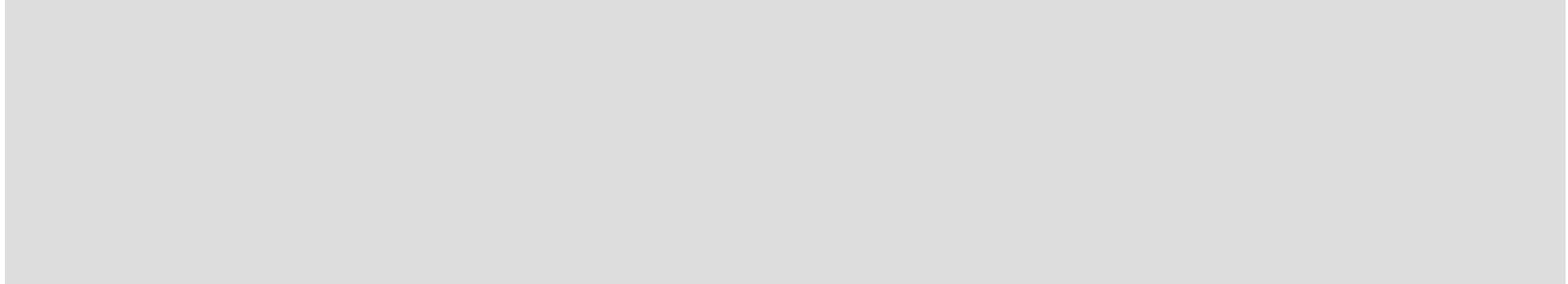



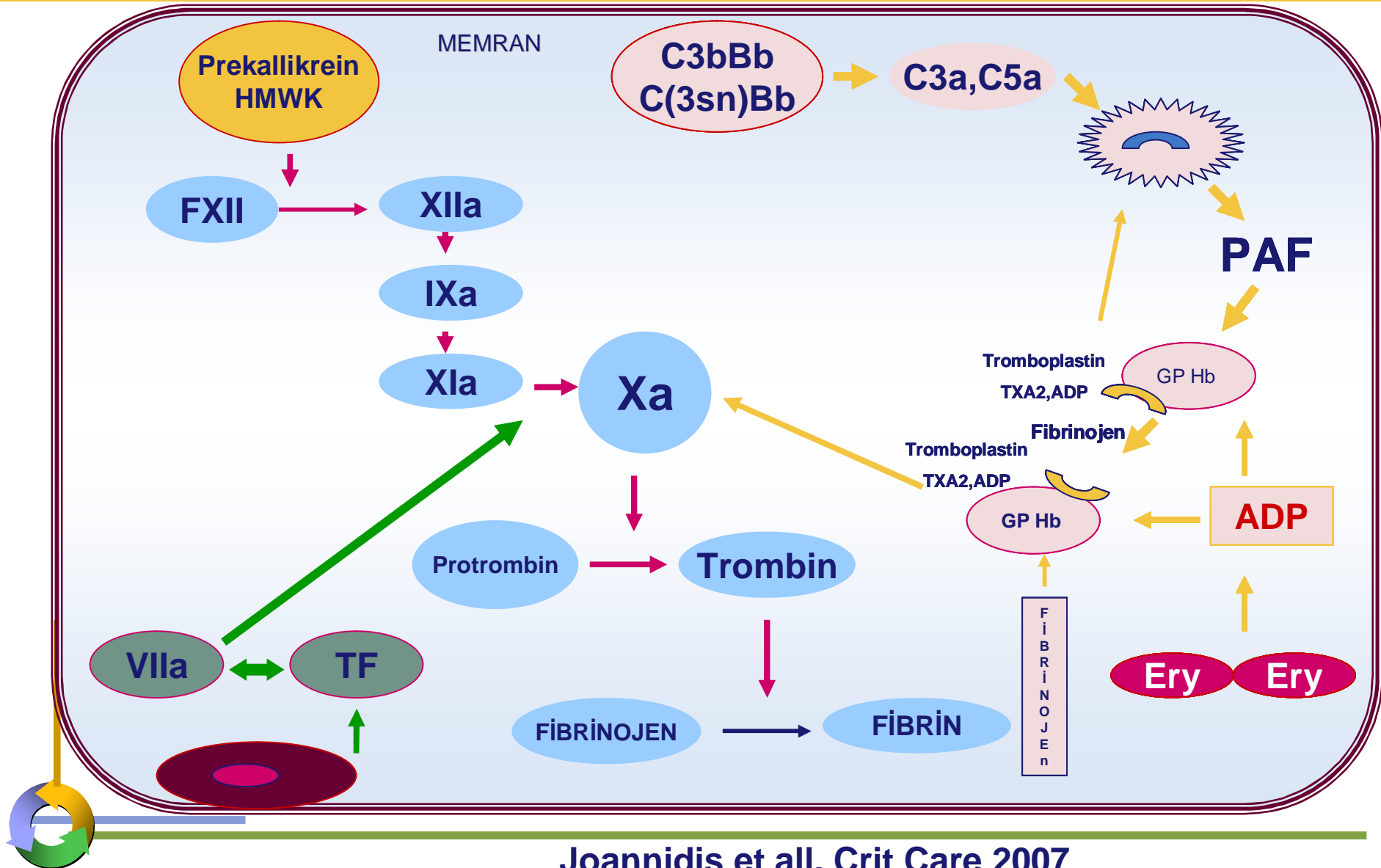


Renal Replasman uygulamalarında Antikoagülan tedavi

Dr Mehmet ORAL
Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi

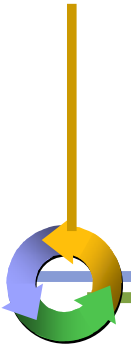


Ekstrakorporeal Dolaşımda kontak aktivasyonu

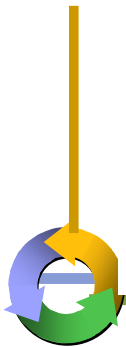
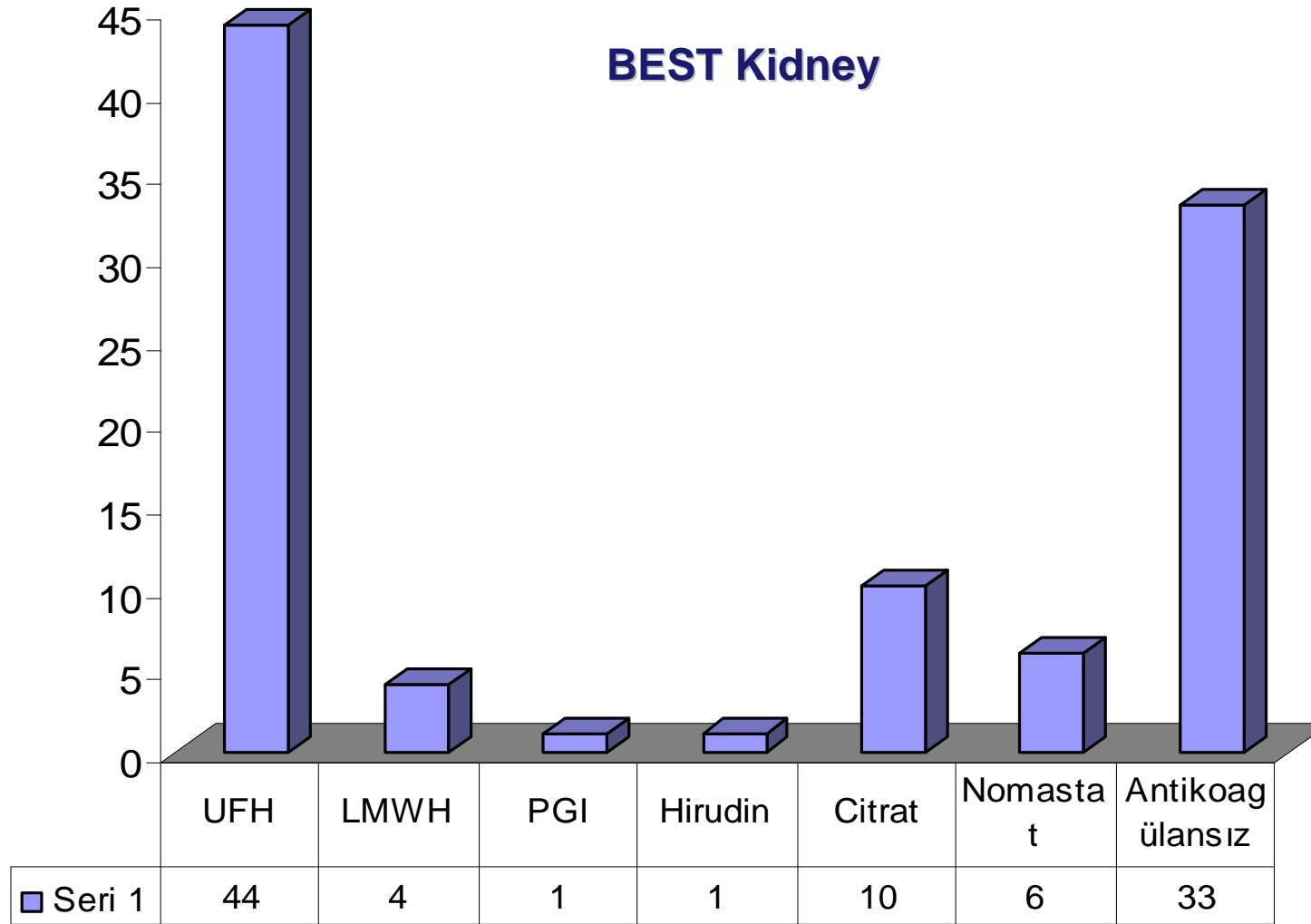


Renal replasman tekniğinde Filtrede tıkanmaya yol açan faktörler

- ✓ Hasta ile ilgili faktörler
 - § Koagülasyon sisteminin aktivasyonu
 - § Doğal antikoagülan aktivitesi (ATIII, Protein C, S, TFPI)
 - § Trombosit sayısı
 - § Hemotokrit düzeyi
- ✓ Hemofiltrasyon hemşiresi veya teknisyeni ile ilgili faktörler
 - § Alarm-cevap zamanı
 - § Deneyim
- ✓ Filtre ve uygulanan tedavi ile ilgili faktörler
 - § Uygulanan tedavi seçeneği (CVVH,CVVHVH)
 - § Blood flow,UF flow,
 - § Filtrenin filtrasyon fraksiyonu, yüzey alanı
 - § Filtrenin yapısı
- ✓ Kateter ile ilgili faktörler
 - § Uzunluk, çap
 - § Kateterin pozisyonu

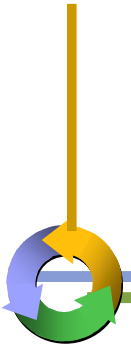
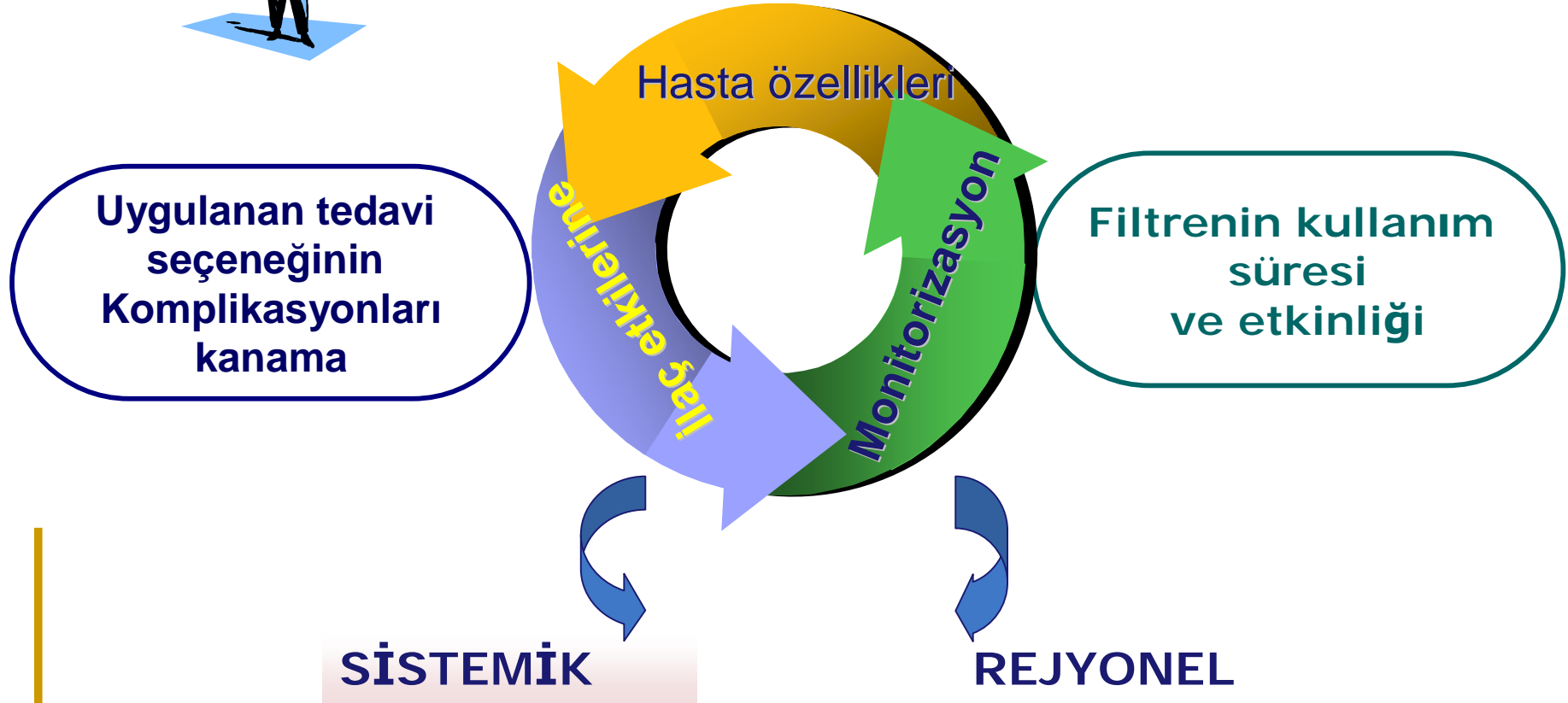


CVVH uygulamalarında Dünya da antikoagülan kullanımı



Renal replasman ve Antikoagölasyon

Tartışma



Renal replasman uygulamalarında antikoagülasyon yöntemleri

✓ Sistemik antikoagülasyon

§ Unfraksiyone heparin (UFH)

§ Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH)

§ Heparinoidler (danaparoid,fondaparinux)

§ Trombin inhibitörleri (Hirüdin, argotroban, Lepirüdin)

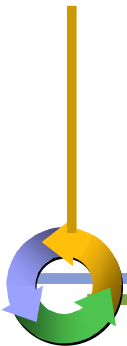
✓ Platelet agregasyonu inhibitörleri (PGI₂, PGE₁)

§ Prostaglandin+Heparin (UFH), Düşük molekül ağırlıklı (LMWH) heparinler

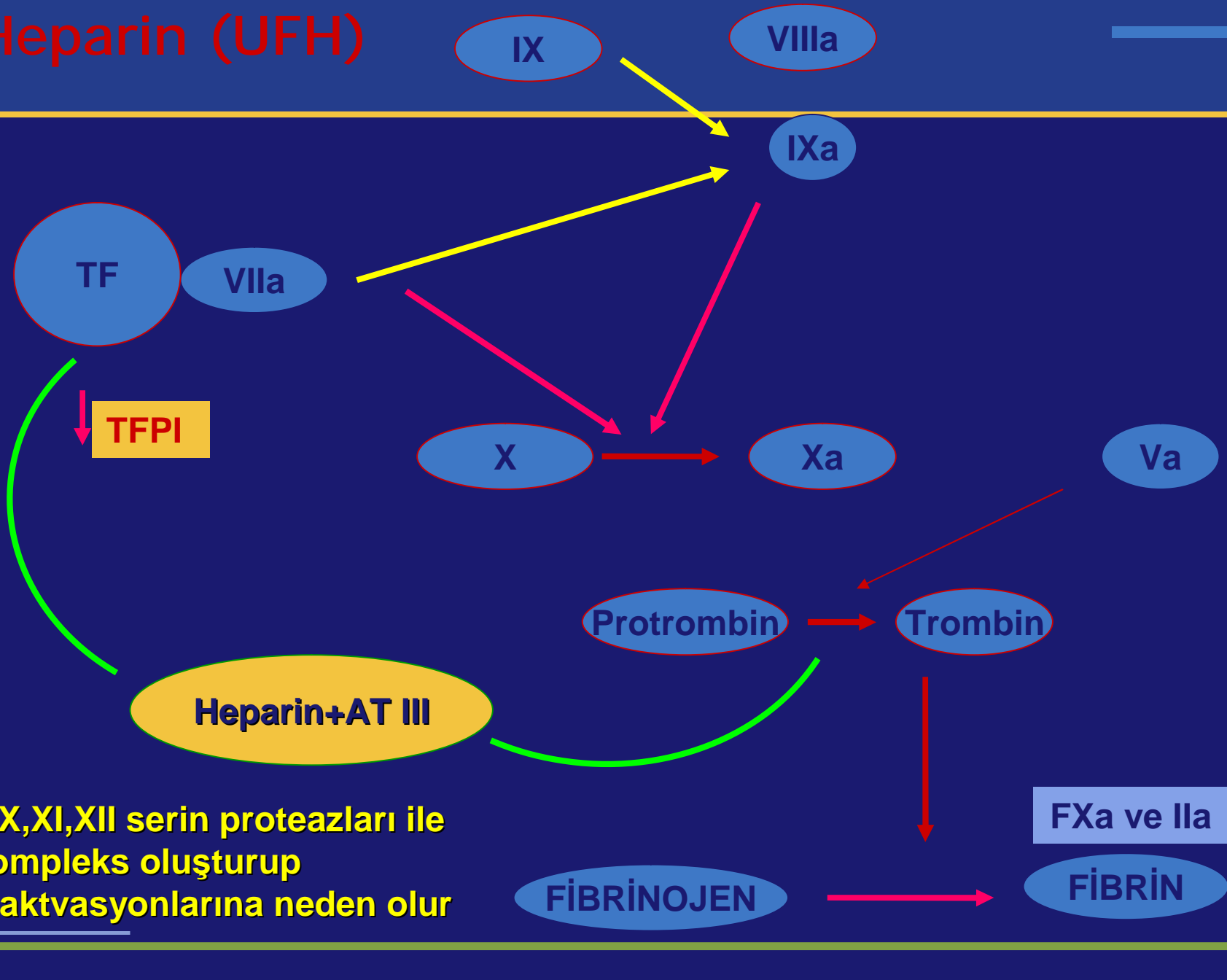
✓ Regionel antikoagülasyon

§ Citrat ile regional antikoagülasyon

§ Heparin ile regionel antikoagülasyon



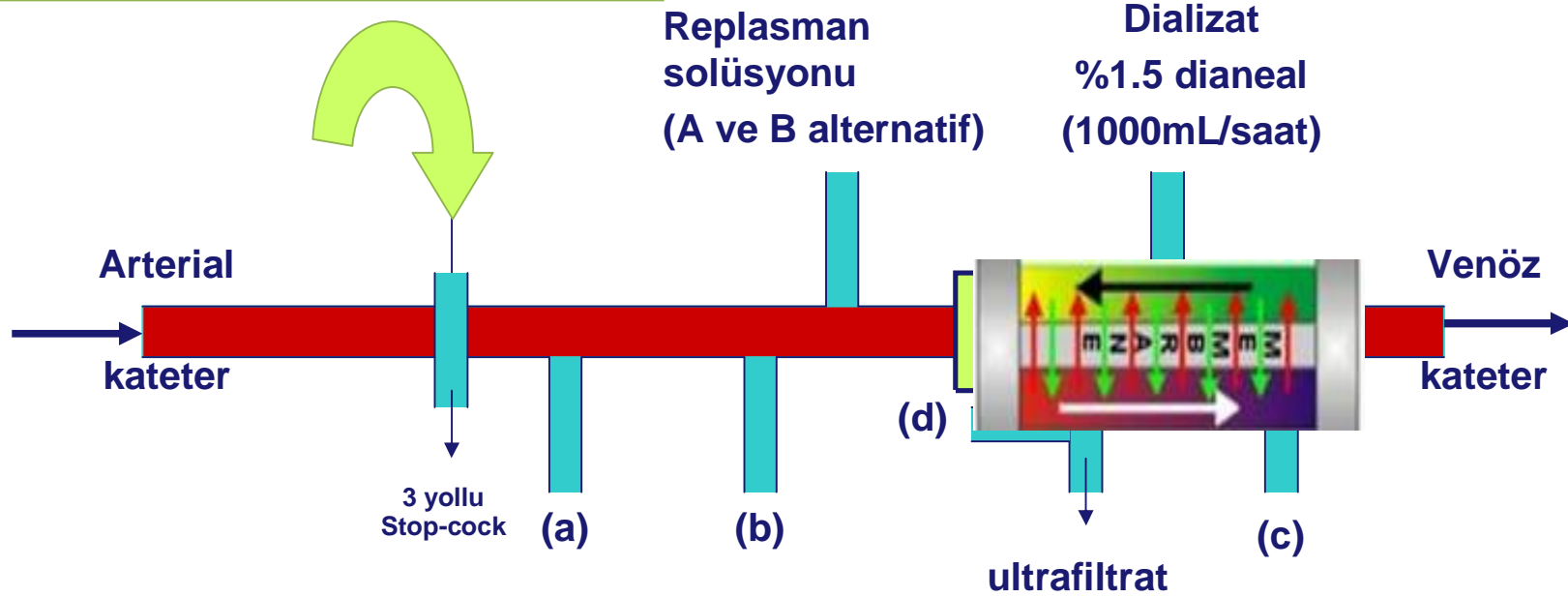
Heparin (UFH)



Renal replasman tedavisinde antikoagülan kullanımı: heparin



**Antikoagülan
Heparin 5-10Ü/kg/saat**



ACT (1.5-2 katı) ve PTT: 40 – 45 saniye

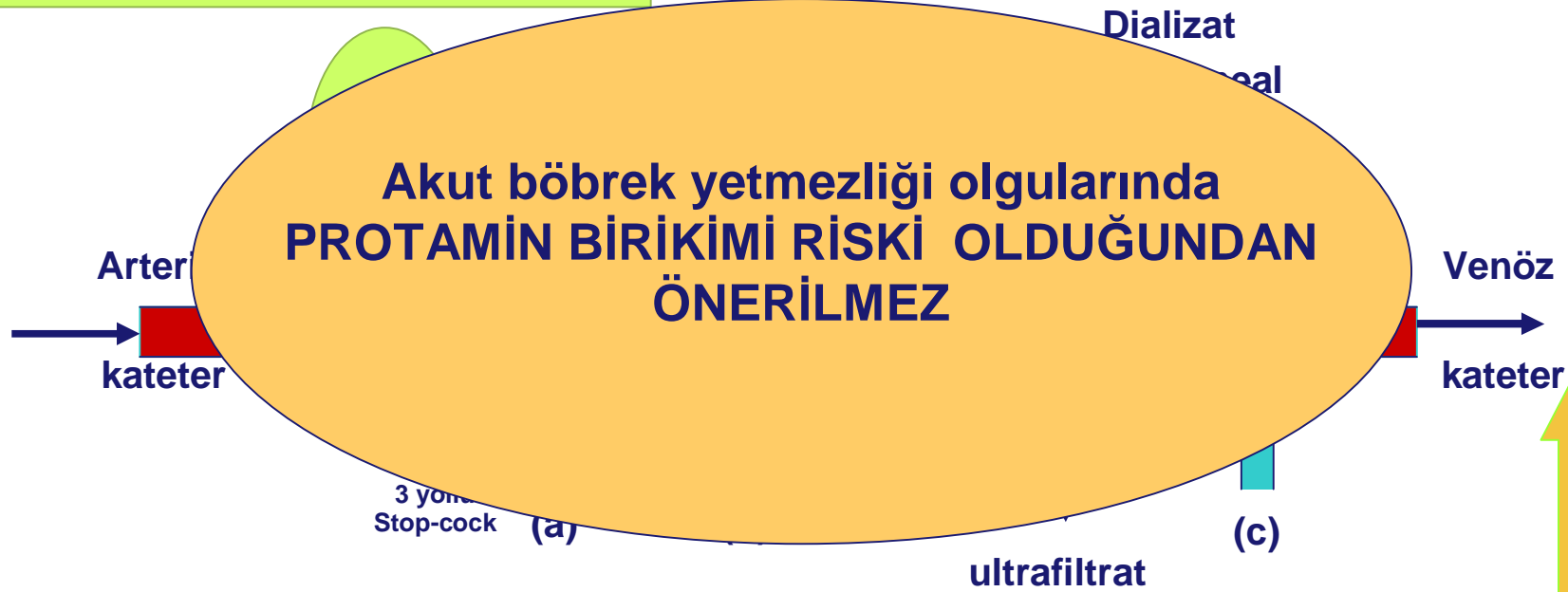


Renal replasman tedavisinde antikoagülan kullanımı

Regionel heparinizasyon



Antikoagülan
Heparin 5-10 IÜ/kg/saat



Trans Am Soc Artif Organs
1987:33:312-318

Protamin Sülfat

1: 1 veya 1: 1.3 Ü ile nötralizasyon



Heparin kullanımına bağlı komplikasyonlar

§ Kanama

- Major %0.2 – 5.3
- Ölümlle sonlanan kanama %0.8

§ Trombositopeni (5 – 14 günden sonra ortaya çıkar)

- Erken görülen iyi prognoza sahip
- HIT IgG ilişkili immün tip (%0 – 2.8)
- Cilt nekrozu

§ Alopesi

§ Allerjik reaksiyonlar

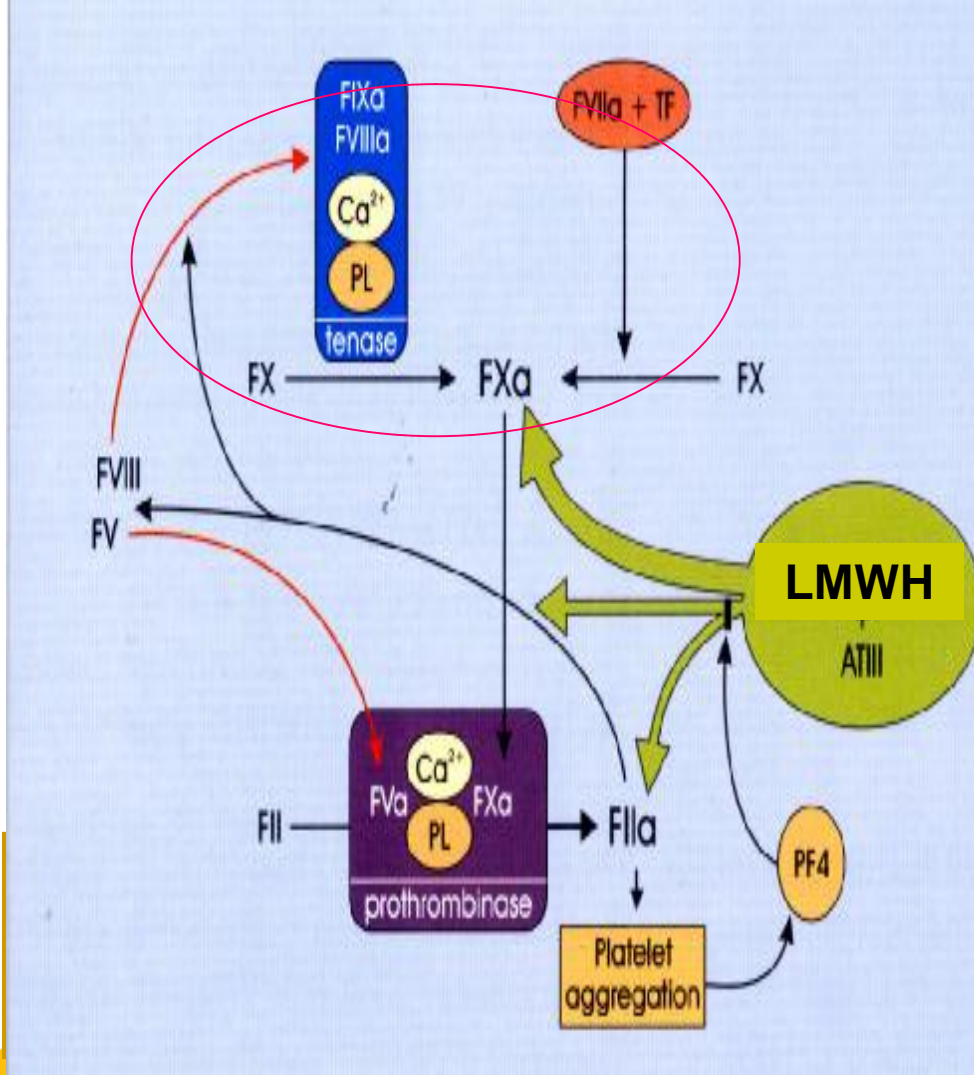


Int Care Med 2007;33:1571-79

Renal Failure 2002;24:325-335



Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin etki Mekanizması



- ✓ **F XIIa, FXa, kallikrein inhibisyonu**
- ✓ **Daha uzun yarılanma ömrü ve üstün bir yararlanım**
- ✓ **Daha güçlü antitrombotik etki**
- ✓ **Trombosit fonksiyonunu daha az inhibisyon**
- ✓ **Damar endotelinden daha az lipoprotein lipaz salınımı**



Renal replasman uygulamalarında Düşük molekül ağırlıklı heparinler

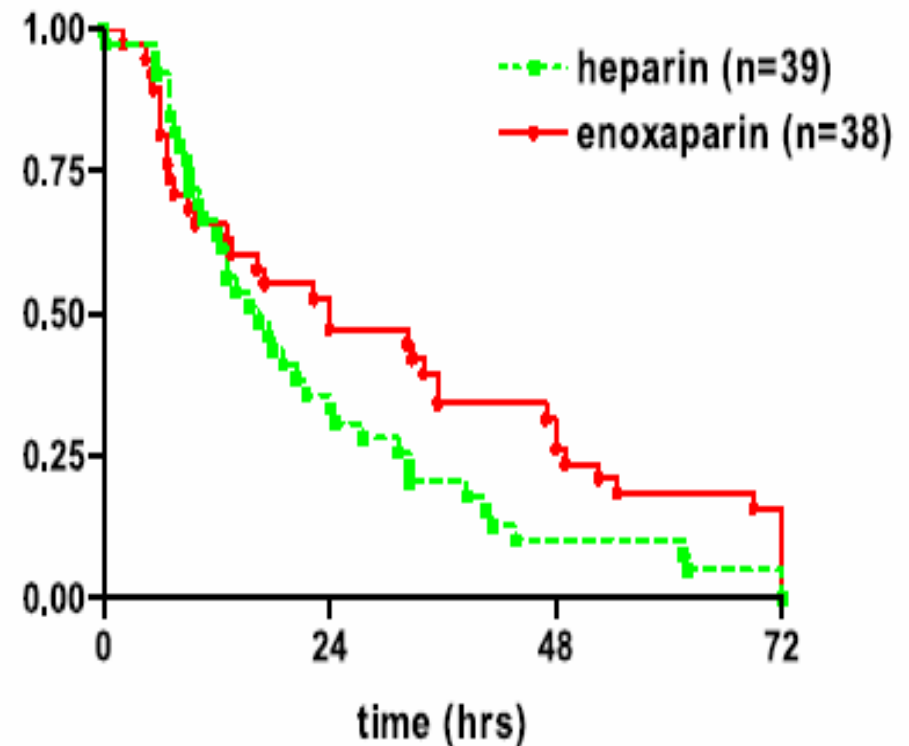
| | Mol Ağ | AntiXa | AntiIIa | Xa/IIa |
|-------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Enoxaparin | 4800 | 104 | 32 | 3.3 |
| Dalteparin | 5000 | 122 | 60 | 2 |
| Nadroparin | 4500 | 94 | 31 | 3 |
| Tinzaparin | 4500 | 90 | 50 | 1.8 |
| Clivarin | 3900 | 40 | 40 | 3.3 |



Michael Joannidis
Jordan Kountchev
Markus Rauchenzauner
Nicola Schusterschitz
Hanno Ulmer
Andreas Mayr
Romuald Bellmann

Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study

- ✓ Heparin 5000 IU prime
- ✓ 30 IU/kg iv bolus,
§ 7 IU/kg/saat infüzyon
(aPTT:40-45 sn)
- ✓ Enoxaparin 0.15mg/kg
iv bolus
§ 0.05 mg/kg/saat infüzyor
(anti FXa aktivitesi 0.25-0.30 IU/ml)



Int Care Med 2007;33:1571-79



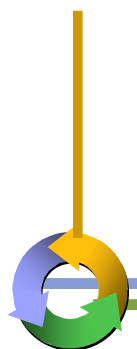
Renal replasman tedavilerinde Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı

Table 3 Initial coagulation parameters at the beginning of each treatment

| | Heparin (n=40) | Enoxaparin (n=40) | Significance (p) |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| aPTT (s) | 41.82 (± 2.32) | 42.25 (± 2.41) | 0.996 |
| PT (%) | 79.94 (± 2.7) | 81.77 (± 2.5) | 0.719 |
| Anti-Xa (IU/ml) | 0.14 (± 0.21) | 0.13 (± 0.10) | 0.379 |
| Thrombocytes (per milliliter) | 158,918 (± 17,257) | 160,971 (± 18,884) | 0.866 |
| Antithrombin (%) | 79.03 (± 3.88) | 79.44 (± 3.9) | 0.878 |
| Fibrinogen (mg/dl) | 527 (± 33) | 548 (± 36) | 0.653 |
| D-dimer (mg/dl) | 1066.35 (± 266) | 1211.57 (± 210.6) | 0.297 |

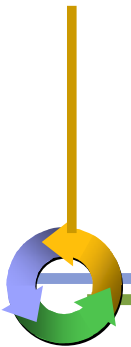
Table 1 Comparison costs (€) for UFH and enoxaparin as anticoagulation for CVVH

| | Heparin | Enoxaparin |
|---|-----------|------------|
| Sets (filters) per day | 1.11 | 0.78 |
| Costs per set (filter, lines, priming solutions, disposals) | 120.22 € | 120.22 € |
| Mean anticoagulant dose per day | 14,160 IU | 86.4 mg |
| Costs anticoagulants per 100 IU UFH/1 mg LMWH | 0.06 € | 0.17 € |
| Daily costs (€) | | |
| Set (= filter) associated costs | 132.96 | 94.29 |
| Anticoagulants | 8.50 | 14.69 |
| Anticoagulation tests (aPTT/ aXa; two tests/24 h) | 4.50 | 7 |
| Replacement fluid and disposal bags (UF rate = 2.5 l/h) | 124.20 | 124.20 |
| Total cost per day | 270.16 | 240.18 |



Renal replasman uygulamalarında antikoagülasyon yöntemleri

- ✓ Sistemik antikoagülasyon
 - § Unfraksiyone heparin (UFH)
 - § Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH)
 - § Heparinoidler
 - § Trombin inhibitörleri (Hirüdin, argotroban, Lepirüdin)
- ✓ Platelet agregasyonu inhibitörleri (PGI₂, PGE₁)
 - § Prostaglandin+Heparin (UFH), Düşük molekül ağırlıklı (LMWH) heparinler
- ✓ Rejyonel antikoagülasyon
 - § **Citrat ile rejyonel antikoagülasyon**
 - § Heparin ile rejyonel antikoagülasyon



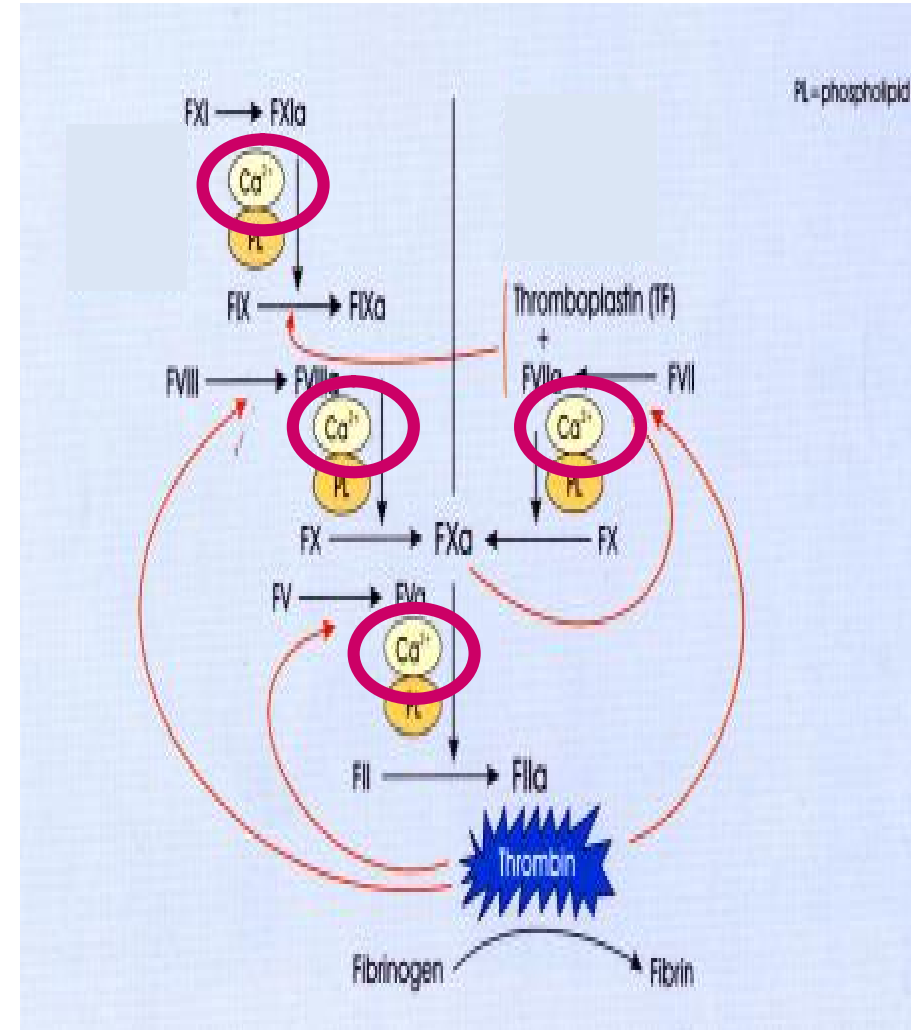
Renal replasman uygulamalarında Sitrat kullanımı

✓ Ektrakorporeal dolaşımdaki kanın iyonize kalsiyum konsantrasyonunu düşürerek antikoagülasyon sağlamaktır

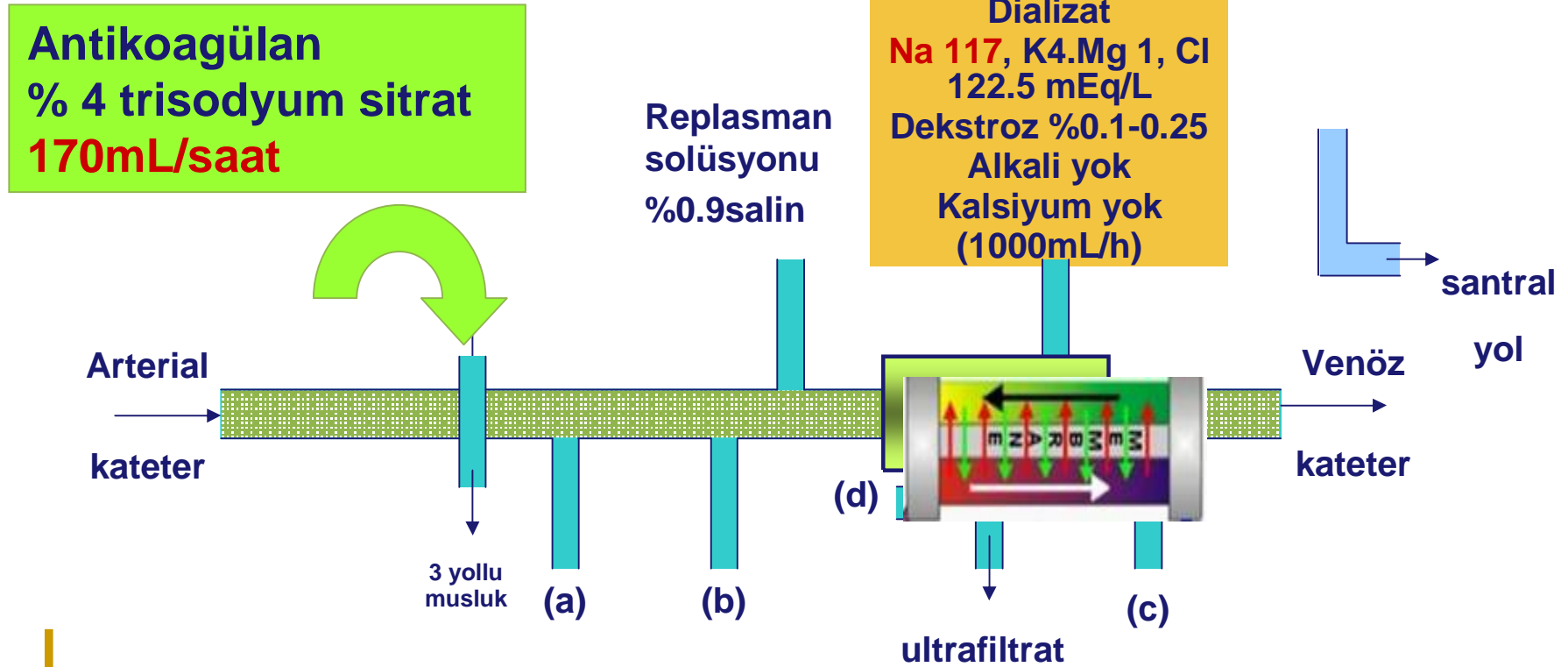
- **Trisodyum sitrat** (%46.7 (1.6 mmol/L) sitrat içeren ampul

1 litre %5 Dextrose + 3 amp trisodyum sitrat

- **ACD-A solüsyonu:** 100 ml'de 2.45 gr Dextrose, 2.2 gr Sodyum citrat, 730 mg Sitrik asit



Renal replasman uygulamalarında sitrat kullanımı



Verilen Sitrat'ın 1/3 ü
dializat ile atılır

Renal Failure 2002:24:325-335



Renal replasman uygulamalarında sitrat kullanımı

Antikoagulan
% 4 trisodyum sitrat
170mL/saat

Replasman solüsyonu
%0.9salin

Dializat
Na 117, K4, Mg 1, Cl
122.5 mEq/L
Dekstroz %0.1-2.5
Bikarbonat yok
Kalsiyum yok
(1000mL/h)

Arterial
kateter

3 yollu musluk

(a)

(b)

(d)

ultrafiltrat

(c)

Venöz
kateter

santral
yol

total Ca / iCa < 2.5

pH: 7.35 – 7.45

%0.45 NS 10 mEq/L MgSO₄ +
36 mEq/L CaCl₂
140 ml/saat

Heparin / Sitrat alışmaları

✓ RCT n=30

§ UFH grubu n=14 aPTT:45-65 sn olacak şekilde heparin infüzyonu

§ **Sitrat grubu** ACD-A 25 mmol/saat infüzyon iCa= 0.25-0.35 arasında olacak şekilde

§ (sitrat dozu/Blood flw:3.3

✓ Blood flow: 125 ml/dak

✓ Ultrafiltrasyon flow: 1L/saat

✓ Dializat flow: 1 L/saat

| n= 30 | Filtre ömrü/saat | Kanama |
|-----------------|------------------|--------------------------------|
| UFH n= 14 | 38.3 | 0.17 0.53/gün transfüzyn |
| Sitrat n= 16 | 124.5 | 0 |

Kidney Int 2005:67:2361



Heparin / Sitrat alışmaları

✓ RCT n=20

§ UFH grubu n=8 aPTT:normalx2 sn olacak şekilde heparin infüzyonu

§ Sitrat grubu ACD-A :39 mmol/saat infüzyon iCa= 0.25-0.35 arasında olacak şekilde

✓ Dializat flow: 1 L/saat

✓ Blood flow: 125 ml/dak

✓ Ultrafiltrasyon flow: 1L/saat

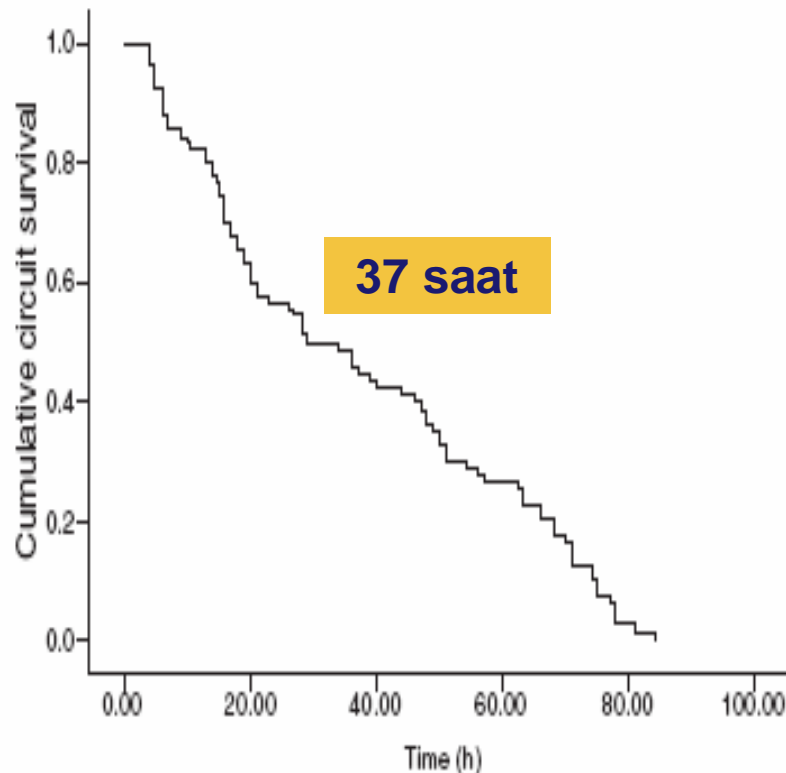
| n=20 | Filtre ömrü/saat | Kanama |
|----------------|------------------|----------------------------|
| UFH n=8 | 40 | 1 1 Ü/gün transfüzyn |
| Sitrat n=12 | 70 | 0 0.2Ü/gün |

Int Care Med 2004:30:260



Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemofiltration using commercial preparations

SANDEEP MUNJAL and A AHSAN EJAZ



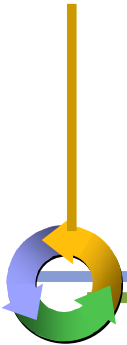
- ✓ n= 28
- ✓ Blood flow: 150ml/dak.
- ✓ ACD-A (100 ml'de 2.45 gr Dextrose, 2.2 gr Sodyum citrat, 730 mg Sitrik asit) **225 ml/saat infüzyon**
- ✓ Serum iyonize Ca düzeyi **1.19-1.32 mmol/L**
- ✓ Replasman mayi 3L/saat (Na:140 mEq/l, CL:108 mEq/L, Mg 1 mEq/L, K 2 mEq/L, Ca:0, Lactat 3 mEq/L, **HCO₃:32mEq/L**, Dextrose 110 mg/L)

Nephrology 2006:11:405-9

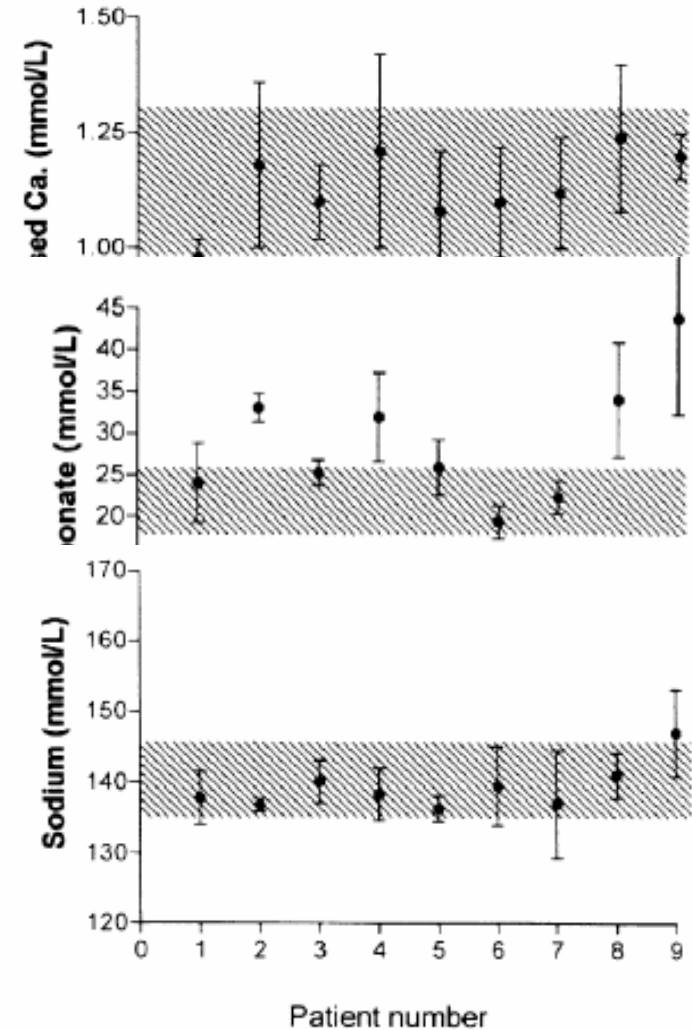
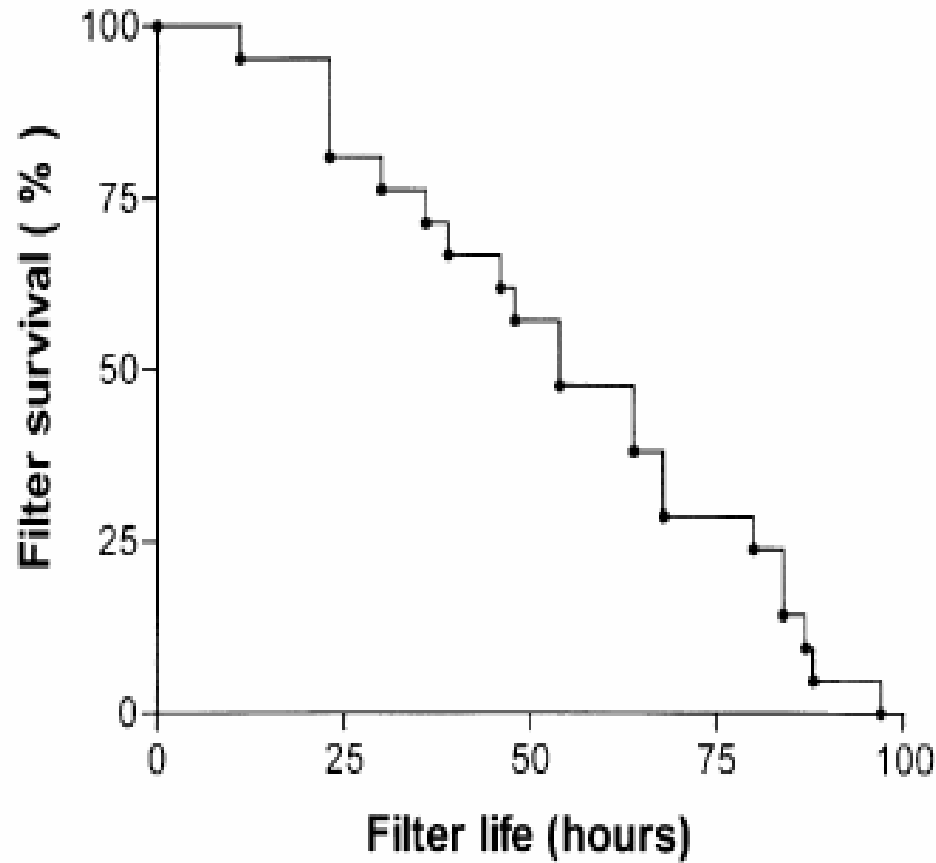


Pediatric olgularda renal replasman uygulamalarında sitrat kullanımı

- ✓ n=9 (6E,3 K)
- ✓ CVVH, Blood flow; 3-5 ml/kg/dak
- ✓ Replasman sıvısı; predilüsyonel teknik ile
saatte 2000 ml/1.73 m² (Na:140 mEq/l, CL:106 mEq/L,
Mg;0.75 mEq/L, K 2 mEq/L, Ca:0, HCO₃;35mEq/L,Dextrose 110 mg/L)
- ✓ ACD-A solusyonu Blood Flow(ml/kg) x1.5 (2)
olacak şekilde uygulanmış
- ✓ iCa düzeyi 1.0-1.5 mmol/L olacak şekilde CaCl₂
solüsyonu veriliyor



Pediatric oligurda renal replasman uygulamalarında sitrat kullanımı



Renal replasman / sitrat kullanımı

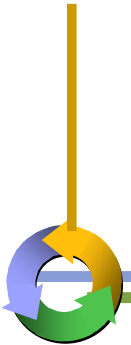
Table 4 Comparison of circuit patency of different CRRT with regional citrate anticoagulation

| Author | Patients no. | No. dialysers | Mode of CRRT | BFR (mL/min) | Dialysate | | Replacement fluid | | Citrate | | Filter clot | | 48 h dialyser survival (%) | |
|--|--------------|---------------|--------------|--------------|-----------|------------|-------------------|------------|---------|------|-----------------|------|----------------------------|-------------|
| | | | | | Prep | Rate (L/h) | Prep | Rate (L/h) | Type | Prep | Circuit patency | % | | Patency (h) |
| Mehta <i>et al.</i> ¹² | 11† | | CAVHD | 125 | Com | 1 | - | - | 3-Na | Com | 24.6-127‡ | 47.1 | | -50 |
| Palsson <i>et al.</i> ¹⁵ | 17 | 85 | CVVH | 180 | - | - | Cus | 2 | 3-Na | Cus | 29.5 ± 17.9 | 75.3 | NA | NA |
| Kutsogiannis <i>et al.</i> ¹⁰ | 9 | 24 | CVVHDF | 125 | Cus | 1 | Cus | 1 | 3-Na | Com | 82‡ | 38 | NA | 70 |
| Tolwani <i>et al.</i> ²¹ | 29 | 29 | CVVHD | 150 | Cus | 1 | - | - | 3-Na | Com | NA | NA | | 61 |
| Hoffman <i>et al.</i> ²² | 24 | 58 | CVVH | 125 | - | - | | | | | 45.4 ± 25.5 | | | 70 |
| Gabutti <i>et al.</i> ²³ | 12 | 56 | CVVHDF | 150 | Com | 0.5 | Com | 1.5 | 3-Na | Com | 28 ± 15.2 | NA | | 15 |
| Cointault <i>et al.</i> ¹⁶ | 17 | 22 | CVVHDF | 125 | - | - | Com | 1.2 | ACD-A | Com | 39 ± 11 | 18 | 29 | 41 |
| Monchi <i>et al.</i> ¹⁹ | 20 | 26 | CVVH | 150 | - | - | Cus | 2 | 3-Na | Cus | 70‡ (44-140) | 57 | | -75 |
| Present study | 28 | 91 | CVVH | 150 | - | - | Com | 3 | ACD-A | Com | 37‡ | 41.6 | 25.5 ± 17.1 | 40 |



Renal replasman uygulamalarında sitrat kullanımı

- ✓ Sitrat ve kalsiyum solüsyonlarının uygun titrasyonu için
- ✓ Filtre sonrası ve serum iyonize kalsiyum ölçümleri yapılmalıdır
- ✓ Sitrat birikimi açısından yüksek riskli hastalarda (Kc ve böbrek disfonksiyonu olan) sistemik asit-baz dengesi izlenmelidir



Renal replasman uygulamalarında sitrat kullanımına bağlı komplikasyonlar

v Hafif

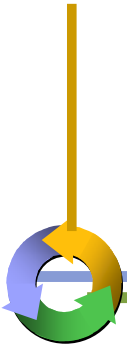
Aėız çevresinde parestezi
Hikırık

v Orta

Eller ayaklar ve göėüse ilerleyen parestezi
Titreme
Bulantı, kusma,
Vibrasyon hissi, huzursuzluk
Bař dönmesi, hipotansiyon,

v Őiddetli

Kas krampları
Tremor
İdrar ve gaita inkontinansı
Bulanık ve çift görme,
Ölüm korkusu ve bilinç kaybı



Renal replasman uygulamalarında sitrat kullanımına ait komplikasyonlar

✓ Elektrolit inbalansı

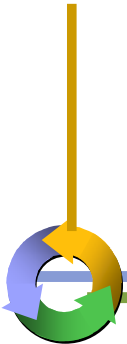
§ %4 trisodyum sitrat infüzyonuna bağlı hipernatremi

§ Na içeriği düşük replasman solüsyonları verilmelidir

§ Hipomagnezemi

✓ Metabolik alkaloz

✓ Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan olgularda metabolik asidoz



Renal replasman uygulamalarında antikoagölasyon yöntemleri

✓ Sistemik antikoagölasyon

§ Unfraksiyone heparin (UFH)

§ Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH)

§ Heparinoidler

§ Trombin inhibitörleri (Hirüdin, argotroban, Lepirüdin)

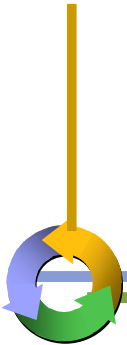
✓ Platelet agregasyonu inhibitörleri (PGI₂, PGE₁)

§ Prostaglandin+Heparin (UFH), Düşük molekül ağırlıklı (LMWH) heparinler

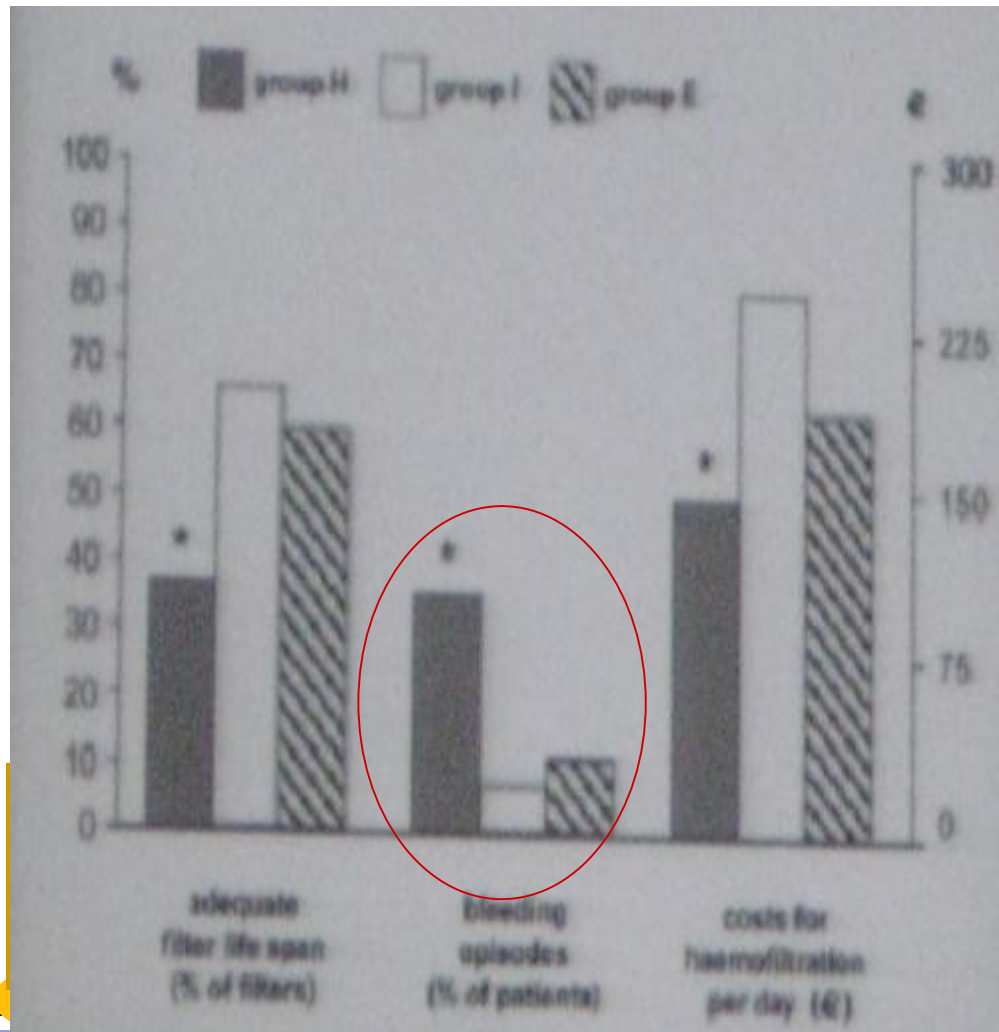
✓ Regional antikoagölasyon

§ Citrat ile regional antikoagölasyon

§ Heparin ile regional antikoagölasyon



Renal replasman ve Prostaglandin kullanımı



- ✓ Grup H n=17
 - § 5 IU/kg/saat
 - § 411 IU/saat
- ✓ Grup I n=15
 - § 5 ng/kg/dak
 - § Heparin 5 IU/kg
 - § 322 IU/saat
- ✓ Grup E n=18
 - § 5 ng/kg/dak
 - § Heparin 5 IU/kg
 - § 270 IU/saat

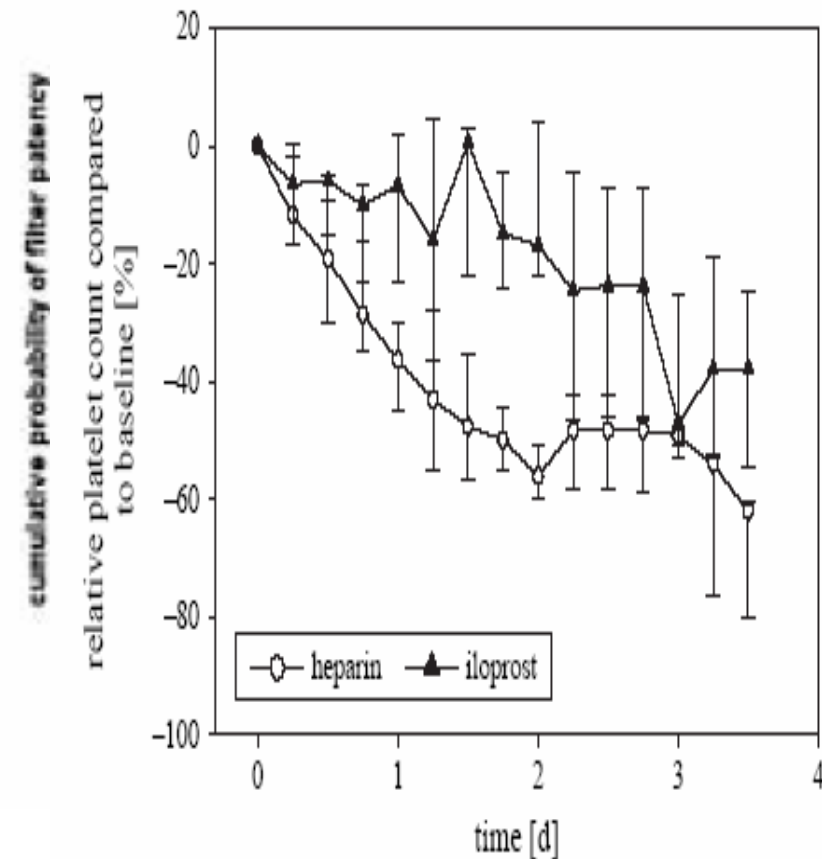


Iloprost for Additional Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy—A Pilot Study

Jürgen Birnbaum, Claudia D. Spies, Edda Klotz, and Ortrud Vargas Hein

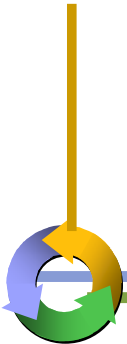
Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Campus Charité Mitte and Campus Charité Virchow-Klinikum, Charité-University Medicine, Berlin, Germany

- ✓ Grup I heparin n=10
 - § Heparin aPTT; 40-50sn olacak şekilde infüzyon
- ✓ Grup II n=10
 - § Heparin aPTT; 40-50 sn olacak şekilde infüzyon
 - 1 ng/kg/dak iloprost infüzyonu
- ✓ Blood flow: 150 l/dak
- ✓ Ultrafiltrasyon flow: 1 L/saat



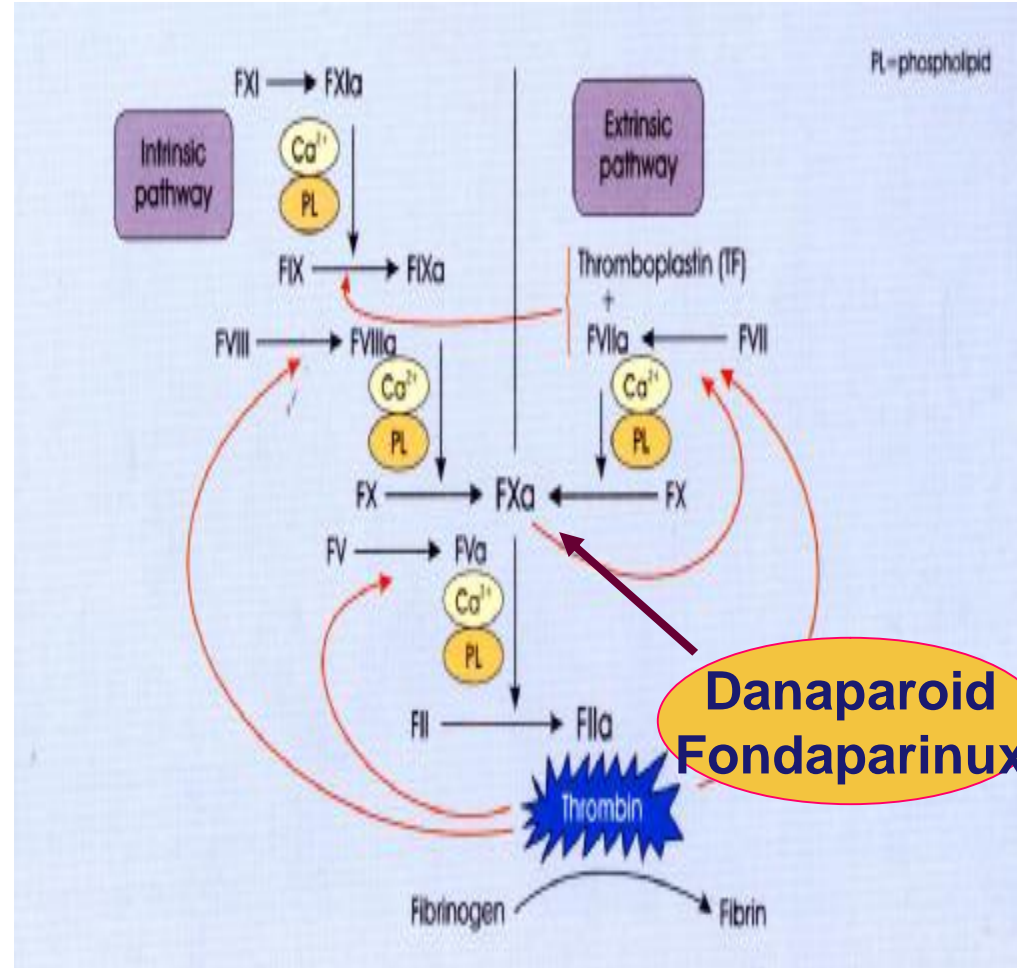
Renal replasman uygulamalarında antikoagülasyon yöntemleri

- ✓ Sistemik antikoagülasyon
 - § Unfraksiyone heparin (UFH)
 - § Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH)
 - § Heparinoidler
 - § Trombin inhibitörleri (Hirüdin, argotroban, Lepirüdin)
- ✓ Platelet agregasyonu inhibitörleri (PGI₂, PGE₁)
 - § Prostaglandin+Heparin (UFH), Düşük molekül ağırlıklı (LMWH) heparinler
- ✓ Regional antikoagülasyon
 - § Citrat ile regional antikoagülasyon
 - § Heparin ile regional antikoagülasyon



Renal replasman uygulamaları ve Danaparoid

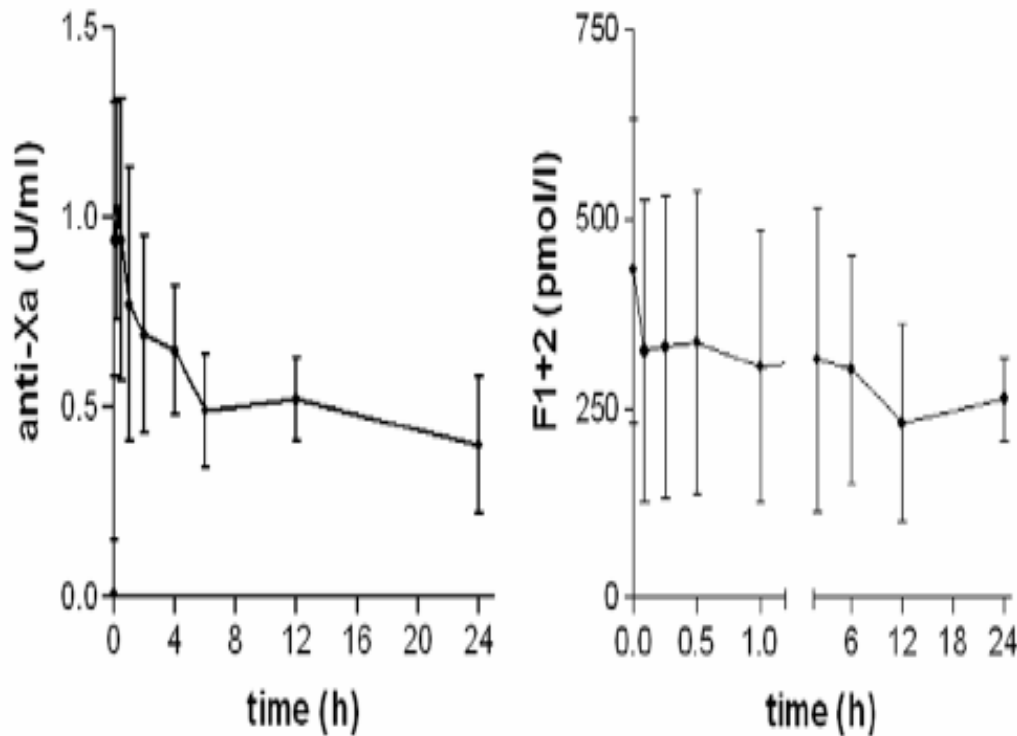
- ✓ Düşük molekül ağırlıklı bir heparinoid'dir
 - § %84 heparan sülfat
 - § %12 Dermatan sülfat
 - § %4 chondroitin sülfat
- ✓ FXa ve II a inhibisyonu yapar
 - § Atılımı böbrek



Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danaparoid during continuous venovenous hemofiltration: a pilot study

Anne-Cornélie JM de Pont¹, Jorrit-Jan H Hofstra^{1,2}, Derk R Pik³, Joost CM Meijers⁴ and Marcus J Schultz^{1,2}

Ortalama filtre ömrü: 50.2 saat



✓ Danaparoid

✓ n=5 olgu

§ 3500 IU bolus ve

100 IU/saat infüzyon

§ 140 IU/saat infüzyon

✓ Anti Xa aktivitesi

§ 0.5 – 1 IU/ml

§ 0.25-0.35 IU/ml



Renal replasman ve Trombin inhibitörleri

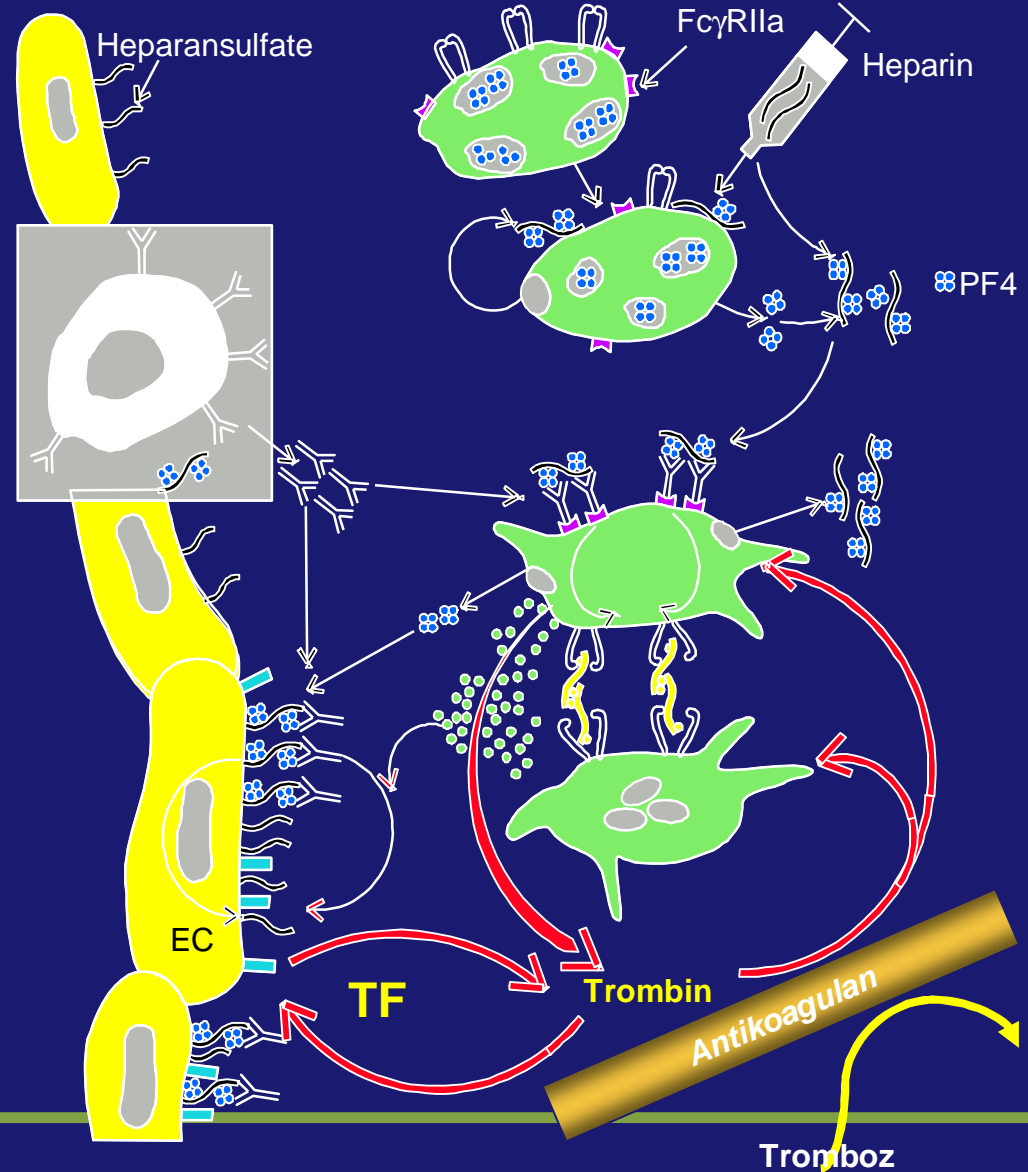
- ✓ Argatroban
- ✓ Lepirudin
- ✓ Bivalirudin
- ✓ Hirudin

✓ Direkt trombin inhibitörleridir

§ En fazla klinik deneyim HIT olgularında elde edilmiştir

§ Antidotları yoktur

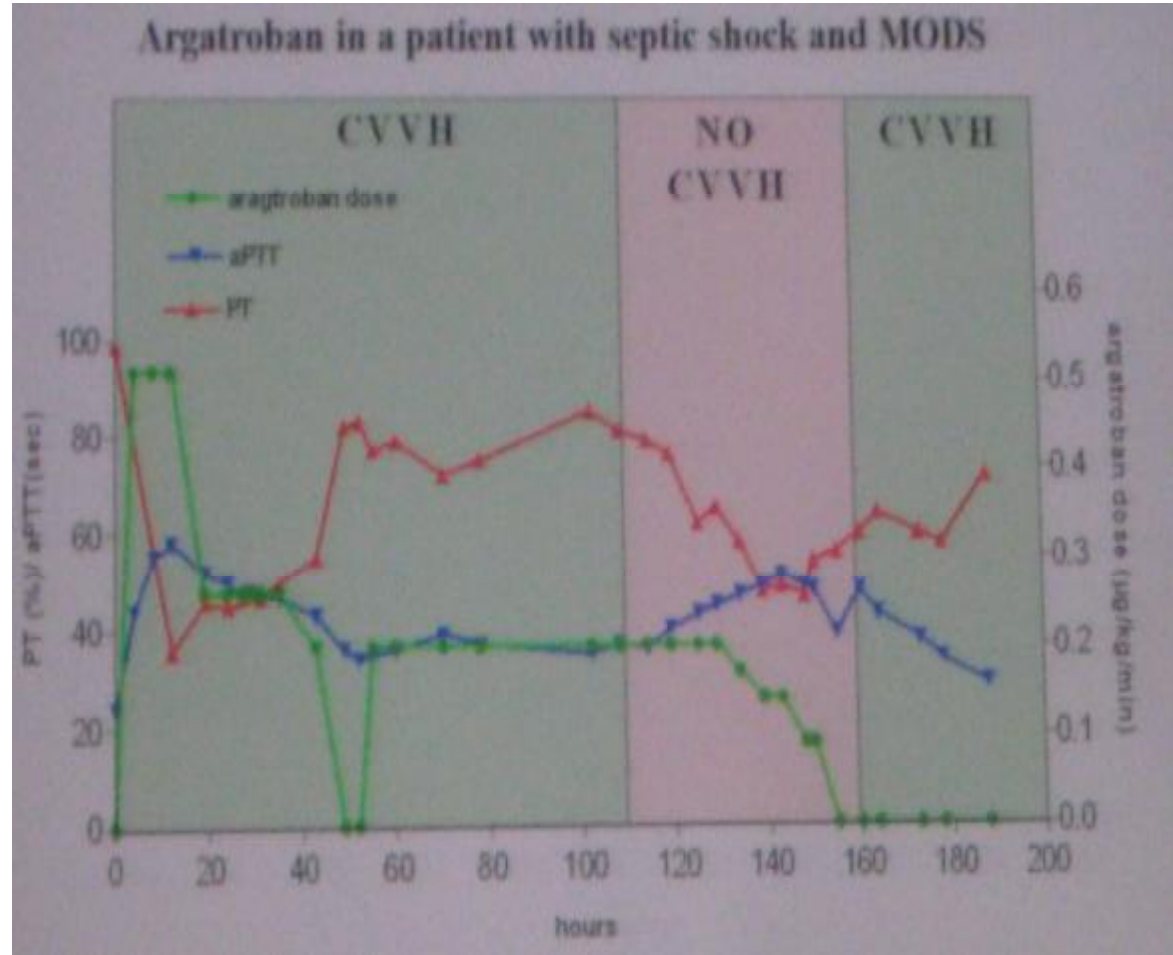
§ Çoğunlukla karaciğerde metabolize edilirler



Renal replasman ve Argatroban

- § Direkt trombin inhibitörü,25-50 dak yarılanma ömrü,karaciğerde metabolize edilir
- § Septik şoktaki olgularda

- ✓ 0.2 mcg/kg/dak infüzyon
- ✓ aPTT normalin 1.5-2 katı olacak şekilde doz titre edilmiş
- ✓ Filtre ömrü >120 dak.



Int Care Med 2008



Renal replasman ve Trombin inhibitörleri

| | Danaparoid | Lepirudin | Bivaluridin | Argotraban |
|-----------------------|--|---|--------------------------|--|
| Doz | 3500 IU bolus+ 100 U/saat infüzyon veya 140 IU/saat infüzyon | 10 mcg/kg bolus 5-10 mcg/kg infüzyon | 0.03-0.05 mcg/kg/saat | 0.2-0.3 mcg/kg/dak |
| Monitorizasyon | Anti Xa aktivitesi 0.5-1 IU/ml veya 0.25-0.35 IU/ml | aPTT 1.5-2.5 | aPTT 1.5-2.5 | aPTT 1.5-2.5 |
| Yan etki | HIT antikorları ile çapraz reaksiyon gözlenebilir | Anaflaksi Birikime bağlı toksikite | | Anemi Karaciğer yetmezliği olan olgularda birikime bağlı toksisite(bulantı,kusma) |

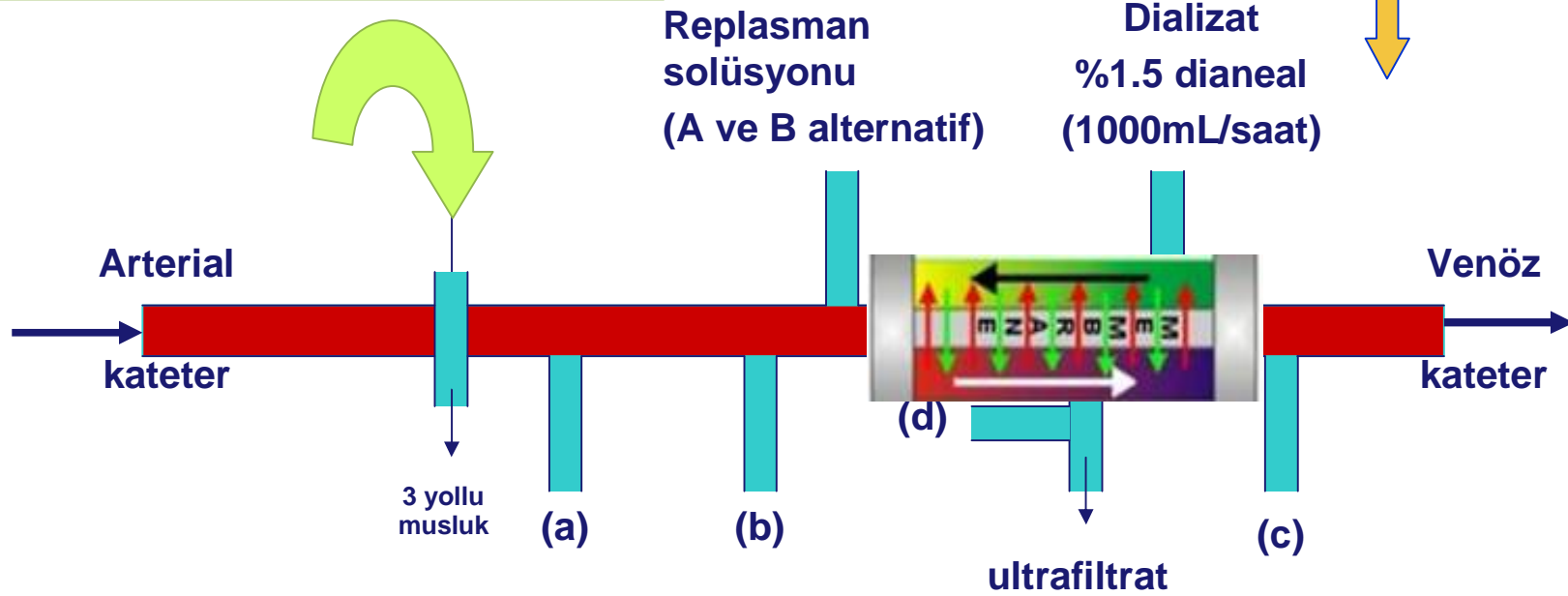


Antikoagülasjonsuz uygulama



200 ml / saat %0.9 NaCl
İle Yıkama

Dializat akım hızı %20 – 40
oranında arttırılır



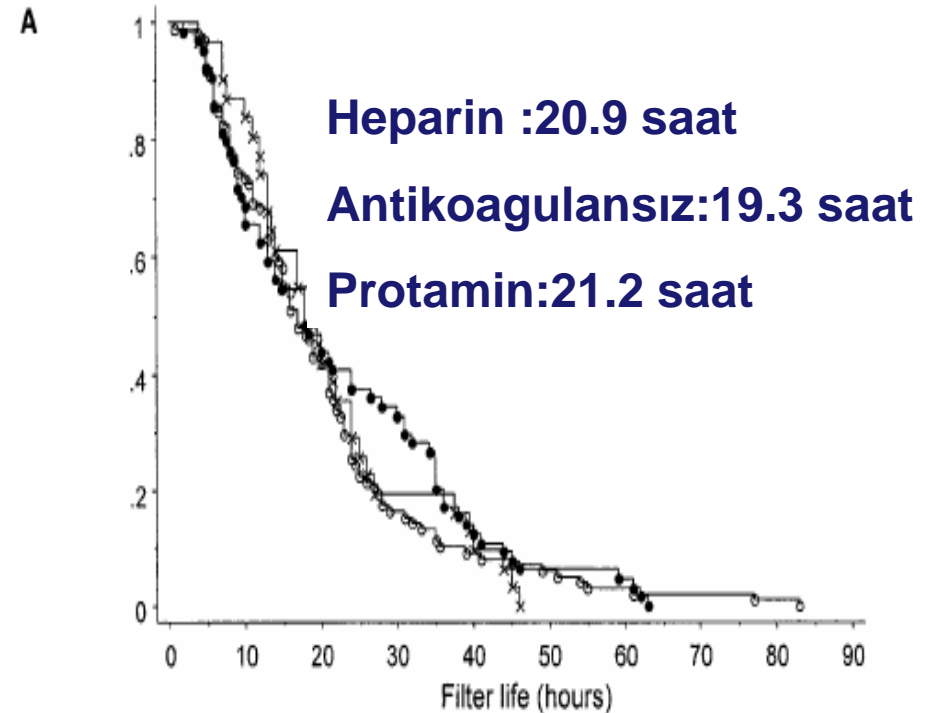
Dializad BUN / Serum BUN < 0.8 - 0.6



Continuous Venovenous Hemofiltration Without Anticoagulation

SHIGEHIKO UCHINO, NIGEL FEALY, IAN BALDWIN, HIROSHI MORIMATSU, AND RINALDO BELLOMO

- ✓ n=48
- ✓ Blood flow: 200 ml/dak
- ✓ Ultrafiltrasyon flow: 2/L/saat
- ✓ Replasman mayisi bikarbonat bazlı 2/L/saat predilüsyonel teknikle uygulanıyor
- ✓ Heparin grubu 5 IU/kg/saat aPTT <40 sn ise 10IU/kg/saat infüzyon hızına çıkılıyor.
- ✓ Antikoagülasyon uygulanmayan grup
- ✓ Rejyonel heparin uygulaması predilüsyonel 1000 IU/saat heparin postdilüsyonel 10 mg/saat protamin



| Hours | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Heparin | 64 | 60 | 43 | 34 | 29 | 21 | 8 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| No Anticoagulation | 98 | 94 | 72 | 58 | 41 | 15 | 8 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Protamine | 31 | 29 | 26 | 18 | 13 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ASAIQ 2004



SONUÇ

Uygulanan yöntem/Risk/Maliyet oranları

| Antikoagülan | Avantajları | Risk ve komplikasyon | Etkinlik | Maliyet |
|---|--|--|----------|--------------------|
| UFH | Ekonomik, hasta başı monitorizasyon,iyi kontrol | Kanama,Kritik hastada etkinlik? HIT:%2.6 | İyi | Düşük maliyet |
| LMMWH | HIT insidansı daha düşük %0.2 Kanama riski daha düşük ? | Kanama riski HIT insidansı daha düşük Monitorizasyon zor ? Anti - FXa | İyi | Orta düzey maliyet |
| UFH,LMWH+Pros taglandin | Daha düşük kanama riski, heparin dozu düşük Daha az trombositopeni | Hipotansiyon | İyi | Yüksek maliyet |
| Sitrat | Kanama riski az | Metabolik komplikasyonlar Elektrolit ve metabolik | Çok iyi | Orta düzey maliyet |
| Argotranban Lepirudin Hirudin Danaparoid | HIT riski yok ? | Metabolizma ve atılım organ spesifik birikime bağlı kanama Çapraz reaksiyon (Danaparoid HIT antikor) | iyi | Maliyet yüksek |
| Antikoagülsüz uygulama | Kanama riski yok ? | Tromboz, trombositopeni | orta | Düşük maliyet |

