g/l)	36.51 ± 3.65	36.42 ± 3.67	36.32 ± 2.46	<i>F</i> = 0.052 <i>p</i> = 0.950
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.74 ± 0.54	1.61 ± 0.73	1.76 ± 0.53	<i>F</i> = 0.652 <i>p</i> = 0.523
<i>UA</i> (μmol/l)	362.78 ± 76.74	388.47 ± 59.74	368.71 ± 76.48	<i>F</i> = 1.699 <i>p</i> = 0.187
<i>Fe</i> ²⁺ (μmol/l)	9.91 ± 2.59	11.10 ± 4.09	9.17 ± 3.25	<i>F</i> = 2.657 <i>p</i> = 0.074
<i>TIBC</i> (μmol/l)	34.30 ± 7.47	34.47 ± 4.93	33.32 ± 5.68	<i>F</i> = 0.205 <i>p</i> = 0.815
<i>UIBC</i> (μmol/l)	24.46 ± 6.78	23.28 ± 6.25	24.00 ± 6.66	<i>F</i> = 0.406 <i>p</i> = 0.668
<i>TSAT</i> (%)	29.73 ± 8.23	33.03 ± 13.13	28.41 ± 12.10	<i>F</i> = 1.625 <i>p</i> = 0.201
<i>F</i> (ng/ml)	768.40 ± 339.46	806.22 ± 398.23	826.35 ± 273.33	<i>F</i> = 0.241 <i>p</i> = 0.786
<i>Ca</i> ²⁺ (mmol/l) ^a	2.27 ± 0.17	2.18 ± 0.17	2.26 ± 0.21	<i>F</i> = 3.621 <i>p</i> = 0.030
<i>Mg</i> ²⁺ (mmol/l)	1.23 ± 0.28	1.14 ± 0.21	1.16 ± 0.22	<i>F</i> = 0.241 <i>p</i> = 0.786
<i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol/l) ^b	1.37 ± 0.34	1.56 ± 0.38	1.72 ± 0.30	<i>F</i> = 7.649 <i>p</i> = 0.001
<i>Ca</i> ²⁺ x <i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²) ^c	3.12 ± 0.84	3.39 ± 0.82	3.91 ± 0.80	<i>F</i> = 6.014 <i>p</i> = 0.003
<i>ALP</i> (IU/l) ^d	69.34 ± 26.64	93.46 ± 39.86	267.91 ± 329.43	<i>F</i> = 16.795 <i>p</i> = 0.0001
<i>25(OH)D</i> (ng/ml)	15.09 ± 8.24	17.26 ± 11.26	15.12 ± 9.46	<i>F</i> = 0.696 <i>p</i> = 0.500

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *CRP* - С-реактивни протеин, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AU* - мокраћна киселина, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, Ca^{2+} - калцијум, Mg^{2+} - магнезијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон
 Статистичка анализа: ^a - $p_{I,II} = 0.028$, $p_{I,III} = 1.000$, $p_{II,III} = 0.393$; ^b - $p_{I,II} = 0.027$, $p_{I,III} = 0.002$, $p_{II,III} = 0.337$; ^c - $p_{I,II} = 0.324$, $p_{I,III} = 0.003$, $p_{II,III} = 0.093$; ^d - $p_{I,II} = 1.000$, $p_{I,III} = 0.0001$, $p_{II,III} = 0.0001$

Табела 25. Утицај интактног паратхормона (*iPTH*) на параметре адекватности хемодијализе, дозу еритропоетина и гвожђа

Параметри испитивања	Паратхормон - <i>iPTH</i> (pg/ml)			Значајност разлике (p)
	<i>iPTH</i> < 150	<i>iPTH</i> =150-500	<i>iPTH</i> > 500	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Kt/V</i> индекс	1.05 ± 0.23	0.95 ± 0.25	1.04 ± 0.42	<i>F</i> = 1.712 <i>p</i> = 0.185
<i>spKt/V</i> индекс	1.06 ± 0.25	0.97 ± 0.23	0.96 ± 0.29	<i>F</i> = 2.031 <i>p</i> = 0.136
<i>URR</i> индекс (%)	63.82 ± 7.64	59.73 ± 8.90	61.13 ± 10.89	<i>F</i> = 2.909 <i>p</i> = 0.058
<i>KDE/Hb</i> индекс	187.42 ± 113.49	228.38 ± 112.39	145.88 ± 74.75	<i>F</i> = 1.686 <i>p</i> = 0.195
<i>DDE/Hb</i> индекс	1.29 ± 0.87	1.20 ± 0.81	1.36 ± 0.99	<i>F</i> = 0.103 <i>p</i> = 0.903
<i>KDE-M</i> (IU)	18281.25 ± 9609.25	21000.00 ± 9708.24	14500.00 ± 6989.79	<i>F</i> = 1.350 <i>p</i> = 0.268
<i>DDE-M</i> (µg)	124.71 ± 76.25	118.61 ± 74.85	130.63 ± 88.90	<i>F</i> = 0.070 <i>p</i> = 0.932
<i>PMDG</i> (mg)	137.07 ± 180.29	176.67 ± 196.24	164.71 ± 135.51	<i>H</i> = 1.659 <i>p</i> = 0.436

Скраћенице: *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Hb* - хемоглобин

Између група болесника нема статистички значајне разлике ($p > 0.05$) у параметрима адекватности дијализе, просечној месечној дози краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, индекса резистенције краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина и просечној месечној дози *i.v.* гвожђа.

У циљу процене утицаја хиперфосфатемије на лечење анемије болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом испитивани су: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни

капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација калцијума (Ca^{2+}) и магнезијума (Mg^{2+}) у серуму, концентрација витамина *D*, интактног паратхормона (*iPTH*), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, концентрација мокраћне киселине у серуму (*UA*), брзина разградње протеина (*nPCR*)], параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), као и просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*) и просечна месечна доза *i.v.* гвожђа (*PMDG*). У зависности од концентрације фосфата у серуму болесници су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници са повећаном концентрацијом фосфата у серуму ($PO_4^{3-} \geq 1.70 \text{ mmol/l}$), док су другу групу чинили болесници код којих је концентрација фосфата у серуму нормална ($PO_4^{3-} = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$). Просечне вредности испитиваних параметара приказане су у табели 26a/146.

Табела 26а. Просечне вредности испитиваних параметара: хиперфосфатемија наспрам нормофосфатемије

Параметри испитивања	Концентрација фосфата у серуму	
	$[PO_4^{3-}] \geq 1.70 \text{ mmol/l}$	$[PO_4^{3-}] = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>Hb</i> (g/l)	101.15 ± 11.37	102.6 ± 10.81
<i>Hct</i> (%)	30.60 ± 3.20	30.75 ± 3.23
<i>MCV</i> (fl)	93.63 ± 4.52	95.24 ± 4.24
<i>MCH</i> (pg)	30.96 ± 1.73	32.07 ± 3.96
<i>MCHC</i> (g/l)	330.51 ± 5.90	332.26 ± 6.14
<i>Le</i> ($\times 10^9/l$)	7.45 ± 2.37	7.18 ± 4.66
<i>Fe²⁺</i> ($\mu\text{mol/l}$)	10.03 ± 3.45	10.35 ± 3.37
<i>TIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	34.63 ± 4.67	34.05 ± 6.98
<i>UIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	24.44 ± 4.65	23.74 ± 7.24
<i>TSAT</i> (%)	29.17 ± 10.08	31.48 ± 11.33
<i>F</i> (ng/ml)	809.72 ± 330.81	782.68 ± 365.91
<i>CRP</i> (mg/l)	10.76 ± 12.02	11.13 ± 22.17
<i>UA</i> ($\mu\text{mol/l}$)	388.57 ± 75.42	366.68 ± 69.06
<i>TP</i> (g/l)	60.94 ± 4.98	61.70 ± 4.94
<i>Alb</i> (g/l)	36.71 ± 3.30	36.34 ± 3.61
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.64	1.68 ± 0.61
<i>AST</i> (IU/l)	15.21 ± 4.44	16.96 ± 5.98
<i>ALT</i> (IU/l)	14.13 ± 4.83	15.73 ± 7.84
<i>GGT</i> (IU/l)	24.65 ± 14.25	36.61 ± 56.76
<i>Ca²⁺</i> (mmol/l)	2.22 ± 0.20	2.24 ± 0.17
<i>PO₄³⁻</i> (mmol/l)	1.94 ± 0.14	1.30 ± 0.25
<i>Ca²⁺ x PO₄³⁻</i> (mmol ² /l ²)	4.30 ± 0.39	2.92 ± 0.65
<i>Mg²⁺</i> (mmol/l)	1.20 ± 0.23	1.18 ± 0.26
<i>ALP</i> (IU/l)	90.75 ± 52.22	113.27 ± 165.41
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.11 ± 9.00	15.82 ± 10.00
<i>iPTH</i> (pg/ml)	406.41 ± 423.91	223.97 ± 349.67
<i>Kt/V</i> индекс	1.02 ± 0.32	1.00 ± 0.25
<i>spKt/V</i> индекс	0.96 ± 0.22	1.03 ± 0.26
<i>URR</i> (%)	61.62 ± 8.76	62.03 ± 8.87

Табела 26б. Просечне вредности испитиваних параметара: хиперфосфатемија наспрам нормофосфатемије

Параметри испитивања	Концентрација фосфата у серуму	
	$[PO_4^{3-}] \geq 1.70 \text{ mmol/l}$	$[PO_4^{3-}] = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M (IU)</i>	18866.67 ± 6311.74	18395.35 ± 10376.58
<i>DDE-M (µg)</i>	139.71 ± 82.45	109.80 ± 71.68
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	193.36 ± 65.87	193.86 ± 123.38
<i>DDE/Hb (µg/g)</i>	1.45 ± 0.98	1.10 ± 0.74
<i>PMDG (mg)</i>	271.15 ± 176.17	200.86 ± 178.07

Скраћенице 14а/б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин D, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), zasiћење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансфераза у серуму (*AST*), концентрација аланин аминотрансферазе у серуму (*ALT*), концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}), магнезијума (Mg^{2+}) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 27.

Табела 27. Утицај хиперфосфатемије на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	Концентрација фосфата у серуму		Значајност разлике (<i>p</i>)
	$[PO_4^{3-}] \geq 1.70 \text{ mmol/l}$	$[PO_4^{3-}] = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$	
	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	<i>Xsr</i> ± <i>SD</i>	
<i>Hb</i> (g/l)	101.15 ± 11.37	102.60 ± 10.81	<i>t</i> = -0.415, <i>p</i> = 0.679
<i>Hct</i> (%)	30.60 ± 3.20	30.75 ± 3.23	<i>t</i> = -0.229, <i>p</i> = 0.820
<i>MCV</i> (fl)	93.63 ± 4.52	95.24 ± 4.24	<i>t</i> = -1.861, <i>p</i> = 0.065
<i>MCHC</i> (g/l)	330.51 ± 5.90	332.26 ± 6.14	<i>t</i> = -1.441, <i>p</i> = 0.152
<i>Fe</i> ²⁺ (μmol/l)	10.03 ± 3.45	10.35 ± 3.37	<i>t</i> = -0.469, <i>p</i> = 0.640
<i>TIBC</i> (μmol/l)	34.63 ± 4.67	34.05 ± 6.98	<i>t</i> = 0.450, <i>p</i> = 0.654
<i>UIBC</i> (μmol/l)	24.44 ± 4.65	23.74 ± 7.24	<i>t</i> = 0.539, <i>p</i> = 0.591
<i>TSAT</i> (%)	29.17 ± 10.08	31.48 ± 11.33	<i>t</i> = -1.056, <i>p</i> = 0.293
<i>F</i> (ng/ml)	809.72 ± 330.81	782.68 ± 365.91	<i>t</i> = 0.381, <i>p</i> = 0.704
<i>UA</i> (μmol/l)	388.57 ± 75.42	366.68 ± 69.06	<i>t</i> = 1.547, <i>p</i> = 0.125
<i>TP</i> (g/l)	60.94 ± 4.98	61.70 ± 4.94	<i>t</i> = -0.762, <i>p</i> = 0.448
<i>Alb</i> (g/l)	36.71 ± 3.30	36.34 ± 3.61	<i>t</i> = 0.526, <i>p</i> = 0.600
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.64	1.68 ± 0.61	<i>t</i> = 0.250, <i>p</i> = 0.803
<i>AST</i> (IU/l)	15.21 ± 4.44	16.96 ± 5.98	<i>t</i> = -1.582, <i>p</i> = 0.116
<i>ALT</i> (IU/l)	14.13 ± 4.83	15.73 ± 7.84	<i>t</i> = -1.139, <i>p</i> = 0.257
<i>Ca</i> ²⁺ (mmol/l)	2.22 ± 0.20	2.24 ± 0.17	<i>t</i> = -0.620, <i>p</i> = 0.536
<i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol/l)	1.94 ± 0.14	1.30 ± 0.25	<i>t</i> = 14.279, <i>p</i> = 0.0001
<i>Ca</i> ²⁺ × <i>PO</i> ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²)	4.30 ± 0.39	2.92 ± 0.65	<i>t</i> = 11.826, <i>p</i> = 0.0001
<i>Mg</i> ²⁺ (mmol/l)	1.20 ± 0.23	1.18 ± 0.26	<i>t</i> = 0.518, <i>p</i> = 0.591
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.11 ± 9.00	15.82 ± 10.00	<i>t</i> = 0.149, <i>p</i> = 0.882
<i>Kt/V</i> индекс	1.02 ± 0.32	1.00 ± 0.25	<i>t</i> = 0.299, <i>p</i> = 0.765
<i>spKt/V</i> индекс	0.96 ± 0.22	1.03 ± 0.26	<i>t</i> = -1.283, <i>p</i> = 0.202
<i>URR</i> (%)	61.62 ± 8.76	62.03 ± 8.87	<i>t</i> = -0.231, <i>p</i> = 0.817
<i>KDE-M</i> (IU)	18866.67 ± 6311.74	18395.35 ± 10376.58	<i>t</i> = 0.165, <i>p</i> = 0.870
<i>DDE-M</i> (μg)	139.71 ± 82.45	109.80 ± 71.68	<i>t</i> = 1.321, <i>p</i> = 0.194
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	193.36 ± 65.87	193.86 ± 123.38	<i>t</i> = -0.015, <i>p</i> = 0.988
<i>DDE/Hb</i> (μg/g)	1.45 ± 0.98	1.10 ± 0.74	<i>t</i> = 1.321, <i>p</i> = 0.576

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, *Fe*²⁺ - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *Ca*²⁺ - калцијум, *PO*₄³⁻ - фосфат, *Ca*²⁺ × *PO*₄³⁻ - производ солубилитета, *Mg*²⁺ - магнезијум, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *DDE-M* - просечна месечна доза дугодолујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткодолујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугодолујућег еритропоетина

За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), број леукоцита (*Le*), C-реактивни протеин (*CRP*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Whitney-U*-тест, Табела 28.

Табела 28. Утицај хиперфосфатемије на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - хиперфосфатемија, *II* - нормофосфатемија

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	30.95	31.80	27.60	28.00	34.20	65.10	2.58	1.88	<i>Z</i> = -2.065 <i>p</i> = 0.039
<i>Le</i> (x10 ⁹ /l)	6.98	6.60	3.00	3.10	14.50	46.80	2.50	2.30	<i>Z</i> = -1.475 <i>p</i> = 0.140
<i>CRP</i> (mg/l)	5.85	5.03	0.30	0.40	46.60	171.60	12.00	8.60	<i>Z</i> = -0.787 <i>p</i> = 0.431
<i>GGT</i> (IU/l)	19.50	18.00	8.00	9.00	71.00	371.50	10.30	19.80	<i>Z</i> = -0.536 <i>p</i> = 0.592
<i>ALP</i> (IU/l)	73.00	74.75	45.50	28.00	259.00	1404.00	34.50	45.50	<i>Z</i> = -0.241 <i>p</i> = 0.810
<i>iPTH</i> (pg/ml)	216.00	117.00	22.50	1.00	1933.00	1866.00	494.00	214.90	<i>Z</i> = -3.462 <i>p</i> = 0.001
<i>PMDG</i> (mg)	225.00	150.00	50.00	50.00	800.00	800.00	250.00	113.00	<i>Z</i> = -2.346 <i>p</i> = 0.019

MCH - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *F* - концентрација феритина у серуму, *CRP* - C-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућих еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом са хиперфосфатемијом ($PO_4^{3-} \geq 1.70 \text{ mmol/l}$) имају високо статистички значајно ($p < 0.01$) већу: концентрацију фосфата у серуму (PO_4^{3-}), производ солубилитета ($Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$) и концентрацију интактног паратхормона у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму ($PO_4^{3-} = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$), Табела 27 и Табела 28. Болесници са хиперфосфатемијом имају статистички значајно ($p < 0.05$) мању: просечну

количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*) и статистички значајно ($p < 0.05$) већу: просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*), у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму ($PO_4^{3-} = 0.80-1.70 \text{ mmol/l}$), Табела 27 и Табела 28.

У циљу процене утицаја врсте дијализе на лечење анемије испитивани су: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација калцијума (Ca^{2+}) и магнезијума (Mg^{2+}) у серуму, концентрација витамина *D*, интактног паратхормона (*iPTH*), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, концентрација мокраћне киселине у серуму (*UA*), брзина разградње протеина (*nPCR*)], параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), као и просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), и просечна месечна доза *i.v.* гвожђа (*PMDG*). У зависности од врсте дијализе болесници су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници који се лече редовном хемодијализом (*HD*), док су другу групу чинили болесници који се лече редовном хемодијализацијом (*HDF*). Просечне вредности испитиваних параметара приказане су у табели 29а/29б.

Табела 29а. Просечне вредности испитиваних параметара: хемодијализа наспрам хемодијафилтрације

Параметри испитивања	Врста дијализе	
	Хемодијализа (HD)	Хемодијафилтрација (HDF)
	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	$\bar{X}_{sr} \pm SD$
Hb (g/l)	100.93 ± 11.06	106.88 ± 7.32
Hct (%)	30.46 ± 3.22	31.63 ± 2.93
MCV (fl)	94.91 ± 4.23	94.25 ± 4.87
MCH (pg)	31.89 ± 3.84	31.25 ± 1.79
MCHC (g/l)	331.78 ± 6.13	331.57 ± 6.11
Le ($\times 10^9/l$)	7.09 ± 1.87	6.43 ± 1.96
Fe ²⁺ ($\mu\text{mol/l}$)	10.44 ± 3.45	9.64 ± 3.14
TIBC ($\mu\text{mol/l}$)	33.91 ± 6.12	35.25 ± 7.11
UIBC ($\mu\text{mol/l}$)	23.46 ± 6.26	25.55 ± 7.38
TSAT (%)	31.58 ± 11.24	29.16 ± 8.62
F (ng/ml)	834.87 ± 363.94	635.48 ± 274.53
CRP (mg/l)	12.33 ± 21.97	5.01 ± 4.08
UA ($\mu\text{mol/l}$)	373.63 ± 73.26	372.00 ± 66.29
TP (g/l)	61.47 ± 5.20	61.48 ± 4.09
Alb (g/l)	36.54 ± 3.76	36.16 ± 2.56
nPCR (g/kg/дан)	1.61 ± 0.65	1.95 ± 0.45
AST (IU/l)	16.45 ± 5.97	16.39 ± 4.29
ALT (IU/l)	14.87 ± 6.36	16.50 ± 9.13
GGT (IU/l)	35.29 ± 54.25	25.59 ± 17.48
Ca ²⁺ (mmol/l)	2.23 ± 0.18	2.28 ± 0.19
PO ₄ ³⁻ (mmol/l)	1.49 ± 0.38	1.50 ± 0.35
Ca ²⁺ x PO ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²)	3.30 ± 0.86	3.44 ± 0.90
Mg ²⁺ (mmol/l)	1.17 ± 0.25	1.25 ± 0.24
ALP (IU/l)	106.32 ± 149.44	107.14 ± 113.36
Vitamin D (ng/ml)	16.32 ± 10.47	16.68 ± 4.44
iPTH (pg/ml)	253.98 ± 341.10	333.71 ± 415.35
Kt/V индекс	0.95 ± 0.24	1.20 ± 0.30
spKt/V индекс	0.97 ± 0.26	1.13 ± 0.19
URR (%)	60.18 ± 8.84	67.58 ± 5.89

Табела 29б. Просечне вредности испитиваних параметара: хемодијализа наспрам хемодијафилтрације

Параметри испитивања	Врста дијализе	
	Хемодијализа (HD)	Хемодијафилтрација (HDF)
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M</i> (IU)	18883.72 ± 9.971.89	18133.33 ± 7614.52
<i>DDE-M</i> (µg)	115.44 ± 73.40	149.38 ± 89.38
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	201.03 ± 118.94	174.38 ± 74.35
<i>DDE/Hb</i> (µg/g)	1.15 ± 0.83	1.28 ± 0.97
<i>PMDG</i> (mg)	241.41 ± 181.39	162.50 ± 162.93

Скраћенице 17а/б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - C-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин D, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група (хемодијализа: хемодијафилтрација) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), zasiћење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансфераза у серуму (*AST*), концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 30. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), феритин (*F*), C-реактивни протеин (*CRP*), аланин аминотрансферазу (*ALT*),

гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Withney-U*-тест, Табела 31.

Табела 30. Утицај врсте дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	Врста дијализе		Значајност разлике (<i>p</i>)
	Хемодијализа	Хемодијафилтрација	
	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	
<i>Hb</i> (g/l)	100.93 ± 11.06	106.88 ± 7.32	$t = -2.667, p = 0.009$
<i>Hct</i> (%)	29.46 ± 3.22	32.63 ± 2.93	$t = -2.607, p = 0.040$
<i>MCV</i> (fl)	94.91 ± 4.23	94.25 ± 4.87	$t = 0.696, p = 0.488$
<i>MCHC</i> (g/l)	331.78 ± 6.13	331.57 ± 6.11	$t = 0.160, p = 0.873$
<i>Le</i> ($\times 10^9/l$)	7.09 ± 1.87	6.42 ± 1.96	$t = 1.639, p = 0.104$
Fe^{2+} ($\mu\text{mol/l}$)	10.44 ± 3.45	9.64 ± 3.14	$t = 1.093, p = 0.277$
<i>TIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	33.91 ± 6.18	35.25 ± 7.11	$t = -0.974, p = 0.277$
<i>UIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	23.46 ± 6.26	25.55 ± 7.38	$t = -1.484, p = 0.140$
<i>TSAT</i> (%)	31.58 ± 11.24	29.16 ± 8.62	$t = 1.049, p = 0.296$
<i>UA</i> ($\mu\text{mol/l}$)	373.63 ± 73.26	372.00 ± 66.29	$t = 0.105, p = 0.916$
<i>TP</i> (g/l)	61.47 ± 5.20	61.48 ± 4.09	$t = -0.014, p = 0.989$
<i>Alb</i> (g/l)	36.54 ± 3.76	36.16 ± 2.56	$t = 0.479, p = 0.620$
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.61 ± 0.65	1.95 ± 0.46	$t = -2.605, p = 0.010$
<i>AST</i> (IU/l)	16.45 ± 5.97	16.39 ± 4.29	$t = 0.048, p = 0.962$
Ca^{2+} (mmol/l)	2.23 ± 0.18	2.28 ± 0.19	$t = -1.370, p = 0.173$
PO_4^{3-} (mmol/l)	1.49 ± 0.38	1.50 ± 0.35	$t = -0.187, p = 0.852$
$Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ (mmol ² /l ²)	3.30 ± 0.86	3.44 ± 0.90	$t = -0.723, p = 0.471$
Mg^{2+} (mmol/l)	1.17 ± 0.25	1.25 ± 0.24	$t = -1.569, p = 0.119$
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.32 ± 10.47	16.68 ± 4.44	$t = -0.174, p = 0.862$
<i>Kt/V</i> индекс	0.95 ± 0.24	1.20 ± 0.30	$t = -4.381, p = 0.0001$
<i>spKt/V</i> индекс	0.97 ± 0.26	1.13 ± 0.19	$t = -2.862, p = 0.0050$
<i>URR</i> (%)	60.18 ± 8.84	67.58 ± 5.89	$t = -4.152, p = 0.0001$
<i>KDE-M</i> (IU)	18.883.72 ± 9971.89	18133.33 ± 7614.52	$t = 0.265, p = 0.792$
<i>DDE-M</i> (μg)	115.44 ± 73.40	149.38 ± 89.38	$t = -1.130, p = 0.265$
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	201.03 ± 118.94	174.38 ± 74.35	$t = 0.812, p = 0.420$
<i>DDE/Hb</i> ($\mu\text{g/g}$)	1.15 ± 0.83	1.28 ± 0.97	$t = -0.419, p = 0.678$

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс дугоделујућег еритропоетина

Табела 31. Утицај врсте дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - хемодијализа, *II* - хемодијафилтрација

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	31.70	31.15	27.90	27.60	65.10	35.15	2.13	2.56	<i>Z</i> = -0.760 <i>p</i> = 0.447
<i>F</i> (ng/ml)	836.00	716.50	102.00	19.50	2325.00	1062.00	402.80	310.80	<i>Z</i> = -1.970 <i>p</i> = 0.049
<i>CRP</i> (mg/l)	5.58	4.28	0.30	0.40	171.60	14.10	9.90	6.20	<i>Z</i> = -1.973 <i>p</i> = 0.048
<i>ALT</i> (IU/l)	13.00	13.50	6.00	9.00	34.50	53.00	7.50	8.50	<i>Z</i> = -0.714 <i>p</i> = 0.475
<i>GGT</i> (IU/l)	18.50	18.00	8.00	10.00	371.50	71.00	15.40	25.30	<i>Z</i> = -0.732 <i>p</i> = 0.464
<i>ALP</i> (IU/l)	73.50	73.50	28.00	34.50	1404.00	630.00	37.60	59.00	<i>Z</i> = -0.174 <i>p</i> = 0.862
<i>iPTH</i> (pg/ml)	155.00	129.50	7.70	1.00	1866.00	1643.00	221.30	506.00	<i>Z</i> = -0.037 <i>p</i> = 0.970
<i>PMDG</i> (mg)	200.00	100.00	50.00	50.00	800.00	800.00	250.00	100.00	<i>Z</i> = -2.095 <i>p</i> = 0.036

MCH - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *F* - концентрација феритина у серуму, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућих еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници који се лече редовном хемодијализом имају високо статистички значајно ($p < 0.01$) мању: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), вредност параметара адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс *spKt/V* индекс, *URR* индекс), статистички значајно ($p < 0.05$) мању вредност хематокрита (*Hct*) и брзину разградње протеина (*nPCR*), као и статистички значајно ($p < 0.05$) већу: концентрацију феритина у серуму (*F*), *C*-реактивног протеина (*CRP*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*), у односу на болеснике који се лече редовном хемодијафилтрацијом, Табела 30 и Табела 31. Између болесника који се лече хемодијализом и хемодијафилтрацијом, нема статистички значајне разлике ($p > 0.05$) у осталим параметрима испитивања.

У циљу процене утицаја адекватности дијализе на лечење анемије испитивани су: концентрација хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет трансферина да веже гвожђе (*TIBC*), слободни капацитет трансферина да веже гвожђе (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација калцијума (Ca^{2+}) и магнезијума (Mg^{2+}) у серуму, концентрација витамина *D*, интактног паратхормона (*iPTH*), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, концентрација мокраћне киселине у серуму (*UA*), брзина разградње протеина (*nPCR*)], као и просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), и просечна месечна потрошња *i.v.* гвожђа (*PMDG*). У зависности од врсте дијализе болесници су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници који се лече редовном дијализом код којих је *Kt/V* индекс мањи од 1.20, а другу групу болесници са индексом $Kt/V \geq 1.20$. Просечне вредности испитиваних параметара приказани су у табели 32a/32б.

Табела 32а. Просечне вредности испитиваних параметара: неадекватна наспрам адекватне дијализе

Параметри испитивања	Адекватност дијализе	
	Неадекватна ($Kt/V < 1.20$)	Адекватна ($Kt/V \geq 1.20$)
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>Hb</i> (g/l)	100.73 ± 8.42	102.03 ± 11.45
<i>Hct</i> (%)	30.41 ± 2.59	30.77 ± 3.34
<i>MCV</i> (fl)	95.05 ± 4.43	93.44 ± 3.93
<i>MCH</i> (pg)	31.91 ± 3.77	31.00 ± 1.38
<i>MCHC</i> (g/l)	331.69 ± 6.61	331.93 ± 2.98
<i>Le</i> ($\times 10^9/l$)	7.01 ± 1.95	6.57 ± 1.66
<i>Fe²⁺</i> ($\mu\text{mol/l}$)	10.31 ± 3.36	10.01 ± 3.56
<i>TIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	34.21 ± 6.16	34.30 ± 7.33
<i>UIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	23.90 ± 6.37	24.18 ± 7.51
<i>TSAT</i> (%)	30.96 ± 10.65	30.01 ± 12.61
<i>F</i> (ng/ml)	800.60 ± 371.86	747.11 ± 267.02
<i>CRP</i> (mg/l)	11.80 ± 21.15	6.18 ± 5.81
<i>UA</i> ($\mu\text{mol/l}$)	377.44 ± 73.70	354.77 ± 58.12
<i>TP</i> (g/l)	60.97 ± 5.02	63.68 ± 3.98
<i>Alb</i> (g/l)	36.20 ± 3.67	37.55 ± 2.47
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.64 ± 0.64	1.94 ± 0.45
<i>AST</i> (IU/l)	15.93 ± 4.67	18.71 ± 8.40
<i>ALT</i> (IU/l)	15.41 ± 7.37	14.55 ± 5.81
<i>GGT</i> (IU/l)	34.36 ± 52.34	25.59 ± 17.48
<i>Ca²⁺</i> (mmol/l)	2.23 ± 0.18	2.27 ± 0.20
<i>PO₄³⁻</i> (mmol/l)	1.53 ± 0.37	1.34 ± 0.34
<i>Ca²⁺ x PO₄³⁻</i> (mmol ² /l ²)	3.40 ± 0.85	3.06 ± 0.88
<i>Mg²⁺</i> (mmol/l)	1.16 ± 0.25	1.28 ± 0.24
<i>ALP</i> (IU/l)	112.61 ± 155.15	79.34 ± 33.91
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.29 ± 10.42	14.18 ± 4.99
<i>iPTH</i> (pg/ml)	288.55 ± 399.18	234.82 ± 290.20
<i>Kt/V</i> индекс	0.91 ± 0.16	1.43 ± 0.28
<i>spKt/V</i> индекс	0.94 ± 0.20	1.33 ± 0.22
<i>URR</i> (%)	59.09 ± 6.90	74.47 ± 4.07

Табела 32б. Просечне вредности испитиваних параметара: хемодијализа наспрам хемодијафилтрације

Параметри испитивања	Адекватност дијализе	
	$Kt/V < 1.20$	$Kt/V \geq 1.20$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M (IU)</i>	19021.74 ± 9424.53	16583.33 ± 9671.50
<i>DDE-M (µg)</i>	124.73 ± 73.65	123.75 ± 104.99
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	200.31 ± 111.47	168.53 ± 109.24
<i>DDE/Hb (µg/g)</i>	1.20 ± 0.83	1.34 ± 1.21
<i>PMDG (mg)</i>	234.78 ± 185.37	166.67 ± 141.00

Скраћенице 20а/23б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин *D*, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група (неадекватна дијализа: адекватна дијализа) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансферазе у серуму (*AST*), концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 33. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), С-реактивни протеин (*CRP*), аланин аминотрансферазу (*ALT*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу (*ALP*),

интактни паратхормон (*iPTH*), просечну месечну дозу краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Withney-U*-тест, Табела 34.

Табела 33. Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	Адекватност дијализе		Значајност разлике (<i>p</i>)
	<i>Kt/V</i> < 1.20	<i>Kt/V</i> ≥ 1.20	
	<i>X_{sr}</i> ± <i>SD</i>	<i>X_{sr}</i> ± <i>SD</i>	
<i>Hb</i> (g/l)	100.73 ± 8.42	102.03 ± 11.45	<i>t</i> = 0.501, <i>p</i> = 0.617
<i>Hct</i> (%)	30.41 ± 2.59	30.77 ± 3.34	<i>t</i> = 0.474, <i>p</i> = 0.636
<i>MCV</i> (fl)	95.05 ± 4.43	93.44 ± 3.93	<i>t</i> = 1.575, <i>p</i> = 0.118
<i>MCHC</i> (g/l)	331.69 ± 6.61	331.93 ± 2.98	<i>t</i> = -0.168, <i>p</i> = 0.867
<i>Le</i> ($\times 10^9/l$)	7.01 ± 1.95	6.57 ± 1.66	<i>t</i> = 0.982, <i>p</i> = 0.328
<i>Fe²⁺</i> ($\mu\text{mol/l}$)	10.31 ± 3.36	10.01 ± 3.56	<i>t</i> = 0.375, <i>p</i> = 0.708
<i>TIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	34.21 ± 6.16	34.30 ± 7.33	<i>t</i> = -0.057, <i>p</i> = 0.954
<i>UIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	23.90 ± 6.37	24.18 ± 7.51	<i>t</i> = -0.183, <i>p</i> = 0.855
<i>TSAT</i> (%)	30.96 ± 10.65	30.01 ± 12.61	<i>t</i> = 0.363, <i>p</i> = 0.718
<i>F</i> (ng/ml)	800.60 ± 371.86	747.11 ± 267.02	<i>t</i> = 0.638, <i>p</i> = 0.525
<i>UA</i> ($\mu\text{mol/l}$)	377.44 ± 73.70	354.77 ± 58.12	<i>t</i> = 1.347, <i>p</i> = 0.180
<i>TP</i> (g/l)	60.97 ± 5.02	63.68 ± 3.98	<i>t</i> = -2.365, <i>p</i> = 0.020
<i>Alb</i> (g/l)	36.20 ± 3.67	37.55 ± 2.47	<i>t</i> = -1.632, <i>p</i> = 0.105
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.64 ± 0.64	1.94 ± 0.45	<i>t</i> = -2.123, <i>p</i> = 0.036
<i>AST</i> (IU/l)	15.93 ± 4.67	18.71 ± 8.40	<i>t</i> = -2.130, <i>p</i> = 0.035
<i>Ca²⁺</i> (mmol/l)	2.23 ± 0.18	2.27 ± 0.20	<i>t</i> = -0.969, <i>p</i> = 0.334
<i>PO₄³⁻</i> (mmol/l)	1.53 ± 0.37	1.34 ± 0.34	<i>t</i> = 2.147, <i>p</i> = 0.034
<i>Ca²⁺ x PO₄³⁻</i> (mmol ² /l ²)	3.40 ± 0.85	3.06 ± 0.88	<i>t</i> = 1.660, <i>p</i> = 0.100
<i>Mg²⁺</i> (mmol/l)	1.16 ± 0.25	1.28 ± 0.24	<i>t</i> = -2.063, <i>p</i> = 0.041
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.29 ± 10.42	14.18 ± 4.99	<i>t</i> = 0.925, <i>p</i> = 0.357
<i>Kt/V</i> индекс	0.91 ± 0.16	1.43 ± 0.28	<i>t</i> = -11.78, <i>p</i> = 0.0001
<i>spKt/V</i> индекс	0.94 ± 0.20	1.33 ± 0.22	<i>t</i> = -8.381, <i>p</i> = 0.0001
<i>URR</i> (%)	59.09 ± 6.90	74.47 ± 4.07	<i>t</i> = -10.05, <i>p</i> = 0.0001
<i>DDE-M</i> (μg)	124.73 ± 73.65	123.75 ± 104.99	<i>t</i> = 0.024, <i>p</i> = 0.980
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	200.31 ± 111.47	168.53 ± 109.24	<i>t</i> = 0.883, <i>p</i> = 0.381
<i>DDE/Hb</i> ($\mu\text{g/g}$)	1.20 ± 0.83	1.34 ± 1.21	<i>t</i> = -0.306, <i>p</i> = 0.761

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, *Fe²⁺* - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *UA* - мокрајна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *Ca²⁺* - калцијум, *PO₄³⁻* - фосфат, *Ca²⁺ x PO₄³⁻* - производ солубилитета, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина

Табела 34. Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - неадекватна дијализа, *II* – адекватна дијализа

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	31.78	31.18	27.90	27.60	65.10	33.35	2.11	1.93	<i>Z</i> = -1.472 <i>p</i> = 0.141
<i>CRP</i> (mg/l)	5.15	4.13	0.30	0.50	171.60	19.80	9.70	9.80	<i>Z</i> = -1.384 <i>p</i> = 0.166
<i>ALT</i> (IU/l)	13.25	13.25	6.00	7.50	53.00	32.50	7.10	8.40	<i>Z</i> = -0.299 <i>p</i> = 0.765
<i>GGT</i> (IU/l)	18.75	16.25	8.00	10.00	371.50	95.50	16.30	16.90	<i>Z</i> = -1.018 <i>p</i> = 0.309
<i>ALP</i> (IU/l)	74.50	66.00	28.00	35.00	1404.00	161.00	39.80	49.90	<i>Z</i> = -0.963 <i>p</i> = 0.335
<i>iPTH</i> (pg/ml)	157.00	78.55	6.10	1.00	1933.00	875.00	228.80	366.70	<i>Z</i> = -1.302 <i>p</i> = 0.193
<i>KDE-M</i> (IU)	21000.00	16000.00	4000.00	4000.00	48000.00	36000.00	12000.00	17750.00	<i>Z</i> = -0.713 <i>p</i> = 0.476
<i>PMDG</i> (mg)	200.00	100.00	50.00	50.00	800.00	600.00	225.00	150.00	<i>Z</i> = -1.525 <i>p</i> = 0.127

MCH - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Болесници који се лече редовном адекватном хемодијализом и хемодијафилтрацијом имају високо статистички значајно ($p < 0.01$) веће вредности параметара адекватности дијализе (*Kt/V* индекс, *Kt/Vsp* индекс, *URR* индекс), статистички значајно ($p < 0.05$) већу концентрацију укупних протеина у серуму, брзину разградње протеина, концентрацију магнезијума у серуму и концентрацију аспартат аминотрансферазе, Табела 33 и Табела 34. Између болесника који се лече редовном адекватном и неадекватном дијализом, нема статистички значајне разлике ($p > 0.05$) у осталим параметрима испитивања. Болесници који се лече редовном дијализом, код којих је $Kt/V \geq 1.20$ имају већу средњу вредност хемоглобина (*Hb*) и мању средњу вредност концентрације феритина (*F*) у серуму и *C*-реактивног протеина (*CRP*), али та разлика није статистички значајна, у односу на болеснике са *Kt/V* индексом мањим од 1.20, Табела 33 и Табела 34.

У циљу прецизније процене утицаја адекватности дијализе на лечење анемије, болесници су подељени у три групе. Прву групу су чинили болесници који се лече

редовном дијализом код којих је Kt/V индекс мањи од 1.0, другу групу болесници са индексом $Kt/V = 1.0-1.20$, а трећу групу болесници са Kt/V индексом ≥ 1.20 . Просечне вредности испитиваних параметара приказани су у табели 35а/35б.

Табела 35а. Просечне вредности испитиваних параметара: неадекватна наспрам адекватне дијализе

Параметри испитивања	Адекватност дијализе - Kt/V		
	$Kt/V < 1.00$	$Kt/V = 1.00-1.20$	$Kt/V \geq 1.20$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
Hb (g/l)	100.73 ± 8.42	101.19 ± 11.98	103.75 ± 10.25
Hct (%)	30.41 ± 2.59	30.51 ± 3.49	31.30 ± 2.98
MCV (fl)	94.75 ± 4.47	95.67 ± 4.35	93.44 ± 3.93
MCH (pg)	31.00 ± 1.38	31.69 ± 1.67	32.01 ± 4.46
MCHC (g/l)	331.27 ± 4.67	331.89 ± 7.39	331.93 ± 2.98
Le ($\times 10^9/l$)	6.90 ± 1.94	7.24 ± 1.98	6.57 ± 1.66
Fe ²⁺ ($\mu\text{mol/l}$)	10.37 ± 3.45	10.17 ± 3.21	10.01 ± 3.56
TIBC ($\mu\text{mol/l}$)	34.10 ± 6.35	34.44 ± 5.85	34.30 ± 7.33
UIBC ($\mu\text{mol/l}$)	23.67 ± 6.70	24.38 ± 5.70	24.18 ± 7.51
TSAT (%)	31.39 ± 11.51	30.06 ± 8.68	30.01 ± 12.61
F (ng/ml)	823.59 ± 357.57	789.45 ± 380.77	747.11 ± 267.02
CRP (mg/l)	15.25 ± 25.20	5.93 ± 3.57	5.73 ± 5.03
UA ($\mu\text{mol/l}$)	385.99 ± 70.70	359.67 ± 77.69	354.77 ± 58.12
TP (g/l)	60.64 ± 4.92	61.66 ± 5.24	63.68 ± 3.98
Alb (g/l)	35.91 ± 4.13	36.81 ± 2.40	37.55 ± 2.47
nPCR (g/kg/дан)	1.45 ± 0.61	1.98 ± 0.56	1.94 ± 0.45
AST (IU/l)	15.54 ± 4.97	16.73 ± 3.94	18.71 ± 8.40
ALT (IU/l)	15.40 ± 7.87	15.42 ± 6.32	14.55 ± 5.81
GGT (IU/l)	39.01 ± 61.81	24.78 ± 20.51	27.07 ± 23.32
Ca ²⁺ (mmol/l)	2.19 ± 0.17	2.31 ± 0.16	2.27 ± 0.19
PO ₄ ³⁻ (mmol/l)	1.47 ± 0.37	1.65 ± 0.36	1.34 ± 0.34
Ca ²⁺ x PO ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²)	3.21 ± 0.82	3.78 ± 0.80	3.06 ± 0.88
Mg ²⁺ (mmol/l)	1.10 ± 0.23	1.30 ± 0.27	1.28 ± 0.24
ALP (IU/l)	122.78 ± 175.11	91.64 ± 101.76	79.34 ± 33.91
Vitamin D (ng/ml)	16.61 ± 11.61	15.65 ± 7.52	14.18 ± 4.99
iPTH (pg/ml)	325.56 ± 430.71	212.23 ± 317.32	234.82 ± 290.20
Kt/V индекс	0.83 ± 0.12	1.09 ± 0.06	1.43 ± 0.28
sp Kt/V индекс	0.85 ± 0.17	1.11 ± 0.12	1.33 ± 0.22
URR (%)	55.67 ± 5.74	66.13 ± 1.95	74.47 ± 4.07

Табела 35б. Просечне вредности испитиваних параметара: неадекватна наспрам адекватне дијализе

Параметри испитивања	Адекватност дијализе - Kt/V		
	$Kt/V < 1.00$	$Kt/V = 1.00-1.20$	$Kt/V \geq 1.20$
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M (IU)</i>	19733.33 ± 10540.34	17687.50 ± 6983.02	16583.33 ± 9671.50
<i>DDE-M (µg)</i>	122.59 ± 77.02	119.55 ± 73.33	123.75 ± 104.99
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	212.42 ± 127.57	177.60 ± 70.50	168.53 ± 109.24
<i>DDE/Hb (µg/g)</i>	1.24 ± 0.83	1.22 ± 0.84	1.34 ± 1.21
<i>PMDG (mg)</i>	221.00 ± 181.00	271.05 ± 196.72	166.67 ± 141.00

Скраћенице 23а/23б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин D, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, једнофакторска параметарска анализа - *ANOVA* за три независна узорка коришћена је за испитивање значајности разлике између испитиваних група ($Kt/V < 1.00$, $Kt/V = 1.00-1.20$, $Kt/V \geq 1.20$) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансфераза у серуму (*AST*), концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина (*KDE-M*), просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина (*KDE/Hb*), индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 36.

Табела 36. Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (ANOVA): $Kt/V < 1.00$, $Kt/V = 1.00-1.20$, $Kt/V \geq 1.20$

Параметри испитивања	Адекватност хемодијализе - Kt/V индекс			Значајност разлике (p)
	$Kt/V < 1.00$	$Kt/V = 1.00-1.20$	$Kt/V \geq 1.20$	
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$	
<i>Hb</i> (g/l)	100.73 ± 8.42	101.19 ± 11.98	103.75 ± 10.25	$F = 0.713, p = 0.492$
<i>Hct</i> (%)	30.41 ± 2.59	30.51 ± 3.49	31.30 ± 2.98	$F = 0.763, p = 0.468$
<i>MCV</i> (fl)	94.75 ± 4.47	95.67 ± 4.35	93.44 ± 3.93	$F = 1.717, p = 0.184$
<i>MCHC</i> (g/l)	331.27 ± 4.67	331.89 ± 7.39	331.93 ± 2.98	$F = 0.127, p = 0.881$
<i>Le</i> ($\times 10^9/l$)	6.90 ± 1.94	7.24 ± 1.98	6.57 ± 1.66	$F = 0.813, p = 0.446$
Fe^{2+} ($\mu\text{mol/l}$)	10.37 ± 3.45	10.17 ± 3.21	10.01 ± 3.56	$F = 0.108, p = 0.897$
<i>TIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	34.10 ± 6.35	34.44 ± 5.85	34.30 ± 7.33	$F = 0.032, p = 0.969$
<i>UIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	23.67 ± 6.70	24.38 ± 5.70	24.18 ± 7.51	$F = 0.140, p = 0.869$
<i>TSAT</i> (%)	31.39 ± 11.51	30.06 ± 8.68	30.01 ± 12.61	$F = 0.221, p = 0.802$
<i>F</i> (ng/ml)	823.59 ± 357.57	789.45 ± 380.77	747.11 ± 267.02	$F = 0.301, p = 0.741$
<i>UA</i> ($\mu\text{mol/l}$)	385.99 ± 70.70	359.67 ± 77.69	354.77 ± 58.12	$F = 2.421, p = 0.093$
<i>TP</i> (g/l)	60.64 ± 4.92	61.66 ± 5.24	63.68 ± 3.98	$F = 3.264, p = 0.042$
<i>Alb</i> (g/l)	35.91 ± 4.13	36.81 ± 2.40	37.55 ± 2.47	$F = 2.064, p = 0.132$
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.45 ± 0.61	1.98 ± 0.56	1.94 ± 0.45	$F = 11.011, p = 0.0001$
<i>AST</i> (IU/l)	15.54 ± 4.97	16.73 ± 3.94	18.71 ± 8.40	$F = 2.774, p = 0.066$
Ca^{2+} (mmol/l)	2.19 ± 0.17	2.31 ± 0.16	2.27 ± 0.19	$F = 5.233, p = 0.007$
PO_4^{3-} (mmol/l)	1.47 ± 0.37	1.65 ± 0.36	1.34 ± 0.34	$F = 5.055, p = 0.007$
$Ca \times PO_4$ (mmol ² /l ²)	3.21 ± 0.82	3.78 ± 0.80	3.06 ± 0.88	$F = 6.470, p = 0.002$
Mg^{2+} (mmol/l)	1.10 ± 0.23	1.30 ± 0.27	1.28 ± 0.24	$F = 10.744, p = 0.0001$
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.61 ± 11.61	15.65 ± 7.52	14.18 ± 4.99	$F = 0.529, p = 0.590$
Kt/V индекс	0.83 ± 0.12	1.09 ± 0.06	1.43 ± 0.28	$F = 138.774, p = 0.0001$
$spKt/V$ индекс	0.85 ± 0.17	1.11 ± 0.12	1.33 ± 0.22	$F = 74.781, p = 0.0001$
<i>URR</i> (%)	55.67 ± 5.74	66.13 ± 1.95	74.47 ± 4.07	$F = 148.133, p = 0.0001$
<i>DDE-M</i> (IU)	122.59 ± 77.02	119.55 ± 73.33	123.75 ± 104.99	$F = 0.007, p = 0.993$
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	212.42 ± 127.57	177.60 ± 70.50	168.53 ± 109.24	$F = 0.903, p = 0.411$
<i>DDE/Hb</i> ($\mu\text{g/g}$)	1.24 ± 0.83	1.22 ± 0.84	1.34 ± 1.21	$F = 0.029, p = 0.971$

Скраћенице 23а/23б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспарат аминотрансфераза, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *D* - витамин D, Kt/V - индекс адекватности хемодијализе, $spKt/V$ - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

За испитивање статистичке значајности разлике између појединих група болесника коришћен је *Bonferroni* тест, Табела 37а/37б.

Табела 37а. Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Bonferroni* тест): $Kt/V < 1.00$, $Kt/V = 1.00-1.20$, $Kt/V \geq 1.20$

Параметар	ГРУПЕ		Bonferroni <i>MD (I-J)</i>	Значајност (<i>p</i>)
	<i>I</i>	<i>J</i>		
TP (<i>g/l</i>)	<i>I</i>	<i>II</i>	-1.012	1.000
		<i>III</i>	-3.038	0.037
	<i>II</i>	<i>I</i>	1.012	1.000
		<i>III</i>	-2.026	0.404
	<i>III</i>	<i>I</i>	3.038	0.037
		<i>II</i>	2.026	0.404
Ca^{2+} (<i>mmol/l</i>)	<i>I</i>	<i>II</i>	-0.115	0.008
		<i>III</i>	-0.079	0.205
	<i>II</i>	<i>I</i>	0.115	0.008
		<i>III</i>	0.036	1.000
	<i>III</i>	<i>I</i>	0.079	0.205
		<i>II</i>	-0.036	1.000
PO_4^{3-} (<i>mmol/l</i>)	<i>I</i>	<i>II</i>	-0.180	0.068
		<i>III</i>	0.128	0.462
	<i>II</i>	<i>I</i>	0.180	0.068
		<i>III</i>	0.307	0.008
	<i>III</i>	<i>I</i>	-0.128	0.462
		<i>II</i>	-0.307	0.008
$Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ (<i>mmol^2/l^2</i>)	<i>I</i>	<i>II</i>	-0.563	0.006
		<i>III</i>	0.152	1.000
	<i>II</i>	<i>I</i>	0.563	0.006
		<i>III</i>	0.716	0.007
	<i>III</i>	<i>I</i>	-0.152	1.000
		<i>II</i>	-0.716	0.007
Mg^{+} (<i>mmol/l</i>)	<i>I</i>	<i>II</i>	-0.203	0.0001
		<i>III</i>	-0.186	0.0040
	<i>II</i>	<i>I</i>	0.203	0.0001
		<i>III</i>	0.017	1.000
	<i>III</i>	<i>I</i>	0.186	0.040
		<i>II</i>	-0.017	1.000

MD - Mean Difference, *TP* - укупни протеини, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум

Болесници који се лече адекватном дијализом ($Kt/V \geq 1.20$) имају статистички значајно ($p < 0.05$) већу концентрацију укупних протеина и магнезијума у серуму, у односу на болеснике код којих је индекс адекватности дијализе мањи од 1.0 ($Kt/V < 1.00$), Табела 37а. Високо статистички значајно ($p < 0.01$) мању концентрацију фосфата у серуму

имају болесници са адекватном хемодијализом ($Kt/V \geq 1.20$), у односу на болеснике код којих је $Kt/V = 1.00-1.20$, Табела 37а. Болесници који се лече редовном адекватном дијализом имају високо статистички значајно ($p < 0.01$) веће вредности параметара адекватности дијализе у односу на болеснике код којих дијализа није адекватна, Табела 37б.

Табела 37б. Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Bonferroni* тест): $Kt/V < 1.00$, $Kt/V = 1.00-1.20$, $Kt/V \geq 1.20$

Параметар	ГРУПЕ		Bonferroni <i>MD (I-J)</i>	Значајност (<i>p</i>)
	<i>I</i>	<i>J</i>		
<i>Kt/V</i> индекс	<i>I</i>	<i>II</i>	-0.260	0.0001
		<i>III</i>	-0.604	0.0001
	<i>II</i>	<i>I</i>	0.260	0.0001
		<i>III</i>	-0.344	0.0001
	<i>III</i>	<i>I</i>	0.604	0.0001
		<i>II</i>	0.344	0.0001
<i>spKt/V</i> индекс	<i>I</i>	<i>II</i>	-0.256	0.0001
		<i>III</i>	-0.479	0.0001
	<i>II</i>	<i>I</i>	0.256	0.0001
		<i>III</i>	-0.223	0.0001
	<i>III</i>	<i>I</i>	0.479	0.0001
		<i>II</i>	0.223	0.0001
<i>URR</i> индекс	<i>I</i>	<i>II</i>	-10.460	0.0001
		<i>III</i>	-18.795	0.0001
	<i>II</i>	<i>I</i>	10.460	0.0001
		<i>III</i>	-8.335	0.0001
	<i>III</i>	<i>I</i>	18.795	0.0001
		<i>II</i>	8.335	0.0001

MD - Mean Difference, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе

За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), *C*-реактивни протеин (*CRP*), аланин аминотрансферазу (*ALT*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Kruskal-Wallis*-ов тест, Табела 38.

Табела 38. Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Kruskal-Wallis*-ов тест): $Kt/V < 1.00$, $Kt/V = 1.00-1.20$, $Kt/V \geq 1.20$

Статистика	Параметри испитивања							
	<i>MCH</i> (pg)	<i>CRP</i> (mg/l)	<i>ALT</i> (IU/l)	<i>GGT</i> (IU/l)	<i>ALP</i> (IU/l)	<i>iPTH</i> (pg/ml)	<i>KDE-M</i> (IU)	<i>PMDG</i> (mg)
<i>Med I</i>	31.70	6.80	13.25	20.00	81.25	179.00	21000.00	150.00
<i>Med II</i>	32.05	5.92	13.25	24.78	69.50	132.50	21000.00	200.00
<i>Med III</i>	31.00	5.73	13.25	16.25	66.00	78.55	16000.00	100.00
<i>Min I</i>	27.90	0.40	6.00	8.00	34.50	6.10	4000.00	50.00
<i>Min II</i>	28.00	0.30	6.50	10.50	28.00	14.50	4000.00	50.00
<i>Min III</i>	27.60	0.50	7.50	10.00	35.00	1.00	4000.00	50.00
<i>Max I</i>	65.10	171.60	53.00	371.50	1404.00	1933.00	48000.00	800.00
<i>Max II</i>	35.15	14.40	34.00	125.00	630.00	1643.00	24000.00	800.00
<i>Max III</i>	33.35	15.50	32.50	95.50	161.00	875.00	36000.00	600.00
<i>IQR I</i>	2.23	14.00	7.60	20.60	58.90	266.50	12000.00	200.00
<i>IQR II</i>	2.15	4.60	7.40	12.10	27.50	172.10	11500.00	300.00
<i>IQR III</i>	1.93	8.90	8.40	16.90	49.90	366.70	17750.00	150.00
Значајност разлике- <i>p</i>	$Z = -1.472$ $p = 0.141$	$Z = -1.384$ $p = 0.166$	$Z = -0.299$ $p = 0.765$	$Z = -1.018$ $p = 0.309$	$Z = -0.963$ $p = 0.335$	$Z = -1.302$ $p = 0.193$	$Z = -0.713$ $p = 0.476$	$Z = -1.525$ $p = 0.127$

MCH - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - *C*-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Између група болесника нема статистички значајне ($p > 0.05$) разлике у осталим испитиваним параметрима, Табела 37а и Табела 38.

У циљу процене утицаја блокатора конвертазе ангиотензина I (*ACEi*) и/или блокатора рецептора за ангиотензин II (*ARBs*) на лечење анемије испитивани су: концентрацију хемоглобина у крви (*Hb*), хематокрит (*Hct*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), zasiћење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}) и магнезијума (Mg^{2+}) у серуму, концентрација витамина *D*, интактног паратхормона (*iPTH*), параметри нутритивног статуса [концентрација укупних протеина (*TP*), албумина (*Alb*) и мокраћне киселине у серуму (*UA*), брзина

разградње протеина (*nPCR*)], параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), као и просечна месечна доза краткоделујућег (*KDE-M*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*), индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), и просечна месечна доза *i.v.* гвожђа (*PMDG*). У зависности од тога да ли у терапији имају *ACEi/ARB*, болесници који се лече редовном дијализом су подељени у две групе. Прву групу су чинили болесници који редовно узимају блокаторе конвертазе ангиотензина 1 (*ACEi*) и/или блокаторе рецептора за ангиотензин II (*ARB*), док су другу групу чинили болесници који у терапији немају *ACEi* и/или *ARB*. Просечне вредности испитиваних параметара приказане су у табели 39а/39б.

Табела 39а. Просечне вредности испитиваних параметара у зависности од примене блокатора конвертазе ангиотензина 1 (ACEi) и/или блокатора рецептора за ангиотензин 2 (ARB)

Параметри испитивања	ACEi/ARB	
	ACEi/ARB - ДА	ACEi/ARB - НЕ
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
Hb (g/l)	101.22 ± 10.40	103.40 ± 11.77
Hct (%)	30.46 ± 3.11	31.31 ± 3.30
MCV (fl)	94.70 ± 4.37	94.74 ± 4.32
MCH (pg)	31.94 ± 4.12	32.11 ± 5.48
MCHC (g/l)	332.38 ± 5.72	330.76 ± 6.82
Le ($\times 10^9/l$)	6.87 ± 1.89	7.08 ± 1.94
Fe ²⁺ ($\mu\text{mol/l}$)	10.15 ± 3.57	10.63 ± 3.03
TIBC ($\mu\text{mol/l}$)	33.61 ± 5.12	35.70 ± 8.07
UIBC ($\mu\text{mol/l}$)	23.45 ± 5.66	25.02 ± 7.95
TSAT (%)	30.69 ± 11.36	31.22 ± 10.31
F (ng/ml)	829.71 ± 318.90	711.39 ± 405.36
CRP (mg/l)	9.54 ± 13.86	13.88 ± 27.26
UA ($\mu\text{mol/l}$)	371.10 ± 68.42	377.02 ± 81.20
TP (g/l)	61.37 ± 4.80	61.58 ± 5.11
Alb (g/l)	36.42 ± 3.31	36.60 ± 3.92
nPCR (g/kg/дан)	1.71 ± 0.66	1.61 ± 0.55
AST (IU/l)	16.22 ± 4.83	17.29 ± 6,77
ALT (IU/l)	14.96 ± 7.38	15.91 ± 6.43
GGT (IU/l)	33.06 ± 55.84	33.30 ± 30.30
Ca ²⁺ (mmol/l)	2.24 ± 0.17	2.25 ± 0.21
PO ₄ ³⁻ (mmol/l)	1.52 ± 0.37	1.46 ± 0.36
Ca ²⁺ x PO ₄ ³⁻ (mmol ² /l ²)	3.38 ± 0.83	3.29 ± 0.89
Mg ²⁺ (mmol/l)	1.18 ± 0.23	1.17 ± 0.28
ALP (IU/l)	107.69 ± 162.46	104.25 ± 91.98
Vitamin D (ng/ml)	16.18 ± 10.62	15.28 ± 7.65
iPTH (pg/ml)	266.10 ± 366.78	298.19 ± 411.89
Kt/V индекс	1.03 ± 0.30	0.97 ± 0.22
spKt/V индекс	1.03 ± 0.26	0.97 ± 0.23
URR (%)	62.39 ± 9.28	61.05 ± 7.84

Табела 39б. Просечне вредности испитиваних параметара: хемодијализа наспрам хемодијафилтрације

Параметри испитивања	ACEi/ARB	
	ACEi/ARB - ДА	ACEi/ARB - НЕ
	$X_{sr} \pm SD$	$X_{sr} \pm SD$
<i>KDE-M (IU)</i>	19900.00 ± 9784.34	15.263 ± 8305.57
<i>DDE-M (µg)</i>	121.07 ± 85.11	118.08 ± 57.75
<i>KDE/Hb (IU/g)</i>	208.99 ± 117.61	157.03 ± 89.30
<i>DDE/Hb (µg/g)</i>	1.18 ± 0.94	1.17 ± 0.95
<i>PMDG (mg)</i>	234.55 ± 185.31	223.21 ± 183.32

Скраћенице 27а/б: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, Fe^{2+} - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - засићење трансферина гвожђем, *F* - феритин, *CRP* - С-реактивни протеин, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *AST* - аспартат аминотрансфераза, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, Ca^{2+} - калцијум, PO_4^{3-} - фосфат, $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ - производ солубилитета, Mg^{2+} - магнезијум, *ALP* - алкална фосфатаза, *D* - витамин *D*, *iPTH* - интактни паратхормон, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа

На основу *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста, *Student*-ов *T* тест за два независна узорка коришћен је за испитивање значајности разлике између испитиваних група (*ACEi/ARB* - ДА: *ACEi/ARB* - НЕ) за следеће параметре: хемоглобин (*Hb*), хематокрит (*Hct*), просечна запремина еритроцита (*MCV*), средња концентрација хемоглобина у еритроциту (*MCHC*), број леукоцита (*Le*), концентрација гвожђа у серуму (Fe^{2+}), укупни капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), засићење трансферина гвожђем (*TSAT*), концентрација феритина у серуму (*F*), концентрација мокраћне киселине (*UA*), укупних протеина (*TP*) и албумина (*Alb*) у серуму, брзина разградње протеина (*nPCR*), концентрација аспартат аминотрансферазе у серуму (*AST*), концентрација калцијума (Ca^{2+}), фосфата (PO_4^{3-}) и витамина *D* у серуму, параметри адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс, *spKt/V* индекс, *URR* индекс), просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина (*DDE-M*) и индекс резистенције краткоделујућег (*KDE/Hb*) и дугоделујућег еритропоетина (*DDE/Hb*), Табела 40. За утврђивање статистичке значајности разлике између испитиваних група за просечну количину хемоглобина у еритроциту (*MCH*), С-реактивни протеин (*CRP*), аланин аминотрансферазу (*ALT*), гамаглутамил трансферазу (*GGT*), алкалну

фосфатазу (*ALP*), интактни паратхормон (*iPTH*) и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа (*PMDG*) коришћен је *Mann-Withney-U*-тест, Табела 41.

Табела 40. Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Student T* тест)

Параметри испитивања	<i>ACEi/ARB</i>		Значајност разлике (<i>p</i>)
	<i>ACEi/ARB</i> - ДА	<i>ACEi/ARB</i> - НЕ	
	<i>Xsr ± SD</i>	<i>Xsr ± SD</i>	
<i>Hb</i> (g/l)	101.22 ± 10.40	103.40 ± 11.77	<i>t</i> = -1.034, <i>p</i> = 0.303
<i>Hct</i> (%)	30.46 ± 3.11	31.31 ± 3.30	<i>t</i> = -1.411, <i>p</i> = 0.161
<i>MCV</i> (fl)	94.70 ± 4.37	94.74 ± 4.32	<i>t</i> = -0.039, <i>p</i> = 0.969
<i>MCHC</i> (g/l)	332.38 ± 5.72	330.76 ± 6.82	<i>t</i> = 1.385, <i>p</i> = 0.169
<i>Le</i> ($\times 10^9/l$)	6.87 ± 1.89	7.08 ± 1.94	<i>t</i> = 1.385, <i>p</i> = 0.169
<i>Fe²⁺</i> ($\mu\text{mol/l}$)	10.15 ± 3.57	10.63 ± 3.03	<i>t</i> = -0.731, <i>p</i> = 0.466
<i>TIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	33.61 ± 5.12	35.70 ± 8.07	<i>t</i> = -1.734, <i>p</i> = 0.085
<i>UIBC</i> ($\mu\text{mol/l}$)	23.45 ± 5.66	25.02 ± 7.95	<i>t</i> = -1.258, <i>p</i> = 0.211
<i>TSAT</i> (%)	30.69 ± 11.36	31.22 ± 10.31	<i>t</i> = -0.251, <i>p</i> = 0.718
<i>F</i> (ng/ml)	829.71 ± 318.90	711.39 ± 405.36	<i>t</i> = 1.759, <i>p</i> = 0.081
<i>UA</i> ($\mu\text{mol/l}$)	371.10 ± 68.42	377.02 ± 81.20	<i>t</i> = -0.424, <i>p</i> = 0.672
<i>TP</i> (g/l)	61.37 ± 4.80	61.58 ± 5.11	<i>t</i> = -0.225, <i>p</i> = 0.882
<i>Alb</i> (g/l)	36.42 ± 3.31	36.60 ± 3.92	<i>t</i> = -0.264, <i>p</i> = 0.792
<i>nPCR</i> (g/kg/дан)	1.71 ± 0.66	1.61 ± 0.55	<i>t</i> = 0.833, <i>p</i> = 0.407
<i>AST</i> (IU/l)	16.22 ± 4.83	17.29 ± 6.77	<i>t</i> = -0.906, <i>p</i> = 0.368
<i>Ca²⁺</i> (mmol/l)	2.24 ± 0.17	2.25 ± 0.21	<i>t</i> = -0.271, <i>p</i> = 0.787
<i>PO₄³⁻</i> (mmol/l)	1.52 ± 0.37	1.46 ± 0.36	<i>t</i> = 0.759, <i>p</i> = 0.449
<i>Ca²⁺ x PO₄³⁻</i> (mmol ² /l ²)	3.38 ± 0.83	3.29 ± 0.89	<i>t</i> = 0.546, <i>p</i> = 0.586
<i>Mg²⁺</i> (mmol/l)	1.18 ± 0.23	1.17 ± 0.28	<i>t</i> = 0.243, <i>p</i> = 0.809
<i>Vitamin D</i> (ng/ml)	16.18 ± 10.62	15.28 ± 7.65	<i>t</i> = 0.485, <i>p</i> = 0.629
<i>Kt/V</i> индекс	1.03 ± 0.30	0.97 ± 0.22	<i>t</i> = 1.059, <i>p</i> = 0.292
<i>spKt/V</i> индекс	1.03 ± 0.26	0.97 ± 0.23	<i>t</i> = 1.307, <i>p</i> = 0.063
<i>URR</i> (%)	62.39 ± 9.28	61.05 ± 7.84	<i>t</i> = 0.793, <i>p</i> = 0.429
<i>KDE-M</i> (IU)	19900.00 ± 9784.34	15263.16 ± 8305.57	<i>t</i> = 1.781, <i>p</i> = 0.080
<i>DDE-M</i> (μg)	121.07 ± 85.11	118.08 ± 57.75	<i>t</i> = 0.115, <i>p</i> = 0.909
<i>KDE/Hb</i> (IU/g)	208.99 ± 117.61	157.03 ± 89.30	<i>t</i> = 1.704, <i>p</i> = 0.094
<i>DDE/Hb</i> ($\mu\text{g/kg}$)	1.18 ± 0.94	1.22 ± 0.67	<i>t</i> = -0.120, <i>p</i> = 0.905

Скраћенице: *Hb* - хемоглобин, *Hct* - хематокрит, *MCV* - просечна запремина еритроцита, *MCHC* - средња концентрација хемоглобина у еритроциту, *Le* - број леукоцита, *Fe²⁺* - гвожђе, *TIBC* - укупни капацитет везивања гвожђа, *UIBC* - слободни капацитет везивања гвожђа, *TSAT* - zasiћење трансферина гвожђем, *UA* - мокраћна киселина, *TP* - укупни протеини, *Alb* - албумин, *nPCR* - брзина разградње протеина, *Ca²⁺* - калцијум, *PO₄³⁻* - фосфат, *Ca²⁺ x PO₄³⁻* - производ солубилитета, *Kt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *spKt/V* - индекс адекватности хемодијализе, *URR* - индекс адекватности хемодијализе, *KDE-M* - просечна месечна доза краткоделујућег еритропоетина, *DDE-M* - просечна месечна доза дугоделујућег еритропоетина, *KDE/Hb* - индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина

Табела 41. Утицај адекватности дијализе на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом (*Mann-Whitney U* тест): *I* - ACEi/ARB-ДА, *II* - ACEi/AR-HE

Параметри испитивања	Статистички параметри								Значајност разлике- <i>p</i>
	<i>Med-I</i>	<i>Med-II</i>	<i>Min-I</i>	<i>Min-II</i>	<i>Max-I</i>	<i>Max-II</i>	<i>IQR-I</i>	<i>IQR-II</i>	
<i>MCH</i> (pg)	31.60	31.85	27.60	27.90	65.10	65.10	1.80	2.85	<i>Z</i> = -0.072 <i>p</i> = 0.943
<i>CRP</i> (mg/l)	9.54	6.18	0.30	0.90	89.20	171.60	9.40	9.30	<i>Z</i> = -1.191 <i>p</i> = 0.234
<i>ALT</i> (IU/l)	12.50	14.75	7.50	6.50	53.00	34.50	6.60	8.50	<i>Z</i> = -1.457 <i>p</i> = 0.145
<i>GGT</i> (IU/l)	18.00	23.50	8.00	9.00	371.50	161.00	11.00	23.90	<i>Z</i> = -1.594 <i>p</i> = 0.111
<i>ALP</i> (IU/l)	69.00	84.00	28.00	37.50	1404.00	630.00	35.50	43.50	<i>Z</i> = -1.755 <i>p</i> = 0.079
<i>iPTH</i> (pg/ml)	153.00	154.50	1.00	1.00	1866.00	1933.00	292.60	236.10	<i>Z</i> = -0.487 <i>p</i> = 0.626
<i>PMDG</i> (mg)	150.00	175.00	50.00	50.00	800.00	800.00	250	150	<i>Z</i> = -0.161 <i>p</i> = 0.872

Скраћенице: *MCH* - просечна количина хемоглобина у еритроциту, *CRP* - C-реактивни протеин, *ALT* - аланин аминотрансфераза, *GGT* - гамаглутамил трансфераза, *ALP* - алкална фосфатаза, *iPTH* - интактни паратхормон, *DDE/Hb* - индекс резистенције дугodelујућег еритропоетина, *PMDG* - просечна месечна доза *i.v.* гвожђа, *Med* - медијана, *Min* - минимум, *Max* - максимум, *IQR* - интерквартални ранг

Између група болесника нема статистички значајне ($p > 0.05$) разлике у испитиваним параметрима. Болесници који се лече редовном дијализом и узимају ACEi/ ARB имају просечну већу месечну дозу краткодeлујућег еритропоетина (*KDE-M*) и већу вредност индекса резистенције краткодeлујућег еритропоетина, али та разлика није статистички значајна ($p = 0.080$; $p = 0.094$). Блокатори конвертазе ангиотензина 1 (ACEi) и/или блокатори рецептора за ангиотензин II (ARB) статистички значајно не утичу на лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом.

VI ДИСКУСИЈА

Анемија је присутна код 90% болесника са завршним стадијумом хроничне болести бубрега који започињу лечење редовном хемодијализом. Њене главне клиничке последице су: прогресивно опадање резидуалне реналне функције, развој кардиоваскуларних компликација, поремећај когнитивних функција и смањен квалитет живота болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом [73, 74]. Без обзира на одговарајуће лечење анемије, које укључује интравенску примену гвожђа и еритропоетина, анемија је још увек честа компликација у популацији болесника који се лече редовном дијализом. Преваљенца анемије, дефинисане као концентрација хемоглобина у серуму мања од 100 g/l, код испитиваних болесника је висока и износи 50.00%. У најзначајније факторе ризика који утичу на лечење анемије код болесника на хемодијализи и хемодијафилтрацији спадају: недостатак гвожђа, недовољна доза еритропоетина, инфламација, секундарни хиперпаратиреоидизам, недостатак витамина D, повећана концентрација паратхормона у серуму, малнутриција и неадекватна хемодијализа [73-75]. Проинфламаторни цитокини (IL-6) стимулишу синтезу хепцидина, који смањује расположивост гвожђа за касну еритропоезу [73-75]. Улога микроинфламације у патогенези реналне анемије и резистенције на дејство еритропоетина повезана је са недостатком витамина D [73-75]. У патофизиолошким условима, у инфламацији, имунске ћелије у костној сржи (моноцити, T-лимфоцити) појачано луче прозапаљенске медијаторе (интерлеукин-6, фактор туморске некрозе- α , интерферон гама), који негативно утичу на диференцирање и пролиферацију ћелија прекурсора еритропоезе (рана фаза еритропоезе, фаза која не зависи од дејства еритропоетина) [75]. У касној фази еритропоезе, еритропоетин је основни стимулус за пролиферацију ћелија еритроцитне лозе. Додатно, поред еритропоетина за еритропоезу од значаја је и довољна количина гвожђа (расположивост гвожђа за процес еритропоезе) [75]. Резултати овог испитивања су показали да болесници који се лече редовном дијализом са анемијом (концентрација хемоглобина у крви - $Hb < 100 \text{ g/l}$) имају статистички значајно мању: концентрацију гвожђа у серуму, укупног капацитета везивања гвожђа, концентрацију албумина и укупног калцијума у серуму, као и статистички значајно већу: концентрацију феритина у серуму,

просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоетина, индекс резистенције краткоделујућег еритропоетина, индекс резистенције дугоделујућег еритропоетин и концентрацију C-реактивног протеина у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у серуму ($Hb = 100-120 \text{ g/l}$). Овакви резултати су у сагласности са резултатима других аутора који су показали да су недостатак гвожђа и микроинфламација значајни фактори за развој резистенције на дејство еритропоетина [73-75].

Резултати клиничких испитивања, спроведених последњих година, указују да недостатак витамина D има значајну улогу у развоју анемије код болесника који се лече редовном дијализом. Недостатак витамина D се дефинише као концентрација $25(OH)D < 20 \text{ ng/ml}$, при чему се тежак недостатак витамина D дефинише као концентрација $25(OH)D < 10 \text{ ng/ml}$ [73-76]. Инсуфицијенција витамина D се дефинише као концентрација $25(OH)D$ од $20-30 \text{ ng/ml}$. Нормална концентрација витамина D постоји ако је концентрација $25(OH)D \geq 30 \text{ ng/ml}$. Циљна концентрација $25(OH)D$ у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом треба да износи $\geq 30 \text{ ng/ml}$ ($30-80 \text{ ng/ml}$), а концентрација већа од 80 ng/ml може да испољи токсично дејство [73-76]. Преваленца тешког недостатка витамина D код испитиваних болесника износи 24.17% (29 болесника). Недостатак витамина D има 91 болесник (75.83%), инсуфицијенцију витамина D 19 болесника (15.83%), а нормалну концентрацију витамина D у серуму имало је само 10 болесника (8.33%). Резултати овог испитивања су у складу са до сада учињеним испитивањима која су показала да је смањена концентрација витамина D у серуму присутна код 80% болесника који се лече редовном дијализом [73-76]. У факторе ризика који смањују концентрацију витамина D код болесника који се лече дијализом спадају: смањена синтеза витамина D у кожи, смањена реапсорпција витамина D у епителним ћелијама проксималних тубула бубрега, смањена физичка активност, дијабетес мелитус, смањен унос хране богате витамином D [73-76]. Главне клиничке последице недостатка витамина D код болесника са хроничним болестима бубрега, укључујући и болеснике који се лече редовном дијализом су: секундарни хиперпаратиреоидизам, смањена густина коштаног ткива, хипертрофија леве коморе, атеросклероза, васкуларне калцификације, крутост артерија, поремећај функције когниције, прогресивни губитак резидуалне реналне функције, повећана стопа смртности [73-76].

Болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму мањом од 10 ng/ml имају високо статистички значајно ($p < 0.001$) мању концентрацију хемоглобина у крви у односу на болеснике код којих је концентрација $25(OH)D = 10\text{-}20 \text{ ng/ml}$ и $> 20 \text{ ng/ml}$. Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у просечној дози краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, индекса резистенције краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, што указује да болесници са тешким дефицитом витамина *D* захтевају већу дозу еритропоетина за лечење анемије. Овакви резултати су у сагласности са резултатима испитивања других аутора, који су показали да болесници који се лече редовном дијализом са смањеном концентрацијом $25(OH)D$ у серуму имају статистички значајно мању концентрацију хемоглобина у крви и захтевају статистички значајно већу дозу еритропоетина, у односу на болеснике који имају циљну концентрацију $25(OH)D$ у серуму [73-76]. Испитивања показују, да болесници који се лече дијализом и имају недостатак витамина *D*, лечени ергокалциферолом (*ERGO*) у временском периоду дужем од шест месеци захтевају мању дозу еритропоетина [*Ergocalciferol caps. 1.25 mg (50.000 IU)*, витамин *D2*] [77-79]. Болесници код којих је концентрација витамина *D* у серуму од $10\text{-}30 \text{ ng/ml}$ треба да примају *ERGO* у дози од 50.000 IU , четири пута у четворомесечном временском периоду (једном месечно), док болесници са концентрацијом витамина *D* у серуму мањом од 10 ng/ml треба да примају 50.000 IU недељно у току првог месеца (4 дозе), а затим да наставе са 50.000 IU једном месечно у току три месеца, тако да укупна доза износи 350.000 IU у току четири месеца. Према препорукама *KDIGO*, код болесника који се лече редовном хемодијализом, индикована је примена витамина *D* (ергокалциферол) све док се концентрација витамина *D* не повећа на ниво $> 30 \text{ ng/ml}$ [77-79]. Витамин *D* блокира стварање проинфламаторних цитокина који блокирају диференцијацију и пролиферацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе у костној сржи. Такође, витамин *D* блокира стварање хепцидина у ћелијама јетре и на тај начин повећава расположивост гвожђа за синтезу хемоглобина [77-79]. Још један механизам којим витамин *D* повољно утиче на лечење анемије еритропоетином је блокирање секреције паратхормона. Готово сви болесници који се лече редовном хемодијализом имају концентрацију витамина $D \leq 30 \text{ ng/ml}$ и захтевају примену ергокалциферола [77-79]. Према препорукама *NKF-DOQI*, концентрацију витамина *D* у серуму треба мерити код болесника са одмаклим стадијумом хроничне болести бубрега (стадијум 4 и 5), а једном годишње и

код болесника који се лече редовном хемодијализом и хемодијафилтрацијом [77-79]. Поред повољног дејства суплементације витамина *D*, резултати до сада учињених испитивања показују да је употреба парикалцитола повезана са нижим вредностима индекса резистенције на дејство еритропоетина [80]. Парентерални облик парикалцитола примало је 14 болесника (11.67%), а просечна месечна доза износила је $30.00 \pm 15.20 \mu\text{g}$.

Перзистентна микроинфламација ниског степена је значајна компонента хроничне болести бубрега. Преваленција микроинфламације, дефинисане као концентрација *CRP* у серуму $\geq 5 \text{ mg/l}$, присутна је код 35-65% болесника. Преваленца микроинфламације код испитиваних болесника износи 50%. Микроинфламација има значајну улогу у патофизиологији општег и кардиоваскуларног морталитета, али је одговорна и за развој малнутриције, резистенције на дејство еритропоетина и анемије [81-83]. Најзначајнији фактори који утичу на развој микроинфламације у хроничној болести бубрега, укључујући и болеснике који се лече редовном дијализом су: повећано стварање и смањење разградње проинфламаторних цитокина (смањен клиренс проинфламаторних цитокина), оксидативни стрес, метаболичка ацидоза, недостатак витамина *D*, хроничне рекурентне инфекције повезане са васкуларним приступом за хемодијализу (централни венски катететри за хемодијализу, артерио-венска фистула за хемодијализу, инфекције на месту пункције васкуларног приступа), инфекције усне дупље (периодонтална болест). Хронична периодонтална болест (инфламација) је повезана са повећаном концентрацијом медијатора инфламације у серуму код болесника који се лече редовном хемодијализом. Микроинфламација је у директној корелацији са јачином гломерулске филтрације у хроничној болести бубрега, а врхунац достиже код болесника који се лече редовном хемодијализом (микробиолошки квалитет воде за хемодијализу, биоинкомпатибилност вантелесне циркулације, окултна инфекција васкуларног приступа за хемодијализу) [81-83]. Главне клиничке последице микроинфламације су: анемија, резистенција на дејство еритропоетина, малнутриција, поремећај минерала и коштаног ткива, рана убрзана атеросклероза, кардиоваскуларни поремећаји [81-83]. Резултати до сада учињених испитивања показују да болесници који се лече редовном хемодијализом са концентрацијом *CRP*-а у серуму једнаком или већом од 20 mg/l , захтевају статистички значајно већу дотз еритропоетина у односу на болеснике код којих је концентрација *CRP*-а у серуму мања од 20 mg/l [81-83]. Болесници који се лече редовном хемодијализом имају

статистички значајно већи индекс резистенције на дејство еритропоетина - *ERI* (енгл. *Erythropoetin Resistance Index - ERI*) [81-83]. Витамин *D* има значајну улогу у регулацији имунског система. Због недостатка витамина *D* повећано је стварање прозапаљенских медијатора. Ови медијатори се стварају и због биоинкомпатибилности вантелесне циркулације (синтетска мембрана за хемодијализу, синтетске артеријске и венске линије, микробиолошки квалитет воде за хемодијализу и хемодијафилтрацију). Резултати клиничких испитивања показују да примена витамина *D* и хемодијализа са мембранама које садрже витамин *E* смањују оксидативни стрес и микроинфламацију [81-83]. Према препорукама *NKF-DOQI* (енгл. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - NKF-DOQI*) концентрацију *CRP*-а у серуму код болесника који се лече редовном хемодијализом треба мерити једном у три месеца (код високо-ризичних болесника и једном месечно). Редовно мерење може открити болеснике који имају повећан ризик од резистенције на дејство еритропоетина и развоја кардиоваскуларног догађаја [84].

Код болесника који болују од хроничне болести бубрега, секундарни хиперпаратиреоидизам има вишеструка биолошка дејства, укључујући и утицај на анемију. У могуће патофизиолошке механизме спадају: директно блокирајуће дејство паратхормона на ћелије прекурсоре еритропоезе (рана фаза еритропоезе), смањује стварање еритропоетина у фибробластима интерстицијума бубрега, скраћује животни век еритроцита. У индиректна дејства паратхормона спадају негативно дејство на целуларност костне сржи (паратхормон подстиче фиброзу/ожиљавање костне сржи) [84]. Болесници са хиперфосфатемијом имају статистички значајно мању просечну количину хемоглобина у еритроциту и статистички значајно већу просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа, у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму, што је у складу са резултатима истраживања других аутора који су показали да су код болесника са хроничним болестима бубрега, хиперфосфатемија и повећана концентрација алкалне фосфатазе у серуму повезане са анемијом [84]. Резултати до сада учињених испитивања су показали да концентрација паратхормона у серуму већа од 500 *ng/ml* блокира раст, пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе у костној сржи [84]. Између концентрације интактног паратхормона и концентрације феритина у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом није доказана статистички значајна повезаност, што потврђује да код ових болесника анемија није последица недостатка гвожђа, већ последица

ожиљавања костне сржи узрокованог дејством паратхормона [84, 85]. Повећана концентрација паратхормона у серуму утиче на осмотску фрагилност еритроцита, тј. смањује очекивану дужину животног века еритроцита код болесника који се лече редовном хемодијализом (хемолиза еритроцита узрокована паратхормоном) [84, 85].

Преваленца секундарног хиперпаратиреоидизма код испитиваних болесника износи 14.17%. Готово сви болесници су лечени везачем фосфата који садржи калцијум (просечна месечна доза калцијум карбоната износила је 8.70 ± 6.65 g) и активним метаболитом витамина *D* (просечна месечна доза калцитриола износила је 1.08 ± 3.11 μ g). Између испитиваних група болесника не постоји статистички значајна разлика у концентрацији хемоглобина, просечној месечној дози краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина и индексу резистенције краткоделујуће и дугоделујућег еритропоетина. Овакви резултати су у складу са резултатима других аутора који су показали да статистички значајна повезаност између интактног паратхормона и хемоглобина постоји само у групи болесника код којих је концентрација интактног паратхормона у серуму већа од 1500 *pg/ml* [86]. Болесници са концентрацијом *iPTH* у серуму већом од 500 *pg/ml* имају високо статистички значајно већу концентрацију фосфата и алкалне фосфатазе у серуму и производ солубилитета у односу на болеснике са концентрацијом *iPTH* у серуму мањом од 150 *pg/ml*. Овакви резултати су у складу са резултатима до сада учињених испитивања, који су показали да болесници са секундарним хиперпаратиреоидизмом имају повећан производ солубилитета и ризик од развоја васкуларних и валвуларних калцификација [87-90]. Испитивани болесници нису лечени калцимитицима (најновијом генерацијом лекова за лечење секундарног хиперпаратиреоидизма), а парентерални облик парикалцитола примало је 14 болесника (11.67%), а просечна месечна доза износила је 30.00 ± 15.20 μ g. Резултати до сада учињених испитивања су показали да парикалцитол и цинакалцет доприносе бољој контроли анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом. Код болесника који су лечени цинакалцетом (*Cinacalcet*) у временском периоду од девет месеци, долази до статистички значајног пораста концентрације хемоглобина у крви без промена дозе еритропоетина. Последња испитивања указују да цинакалцет обезбеђује оптималну контролу анемије, смањује резистенцију на дејство еритропоетина (индиректно преко паратхормона) и смањује дозу дарбепоетина [91].

Резистенција на дејство еритропоетина се често јавља код болесника који се лече редовном хемодијализом [92]. Дефинише се као концентрација хемоглобина у крви мања од 110 g/l, после 4-6 месеци лечења недељном дозом еритропоетина већом од 500 IU/kg [\geq 30.000 IU/недељно за краткodelујуће еритропоетине и \geq 1.5 μ g/kg за дугоделујуће еритропоетине (дарбепоетин)] [92]. Удружена је са чешћом хоспитализацијом, повећаним бројем трансфузија деплазматисаних еритроцита и са повећаним морталитетом [92, 93]. Главни узрок резистенције на дејство еритропоетина је недостатак гвожђа, а у остале факторе спадају: инфламација, инфекција, малнутриција, оксидативни стрес, секундарни хиперпаратиреоидизам, недостатак витамина D, неадекватна хемодијализа, недостатак витамина B12, витамина C и фолне киселине, недостатак L-карнитина, блокатори конвертазе ангиотензина 1, блокатори рецептора за ангиотензин 2, антитела на еритропоетин [92, 93]. Оксидативни стрес повећава фрагилност еритроцита због липидне пероксидације њихове мембране, а као последица нисходне регулације фактора *HIF-1 α* (енгл. *Hypoxic-Inducible Factor-1 α* - *HIF-1 α*) смањена је ендогена синтеза еритропоетина [92]. Нормална концентрација фолне киселине у серуму износи 1.5-17 ng/ml. Дефицит фолне киселине постоји, ако је концентрација фолне киселине у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом < 1.5 ng/ml. Нормална концентрација витамина B12 у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом износи 160-970 pg/ml, а дефицит постоји ако је концентрација витамина B12 у серуму мања од 120 pg/ml [93, 94]. Болесници који се лече редовном хемодијализом имају дефицит витамина C због смањеног дијететског уноса (свеже воће и поврће поред витамина C садржи и значајну количину калијума) и његовог уклањања у току сеансе хемодијализе (мала молекулска маса - MW = 176.1 Da, у малом проценту се везује за протеине плазме - PB = 25%, хидросолубилан витамин) [95, 96]. У току сеансе хемодијализе уклони се од 100-300 mg витамина C (концентрација витамина C после сеансе хемодијализе смањи се за 30-50%) [95, 96]. Нормална концентрација витамина C у серуму износи 30-60 μ mol/l, а болесници који се лече редовном хемодијализом често имају тежак недостатак витамина C (концентрација витамина C у серуму < 10 μ mol/l) и захтевају супституцију овог витамина. Резултати до сада учињених испитивања показују да орална доза витамина C код болесника који се лече редовном хемодијализом треба да износи 100-200 mg/дан, а ако се примењује i.v. доза треба да

износи 300-500 mg, 3 x недељно, после сваке сеансе хемодијализе, уз одговарајући мониторинг за рано откривање системске оксалозе [95, 96]. Системска оксалоза се манифестује таложењем кристала оксалата у ретини, кожи, зглобовима и интерстицијуму миокарда [95, 96]. Интравенска примена витамина C смањује концентрацију феритина и прозапаљенских медијатора у серуму, и смањује резистенцију на дејство еритропоетина болесника који се лече редовном хемодијализом [95, 96]. Просечна месечна доза фолне киселине код испитиваних болесника који се лече редовном дијализом износила је $153.75 \pm 23.52 \text{ mg}$, витамина B12 $45.48 \pm 5.88 \mu\text{g}$ (просечан месечни број ампула *Beviplex*-а 11.37 ± 1.47), а сви испитивани болесници су *i.v.* примали једну ампулу витамина C недељно (1 x недељно, 500 mg/недељно). Нормална концентрација фолне киселине и витамина B12 у серуму спречавају развој анемије и хиперхомоцистеиније код болесника који се лече редовном дијализом [97]. Суплементација витамина B12 је удружена са смањењем просечне дозе еритропоетина, потребне за одржавање циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном дијализом [97]. Болесници који се лече редовном дијализом често имају смањену концентрацију слободног L-карнитина у серуму, а то за последицу може да има слабост скелетних мишића, грчеве мишића у току сеансе хемодијализе, смањење ејекционе фракције леве коморе срца и резистенцију на дејство еритропоетина [98-100]. L-карнитин се користи се за лечење и превенцију анемије резистентне на дејство еритропоетина (анемија која захтева велике дозе еритропоетина), слабости попречно-пругасте мускулатуре, код болесника са грчевима мишића и хипотензијом у току сеансе хемодијализе [98-100]. Клиничка испитивања показују да примена L-карнитина код болесника који се лече редовном хемодијализом статистички значајно повећава концентрацију хемоглобина у крви и статистички значајно смањује дозу еритропоетина у односу на болеснике који нису примали L-карнитин [98-100].

У последњој деценији значајно се повећао број болесника који се лече *online* хемодијафилтрацијом - *OL-HDF* (енгл. *OnLine Hemodiafiltration - OL-HDF*). Хемодијафилтрација обезбеђује оптималну контролу анемије. Она боље уклања уремијске токсине средње молекулске масе који блокирају еритропоезу у костној сржи у односу на стандардну хемодијализу. Такође, смањује инфламацију и повећава расположивост гвожђа за процес еритропоезе (поправља „функционални недостатак“ гвожђа) и смањује деструкцију црвених крвних ћелија у циркулацији [101]. Резултати овог истраживања су

показали да болесници који се лече хемодијафилтрацијом имају статистички значајно већу: концентрацију хемоглобина у крви, вредност хематокрита и параметара адекватности дијализе, као и статистички значајно мању концентрацију *CRP*-а и феритина у серуму, у односу на болеснике који се лече редовном хемодијализом. Овакви резултати су у складу са резултатима до сада учињених истраживања, у којима је такође показано да болесници који се лече хемодијафилтрацијом имају статистички значајно већу количину хемоглобина у крви и већу вредност хематокрита у односу на болеснике који се лече конвенционалном хемодијализом [101, 102]. Између испитиваних група испитаника није било статистички значајне разлике у просечној месечној дози краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, индексу резистенције краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, што указује да болесници који се лече редовном хемодијализом захтевају већу дозу еритропоетина за остваривање циљне вредности хемоглобина и на могућност постојања резистенције на дејство еритропоетина. Већа концентрација хемоглобина у крви и хематокрита може бити последица бољег уклањања уремијских токсина средње молекулске масе у току сеансе хемодијафилтрације, укључујући и блокаторе еритропоезе као што су хепцидин (25-хепцидин, медијатори инфламације). Резултати клиничке студије *REDERT* показују да *online* хемодијафилтрација статистички значајно смањује инфламацију, оксидативни стрес, концентрацију β_2 -микроглобулина и хепцидина у серуму, као и резистенцију на дејство еритропоетина у односу на болеснике који су лечени „*low-flux*“ бикарбонатном хемодијализом [101, 102]. Између концентрације 25-хепцидина и концентрације феритина у серуму постоји статистички значајна позитивна корелација. Смањење концентрације 25-хепцидина у серуму за последицу има смањење резистенције на дејство еритропоетина и оптималну контролу анемије. Резултати клиничке студије *CONTRAST* (енгл. *CON*vective *TR*Ansport *ST*udy) показују да *online* хемодијафилтрација са ултрачистим раствором за дијализу смањује инфламацију у поређењу са конвенционалном/стандардном хемодијализом и да нема утицаја на концентрацију албумина у серуму [101, 102]. Болесници који се лече *online* хемодијафилтрацијом у временском периоду од три до шест месеци имају статистички значајно мању концентрацију *CRP*-а и интерлеукина 6 (*IL-6*) у серуму у односу на болеснике који се лече стандардном бикарбонатном „*low-flux*“ хемодијализом [99, 100]. Хемодијафилтрација обезбеђује и бољу контролу хиперфосфатемије (фосфат се значајно уклања у току сеансе

хемодијализације). Хиперфосфатемија је фактор ризика за развој анемије код болесника који се лече методама за замену функције бубрега. Повећана концентрација фосфата у серуму смањује синтезу калцитриола, апсорпцију калцијума из гастроинтестиналног тракта, повећава концентрацију паратхормона у серуму и на тај начин индиректно доприноси развоју анемије [101, 102]. Између испитиваних група болесника није утврђена статистички значајна разлика у концентрацији фосфата у серуму. Испитивани болесници су углавном лечени „*high-flux*“ стандардном хемодијализом, а до сада учињена истраживања су поредила *online* хемодијализацију и стандардну бикарбонатну „*low-flux*“ хемодијализу [101, 102]. Испитивани болесници који су се лечили *online* хемодијализацијом у временском периоду дужем од три месеца имају статистички значајно већи *Kt/V* индекс, што указује да се овим конвективним модалитетом дијализе боље уклањају уремијски токсини мале и средње молекулске масе у односу на бикарбонатну „*low-flux*“ хемодијализу [101-103]. Болесници који се лече редовном хемодијализом са „*high-flux*“ мембранама имају стабилну циљну концентрацију хемоглобина у крви, у односу на болеснике који се лече хемодијализом са „*low-flux*“ мембранама [104]. Резултати клиничке студије *ESHOL* су показали да болесници који се лече *online* хемодијализацијом, са волуменом конвекције већим од 23 литара по сесији имају статистички значајно већу стопу преживљавања у односу на болеснике који се лече стандардном хемодијализом [105-109].

Дијализа са полисулфонском мембраном која садржи витамин *E* статистички значајно смањује резистенцију на дејство еритропоетина и обезбеђује бољу контролу анемије код болесника који се лече редовном дијализом, у односу на стандардну дијализу [110-113]. Полисулфонске мембране које садрже витамин *E* имају антиоксидативно дејство, смањују липидну пероксидацију и блокирају стварање слободних радикала кисеоника (смањују оксидативни стрес). Поред антиоксидативног дејства, ове мембране смањују концентрацију медијатора инфламације (антиинфламаторно дејство), а све то за последицу има спречавање развоја кардиоваскуларних болести, мању резистенцију на дејство еритропоетина и бољу контролу анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом [110-113]. Резултати спроведених клиничких студија показују, да шест месеци након лечења дијализом са полусулфонским мембранама које садрже витамин *E* долази до статистички значајног повећања концентрације хемоглобина у крви, смањења

индекса резистенције на дејство еритропоетина, смањења концентрације C-реактивног протеина, интерлеукина-1 и интерлеукина 6 у серуму, концентрације *oxLDL* липопротеина у серуму, у односу на болеснике који су се лечили редовном дијализом, са полисулфонским мембранама које не садрже витамин E [110-113].

Ренин-ангиотензин систем - RAS (енгл. *Renin-Angiotensin-System - RAS*) има примарну улогу у хомеостази кардиоваскуларног система и артеријског крвног притиска. Међутим, овај систем има значајну улогу и у хематопоези [114-117]. Блокатори конвертазе ангиотензина 1 и блокатора рецептора за ангиотензин II су лекови прве линије за лечење хипертензије код испитиваних болесника који се лече редовном дијализом (65% испитиваних болесника користи блокаторе ренин-ангиотензин система). У нежељена дејства примене блокатора RAS-а спада и анемија. Тачан механизам развоја анемије и резистенције на дејство еритропоетина за лечење анемије код болесника који се лече редовном дијализом није у потпуности јасан [114-117]. У потенцијалне механизме утицаја блокатора конвертазе ангиотензина 1 и/или блокатора рецептора за ангиотензин 2 спадају: смањено стварање ангиотензина II (ангиотензин II стимулише пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе у кстној сржи, али такође, стимулише и секрецију ендогеног еритропоетина), повећана концентрација тетрапептида *acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline - AcSDKP*, за који је доказано да блокира пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе у S1 фази ћелијског циклуса [114-117]. Резултати овог истраживања су у складу са резултатима других аутора, који такође нису показали да блокатори конвертазе ангиотензина 1 и/или блокатори рецептора за ангиотензин 2 у препорученим дозама за лечење артеријског крвног притиска статистички значајно утичу на лечење анемије код болесника који се налазне на хроничном програму хемодијализе [114, 115]. Међутим, има истраживања у којима је утврђено да блокатори конвертазе ангиотензина 1 и/или блокатори рецептора за ангиотензин II статистички значајно утичу на погоршање анемије код болесника који се лече редовном дијализом [116, 117]. Болесници са индексом резистенције на дејство еритропоетина - $EHRI \geq 16.49$ у статистички значајно већем броју узимају ACEi/ARB, у односу на болеснике без резистенције на дејство еритропоетина ($EHRI \geq 16.49$) [117]. Добро контролисане рандомизирани клиничке студије треба прецизније да дефинишу место и улогу блокатора конвертазе ангиотензина 1 и/или блокатора рецептора за ангиотензин 2 у развоју и

погоршању анемије у популацији болесника који користе процедуру хемодијализе [114-117].

VII ZAKЉUČCI RAĐA

Из ове једногодишње студије испитивања лечења анемије код болесника који се лече редовном дијализом проистичу следећи закључци.

Преваленција анемије ($Hb < 100 \text{ g/l}$) код болесника који се лече редовном дијализом, препаратима краткоделујућег и дугоделујућег еритропоеина и препаратима *i.v.* гвожђа износи 50%.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно мању концентрацију албумина у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно мању концентрацију калцијума у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају статистички значајно мању концентрацију магнезијума у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно већу концентрацију C-реактивног протеина у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Преваленца апсолутног дефицита гвожђа код испитиваних болесника који се лече редовном дијализом износи 4.17%, а преваленца функционалног дефицита гвожђа такође 4.17%.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају статистички значајно мању концентрацију гвожђа у серуму и укупни капацитет везивања гвожђа, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају статистички значајно већу концентрацију феритина у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно већу просечну месечну дозу дугоделујућег еритропоеина, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају високо статистички значајно већи индекс резистенције дугоделујућег еритропоеина, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Болесници који се лече редовном дијализом са анемијом имају статистички значајно већи индекс резистенције краткоделујућег еритропоеина, у односу на болеснике са циљном концентрацијом хемоглобина у крви.

Преваленција микроинфламације код болесника који се лече редовном дијализом износи 50%.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом имају високо статистички значајно мању концентрацију хемоглобина у крви и мању вредност хематокрита, у односу на болеснике без микроинфламације.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом имају високо статистички значајно мању концентрацију гвожђа у серуму, мању сатурацију трансферина гвожђем и статистички значајно већу концентрацију феритина у серуму у односу на болеснике без микроинфламације. Микроинфламација је фактор ризика за развој функционалног недостатка гвожђа код болесника који се лече редовном дијализом.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом захтевају статистички значајно већу просечну месечну дозу краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина, у односу на болеснике без микроинфламације.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом имају статистички значајно већи индекс резистенције краткоделујућег и високо статистички значајно индекс резистенције дугоделујућег еритропоетина. Микроинфламација је фактор ризика за развој резистенције на дејство еритропоетина.

Болесници који се лече редовном дијализом са микроинфламацијом имају високо статистички значајно већу концентрацију алкалне фосфатазе у серуму, у односу на болеснике без микроинфламације.

Преваленца недостатка витамина *D* (витамин *D* < 20 ng/ml) код болесника који се лече редовном дијализом износи 75.83% .

Преваленца тешког недостатка витамина *D* код болесника који се лече редовном дијализом износи 24.17%.

Преваленца тешког облика секундарног хиперпаратиреоидизма код болесника који се лече редовном дијализом износи 14.17%.

Болесници који се лече редовном дијализом са тешким дефицитом витамина *D* у серуму имају високо статистички значајно нижу концентрацију хемоглобина у крви и статистички значајно нижи хематокрит, у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 ng/ml и концентрацијом већом од 20 ng/ml. Тежак дефицит витамина *D* је фактор ризика за развој анемије код болесника који се лече редовном дијализом. Болесници са тешким дефицитом витамина *D* захтевају већу дозу краткоделујућег и дугоделујућег еритропоетина за постизање циљне вредности хемоглобина у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму већом од 10 ng/ml.

Болесници који се лече дијализом са тешким дефицитом витамина *D* у серуму имају високо статистички значајно већу концентрацију *C*-реактивног протеина у серуму, у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 ng/ml и концентрацијом већом од 20 ng/ml. Тежак дефицит витамина *D* је фактор ризика за развој микроинфламације код болесника који се лече редовном дијализом.

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму имају високо статистички значајно мању концентрацију укупних протеина и албумина у серуму, и укупни капацитет

везивања гвожђа у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и концентрацијом већом од 20 *ng/ml*.

Болесници са тешким дефицитом витамина *D* у серуму имају статистички значајно мањи индекс адекватности хемодијализе - *Kt/V* индекс и *URR* индекс у односу на болеснике са концентрацијом витамина *D* у серуму од 10-20 *ng/ml* и концентрацијом већом од 20 *ng/ml*.

Болесници који се лече редовном дијализом са хиперфосфатемијом имају високо статистички значајно већи производ солубилитета ($Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$) и концентрацију интактног паратхормона у серуму, у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму.

Болесници са хиперфосфатемијом имају статистички значајно мању просечну количину хемоглобина у еритроциту и статистички значајно већу просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа, у односу на болеснике са циљном концентрацијом фосфата у серуму.

Болесници који се лече редовном хемодијализом имају високо статистички значајно мању концентрацију хемоглобина у крви, вредност параметара адекватности хемодијализе (*Kt/V* индекс *spKt/V* индекс, *URR* индекс), статистички значајно мању вредност хематокрита (*Hct*), као и статистички значајно већу: концентрацију феритина у серуму, *C*-реактивног протеина и просечну месечну дозу *i.v.* гвожђа, у односу на болеснике који се лече редовном хемодијафилтрацијом.

Блокатори конвертазе ангиотензина I и/или блокатори рецептора за ангиотензин II немају статистички значајног утицаја на развој анемије код болесника који се лече редовном дијализом.

VIII ЛИТЕРАТУРА

1. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 11): 2-7.
2. Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 19-28.
3. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Non-traditional risk factors for development of cardiovascular complications in haemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2009; 10(3): 95-102.
4. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; 53(9-10): 674-80
5. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(11): 897-903.
6. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4): 248-55.
7. Poskurica M. Osnovni principi hemodijalize. *Medicus* 2001; 2(2): 15-20.
8. Ward RA. Ultrapure Dialysate. *Semin Dial* 2004; 17(6): 489-97.
9. Schindler R. Inflammation and dialysate quality. *Hemodialysis Int* 2006; 10(1): 56-9.
10. Glorieux G, Neiryneck N, Veys N, Vanholder R. Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11): 4010-21.
11. Bouchard J, Madore F. Role of citrate and other methods of anticoagulation in patients with severe liver failure requiring continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 2(1): 11-9.
12. The EBPG Expert Group on Haemodialysis. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 7-109.
13. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(5): 884-930.
14. Mees EJD. Adequacy of Dialysis: An Inadequately Applied Concept. *Dial Transplant* 2004; 33(11): 738-46.
15. Coulliette AD, Arduino MJ. Hemodialysis and Water Quality. *Semin Dial* 2013; 26(4): 427-38.
16. Tattersal JE, Ward RA. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3): 542-50.
17. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1108-16.
18. Aslam S, Saggi SJ, Salifu M, Kosmann RJ. Online measurement of hemodialysis adequacy using effective ionic dialysance of sodium-A review of its principles, applications, benefit, and risk. *Hemodialysis Int* 2017; DOI:10.1111/hdi.12623.

19. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, Sousa T, Kopperschmidt P, Grassmann A, et al. High-Volume Postdilution Hemodiafiltration Is a Feasible Option in Routine Clinical Practice. *Artif Organs* 2015; 39(2): 142-9.
20. Chapdelaine I, De Roij van Zuijewijn CLM, Mostovaya IM, Levesque R, Davenport A, Blankestijn PJ, et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J* 2015; 8(2): 191-8.
21. De Roij van Zuijewijn CLM, Chapdelaine I, Nube MJ, Blankestijn PJ, Bots ML, Konings CJAM, et al. Achieving high concentration volumes in postdilution online hemodiafiltration: a prospective multicenter study. *Clin Kidney J* 2017; 10(6): 804-12.
22. Rosati A, Ravaglia F, Panichi V. Improving Erythropoiesis Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Hemodialysis Patients: The Role of Hecpidin and Hemodiafiltration Online. *Blood Purif* 2018; 45(1-3): 139-46.
23. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
24. European Best Practice Guidelines for the management of Anaemia in patients with Chronic Renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 5): 2-32.
25. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Novel aspects of erythropoietin response in renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 40-4.
26. Tarng DC, Huang TP, Wei YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 35-9.
27. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, et al. Contribution of anaemia to progression of renal disease : a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 60-6.
28. Rossert JA, Fouqueray B, Boffa J. Anemia Management and the Delay of Chronic Renal Failure Progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(Suppl 2): 173-7.
29. Levin A. Anaemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 35-8.
30. European Best Practice Guidelines for the management of Anaemia in patients with Chronic Renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 5): 2-32.
31. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
32. Besarab A, Hörl WH, Silverberg DS. Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome. *The Oncologist* 2009; 14(Suppl 1): 22-33.
33. Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(6): 400-23.
34. Lacson E, Levin NW. C-Reactive Protein and End-Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2004; 17(6): 438-48.
35. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007; LX (Suppl 2): 160-4.
36. Galle J, Seibold S, Wanner C. Inflammation in Uremic Patients: What Is the Link? *Kidney Blood Press Res* 2003; 26(2): 65-75.

37. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): 77-80.
38. Ward RA. Ultrapure Dialysate. *Semin Dial* 2004; 17(6): 489-97.
39. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: The hidden enemy. *Nephrology* 2006; 11(1): 36-41.
40. Schindler R. Inflammation and dialysate quality. *Hemodialysis Int* 2006; 10(1): 56-9.
41. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5): 864-8.
42. Ronco C, Bowry S, Tetta C. Dialysis Patients and Cardiovascular Problems: Can Technology Help Solve the Complex Equation? *Blood Purif* 2006; 24(1): 39-45.
43. Moorthi RN, Moe SM. CKD-Mineral and Bone Disorder: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(6): 1022-36.
44. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 913-21.
45. Wolf M. Forging Forward with 10 Burning Questions on FGF23 in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(9): 1427-35.
46. Gupta D, Brietzke S, Hayden MR, Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Phosphate Metabolism in Cardiorenal Metabolic Disease. *Cardiorenal Med* 2011; 1(4): 261-70.
47. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): 1-201.
48. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): 1-130.
49. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7(1): 1-59.
50. Cozzolino M, Kettler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D, Khan S. Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 899-905.
51. Afsar B, Agca E, Turk S. Comparison of erythropoietin resistance in hemodialysis patients using calcitriol, cinacalcet or paricalcitol: Cinacalcet, Paricalcitol and ESA resistance. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(11): DOI: 10.1002/jcph.556.
52. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, Capuano I, Migliaccio S, Andreucci M, et al. Effect of Paricalcitol vs Calcitriol on Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients: A Randomized Trial. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0118174.
53. Rostoker G, Vaziri ND. Iatrogenic iron overload and its potential consequences in patients of hemodialysis. *Presse Med* 2017; doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.014.
54. Tarng DC, Huang TP, Wei YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 35-9.

55. Fishbane S, Mathew A, Vatiri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2): 255-9.
56. Wish JB, Arnoff GR, Bacon BR, Brugnara C, Eckardt KU, Ganz T, et al. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is to Tell? *Am J Nephrol* 2018; 47(1): 72-83.
57. Berns JS. Interpretation of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines for iron therapy: commentary and emerging evidence. *Clin Kidney J* 2017; 10(Suppl 1): 3-8.
58. Roger SD. Practical considerations for iron therapy in the management of anemia in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10(Suppl 1): 9-15.
59. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodialysis Int* 2017; 21(Suppl 1): 83-92.
60. Li X, Kshirsagar AV, Brookhart MA. Safety of intravenous iron in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2017; 21(Suppl 1): 93-103.
61. Rostoker G, Vaziri ND. Iatrogenic iron overload and its potential consequences in patients of hemodialysis. *Presse Med* 2017; doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.014.
62. Del Vecchio L, Locatelli F. Clinical practice guidelines on iron therapy. A critical evaluation. *Hemodialysis Int* 2017; 21(Suppl 1): 125-31.
63. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16(Suppl 7): 25-8.
64. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old non functioning arteriovenous grafts: A novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 49-54.
65. Locatelli F, Vecchio LD, Andrulli S. Dialysis: its role in optimizing recombinant erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 29-35.
66. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, et al. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1): 111-4.
67. Rosati A, Ravaglia F, Panichi V. Improving Erythropoiesis Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Hemodialysis Patients: The Role of Heparin and Hemodiafiltration Online. *Blood Purif* 2018; 45(1-3): 139-46.
68. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 36-40.
69. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old non functioning arteriovenous grafts: A novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 49-54.
70. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(5): 865-9.
71. Locatelli F, Del Vecchio L. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *J Nephrol* 2003; 16(4): 461-6.

72. Macdougall IC, Roger SD, De Francisko A, Goldsmith DJA, Schellekens H, Ebbers H, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney Int* 2012; 81(8): 727-32.
73. Kim YL, Kim H, Kwon YE, Ryu DR, Lee MJ, Park KS, et al. Association between Vitamin D Deficiency and Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease: A Cross-Sectional Study. *YMJ* 2016; 57(5): 1159-64.
74. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Russo R, Cozzolino M. Renal anemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(7): 1672-7.
75. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Horonyi P, et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011; 117(4): 373-8.
76. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients* 2017; 9(4): 328.
77. Kumar VA, Kujubu DA, Sim JJ, Rasgon SA, Yang PS. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *J Nephrol* 2011; 24(1): 98-105.
78. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H, Muther RS, Kapoian T, Johnson DS, et al. Ergocalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6): 1801-10.
79. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and Cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(1): 139-56.
80. Afsar B, Turk S, Agca E. Comparison of erythropoietin resistance in hemodialysis patients using calcitriol, cinacalcet or paricalcitol: Cinacalcet, Paricalcitol and ESA resistance. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(11): 1280-5.
81. Akchurin OM, Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2015; 39(1): 84-92.
82. De Oliveira Junior WV, de Paula Sabino, Figueiredo RC, Rios DRA. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2015; 37(2): 255-63.
83. Chawla LS, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2009; 13(2): 222-34.
84. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and Anemia in Uremic Subjects: A Combined Therapeutic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): 21-4.
85. Mousavi SSB, Shahbazian H, Tamadon MR. Association of secondary hyperparathyroidism with anemia in patients with end-stage renal disease; a review on current knowledge. *J Parath Dis* 2016; 4(2): 48-53.
86. Khan AM. Hyperparathyroidism as a Predictor of Erythropoietin Resistance in Chronic Kidney Disease. *Int J Med Pharm* 2017; 5(2): 1-7.
87. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32(3): 173-9.

88. Petrović D, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N, Stojimirović B. Hyperphosphatemia-the risk factor for adverse outcome in maintenance hemodialysis patients. *J Med Biochem* 2012; 31(3): 239-45.
89. Ohtake T, Kobayashi S. Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical significance, mechanisms and possible strategies for treatment. *Ren Replacement Therapy* 2017; 3: 13. DOI 10.1186/s41100-017-0094-y.
90. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(7): 1453-64.
91. Fusaro M, Dangelo A, Naso A, Frigo AC, Miozzo D, Gallieni M, Calo LA. Treatment with Calcimimetic (Cinacalcet) Alters Epoetin Dosage Requirements in Dialysis Patients: Preliminary Report. *Ren Fail* 2011; 33(7): 732-5.
92. Bamgbola OF. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(5): 464-74.
93. Alves MT, Vilaca SS, Carvalho MG, Fernandes AP, Dusse LMSA, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoetin. *Braz J Hematol Hemotherapy* 2015; 37(3): 190-7.
94. Sarvari R, Naseri M, Esmaeli M, Azarfar A. Serum Folate and Vitamin B12 in Hemodialysis Patients: Is There any Correlation with Plasma Homocysteine Levels? *J Ped Nephrol* 2014; 2(4): 140-6.
95. Handelman GJ. Vitamin C deficiency in dialysis patients - are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 328-31.
96. Zhang KY, Zuo L. Vitamin C supplementation in patients on maintenance dialysis. *W J Clin Urol* 2014; 3(3): 344-50.
97. Saifan C, Samarneh M, Shtaynberg N, Nasr R, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Treatment of confirmed B12 deficiency in hemodialysis patients improves Epogen® requirements. *Int J Nephrol Renovascular Dis* 2013; 6(1): 89-93.
98. Ahmad S. L-Carnitine in Dialysis Patients. *Semin Dial* 2001; 14(3): 209-17.
99. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-Carnitine Supplementation in Maintenance Hemodialysis Patients: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3): 708-14.
100. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(Suppl 1): 116-22.
101. Den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MPC, Der Weerd NC, Mazairac AHA, Penne EL, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int* 2014; 86(2): 423-32.
102. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online hemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agents (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(4): 682-9.
103. Bowry SK, Gatti E. Impact of Hemodialysis Therapy on Anemia of Chronic Kidney Disease: The Potential Mechanisms. *Blood Purif* 2011; 32(2): 210-9.

104. He L, Chen X, Liu H, Chen X, Peng X, Peng Y. Effect of dialysis dose and membrane flux on hemoglobin cycling in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2015; 19(2): 263-9.
105. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Foraster A, et al. Desing and patient characteristics of ESHOL study, a Catalanian prospective randomized study. *J Nephrol* 2011; 24(2): 196-202.
106. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(3): 487-97.
107. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 192-202.
108. Magduell F, Moreso F, Mora-Macia J, Pons M, Ramos R, Carreras J, et al. ESHOL study reanalysis: All-cause mortality considered by competing risk and time-dependent covariates for renal transplantation. *Nefrologia* 2016; 36(2): 156-63.
109. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Locatelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(6): 978-84.
110. Andrulli S, Di Filippo S, Manzoni C, Stefanelli L, Floridi A, Galli F, Locatelli F. Effect of synthetic vitamin E-bonded membrane on responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients: a pilot study. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(1): 82-9.
111. Panichi V, Rosati A, Paoletti S, Ferrandello P, Migliori M, Beati S, Bernabini G, et al. A vitamin E-coated polysulphone membrane reduces serum levels of inflammatory markers and resistance to erythropoietin-stimulating agents in hemodialysis patients: results of a randomized cross-over multicenter trial. *Blood Purif* 2011; 32(1): 7-14.
112. Yang SK, Xiao L, Xu B, Xu XX, Liu FY, Sun L. Effects of vitamin E-coated dialyzer on oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2014; 36(5): 722-31.
113. D'Arrigo G, Baggetta R, Tripepi G, Galli F, Bolignano D. Effects of Vitamin E-Coated versus Conventional Membranes in Chronic Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif* 2017; 43(1-3): 101-22.
114. Abu-Alfa AK, Cruz D, Parazella MA, Mahnensmith RL, Simon D, Bia MJ. ACE inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6): 1076-82.
115. Hayashi K, Hasegawa K, Kobayashi S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the treatment of anemia with erythropoietin. *Kidney Int* 2001; 60(5): 1910-6.
116. Alves MT, Vilaca SS, Carvalho MDG, Fernandes AP, Dusse LMSA, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015; 37(3): 190-7.
117. Samavat S, Nafar M, Khoshdel A, Alipour-Abedi B. Factors Contributing to Erythropoietin Hyporesponsiveness Among Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Multicenter Study. *Nephrourol Mon* 2017; 9(3): e45003.

IX ДОДАТАК

СКРАЋЕНИЦЕ

AAMI - *Association for the Advancement of Medical Instrumentation*

ACEi - блокатори конвертазе ангиотензина I

AcSDKP - *N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline* тетрапептид

Alb - албумин

ALP - алкална фосфатаза

APTT - активирано парцијално тромбопластинско време

ARB - блокатори рецептора за ангиотензин II

CaSR - рецептори осетљиви на калцијум

CIS - супстанције које подстичу стварање цитокина

CKD - хронична болест бубрега

CONTRAST - *CONvective TRANsport Study*

CREATE - *Cardiovascular Risk reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin beta*

CRP - C - реактивни протеин

CVK - централни венски катетер за хемодијализу

DDE - дугоделујући еритропоетин

EBPG - *European Best Practice Guidelines*

EHRI - индексом резистенције на дејство еритропоетина

EMA - *European Medicine Agency*

EPO - еритропоетин

ERGO - ергокалциферол

F - концентрација феритина у серуму

Hb - хемоглобин

Hct - хематокрит

HD - хемодијализа

HDF - хемодијафилтрација

HIF-1 α - *Hypoxic-Inducible Factor-1 α*

HIT - *Heparin Induced Thrombocytopenia*

IHD - *Intermittent Hemodialysis*

IFN- γ - интерферон гама

IL-6 - интерлеукин 6

iPTH - интактни паратхормон

JGF - јачина гломерулске филтрације

KDE - краткоделујући еритропоетин

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LAL - *Limulus-Amebocyte-Lysate* тест

LIC - *Liver Iron Concentrations*

LMWH - *Low Weight Molecular Heparin*
LPS - липополисахарид
NKF-DOQI - *National Kidney Foundation Dialysis Outcome and Quality Initiative*
nPCR - *Normalized Protein Catabolic Rate*
OL-HDF - *OnLine Hemodiafiltration*
PRCA - *Pure Red-Cell Aplasia*
rHuEPO - рекомбинантни хумани еритропоетин
SAE - *Serious Adverse Events*
TAC - *Time Average Concentration*
TIBC - укупни капацитет везивања гвожђа
TMP - трансмембрански притисак
TNF- α - фактор туморске некрозе
TSAT - засићење трансферина гвожђем
UIBC - слободни капацитет везивања гвожђа

ФАКТОРИ ЗА КОНВЕРЗИЈУ

Параметар	Конвенционалне јединице	Фактор конверзије	Јединице <i>SI</i> система
Глукоза	70-110 <i>mg/dl</i>	0.05551	3.9-6.1 <i>mmol/l</i>
Креатинин	0.6-1.4 <i>mg/dl</i>	88.4	59-120 $\mu\text{mol/l}$
Уреа	8.0-18.0 <i>mg/dl</i>	0.357	3.0-6.5 <i>mmol/l</i>
Калцијум	8.8-10.3 <i>mg/dl</i>	0.2495	2.2-2.58 <i>mmol/l</i>
Фосфат	2.5-5.0 <i>mg/dl</i>	0.3229	0.80-1.70 <i>mmol/l</i>
<i>iPTH</i>	9.4-64.2 <i>pg/ml</i>	0.106	1.0-6.8 <i>pmol/l</i>

iPTH - интактни паратхормон