

UNIVERZITET U BEOGRADU
MAŠINSKI FAKULTET

Valentina D. Matović

PRIMENA MAŠINSKOG UČENJA I NIR
SPEKTROSKOPIJE U CILJU MONITORINGA
PACIJENATA NA HEMODIJALIZI

Doktorska disertacija

Beograd, 2021.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING

Valentina D. Matović

APPLICATION OF MACHINE LEARNING AND
NIR SPECTROSCOPY FOR MONITORING
PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Doctoral dissertation

Belgrade, 2021

Komisija za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Matović Valentine pod nazivom
"Primena mašinskog učenja i NIR Spektroskopije u cilju monitoringa pacijenta na hemodijalizi"

Mentori:

dr Branislava Jeftić, docent, Univerzitet u Beogradu , Mašinski fakultet

dr Jasna Trbojević-Stanković, docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komisija:

dr Branislava Jeftić (mentor), docent, Univerzitet u Beogradu , Mašinski fakultet

dr Jasna Trbojević-Stanković (mentor), docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

prof. dr Lidija Matija, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Mašinski fakultet

prof. dr Aleksandra Vasić-Milovanović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Mašinski fakultet

prof. dr Goran Lazović, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Mašinski fakultet

Datum odbrane:

If I have seen further it is by standing on the shoulders of Giants.

Isaac Newton (1642-1727)

Primena mašinskog učenja i NIR spektroskopije u cilju monitoringa pacijenta na hemodijalizi

Sažetak:

Koncept adekvatnosti dijalize ne podrazumeva samo uklanjanje uremijskih simptoma, već i potpunu rehabilitaciju i stabilizaciju stanja pacijenta sa terminalnom insuficijencijom bubrega. Posledice neadekvatnog sistema monitoringa počivaju na činjenici da se provere adekvantosti dijalize u praksi ne izvode dovoljno često, a da u međuvremenu bolesnici mogu biti subdijalizirani. Ova pojava može imati mnoštvo negativnih efekata na pacijenta. Dosadašnja istraživanja usmerena su pretežno na detekciju uremijskih toksina, i to uglavnom uree i kreatinina, i njihovu eliminaciju iz organizma, obično na osnovu skeniranja otpadnog dijalizata uz pomoć neke od optičkih metoda (prevashodno pomoću UV izvora svetlosti). Za sada nema podataka o praćenju nivoa glukoze u krvi pacijenta, stepena anemije, uremije i nivoa elektrolita tokom hemodijalize, na osnovu NIR spektralne informacije otpadnog dijalizata. Praćenje većeg broja parametara koji odslikavaju stanje pacijenta dalo bi kompletniju sliku i približilo se konceptu optimalne dijalize.

Istraživanje je obuhvatilo metodu UV-VIS-NIR spektrometrije (Lambda 950, Perkin Elmer), pri čemu je merenje spektara otpadnog dijalizata bilo izvršeno na Mašinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu u okviru laboratorije NanoLab. Pored metode UV-VIS-NIR spektrometrije, korišćene su konvencionalne laboratorijske metode koje se koriste u kliničkoj praksi i koje su predstavljale referentne vrednosti za upoređivanje sa eksperimentalnim rezultatima. Softversko rešenje sistema za praćenje parametara otpadnog dijalizata podrazumevalo je implementaciju metoda mašinskog učenja, koje služi za utvrđivanje relacije između spektralnih karakteristika otpadnog dijalizata i parametara izmerenih u krvi. Akvizicija spektara i algoritmi mašinskog učenja napisani su u programskom paketu Python i Matlab®.

Izvršena je klasifikacija i regresija parametara koji definišu hiperglikemiju, anemiju i uremiju. Hiperglikemija je praćena kroz koncentraciju glukoze u krvi i tom prilikom AUC zabeležena je vrednost od 0.91 i korelacioni koeficijent od 0.93. Anemija je ogleđana kroz koncentraciju parametara eritrocita, hematokrita, hemoglobina, MCV, MCHC, MCV, nivoa gvožđa u serumu, i tom prilikom prosečna AUC vrednost bila je viša od 0.9, dok je korelacioni koeficijent regresije imao vrednost takođe višu od 0.9. Uremija se ogleđala kroz koncentraciju kreatinina, uree i mokraćne kiseline i tom prilikom prosečna AUC vrednost svih parametara bila je viša od 0.85 dok je korelacioni koeficijent imao prosečnu vrednost za sve parametre od 0.91.

Metode mašinskog učenja na mnogobrojne načine, bile su primenjene za modeliranje matematičkog modela i sistema za neinvazivnu predikciju koncentracije određenih elemenata. Metode mašinskog učenja su u mogućnosti da, zahvaljujući optičkim, hemijskim, električnim i mikrosenzornim tehnikama, znatno poboljšaju dosadašnje rezultate postignute u neinvazivnim metodama monitoringa hemodijalize.

Ključne reči: Hemodijaliza, Mašinsko učenje, Spektroskopija, Online monitoring.

Naučna oblast: Oblast tehničkih nauka, Mašinstvo

Uža naučna oblast: Biomedicinsko inženjerstvo

UDK broj: 543.42:616.61-78:004.85(043.3)

Application of machine learning and NIR spectroscopy for monitoring patients on hemodialysis

Abstract:

The concept of dialysis adequacy is focused on achieving the complete rehabilitation and stabilization of a patient's condition, and not merely the elimination of uremic symptoms. In standard clinical practice the delivered dose of hemodialysis is determined from the urea concentration in patients' blood samples collected before and after a hemodialysis treatment once a month or even less frequently. Previous research has focused mainly on the detection and elimination of uremic toxins, mainly urea and creatinine, and their elimination from the body, usually based on scanning of waste dialysate using some of the optical methods (primarily using UV light sources). There are currently no data on monitoring the patient's blood glucose levels, degree of anemia or uremia, or electrolyte levels during dialysis, based on the NIR spectral information of the waste dialysate. Monitoring several parameters that reflect the patient's condition would provide a more complete picture and approach the concept of optimal dialysis monitoring. The research was conducted using UV-VIS-NIR spectrometry (Lambda 950, Perkin Elmer). The measurements of waste dialysate spectra were performed at the Faculty of Mechanical Engineering, University of Belgrade within the NanoLab laboratory. In addition to the UV-VIS-NIR spectrometry, conventional clinical practice laboratory methods were used to obtain reference red blood analysis values. The software solution devised for monitoring waste dialysate parameters involved the implementation of machine learning methods, which serve to determine the relationship between its spectral characteristics and the parameters measured in the blood. Spectrum acquisition and machine learning algorithms are written in Python and Matlab®.

Classification and regression of parameters defining hyperglycemia, anemia and uremia were performed. Hyperglycemia was monitored through blood glucose concentration and on that occasion AUC value of 0.91 and correlation coefficient of 0.93. Anemia was reflected through the concentration of parameters of erythrocytes, hematocrit, hemoglobin, MCV, MCHC, MCV, serum iron levels, and on that occasion the average AUC value was higher than 0.9, while the correlation regression coefficient was also higher than 0.9. Uremia was reflected through the concentration of creatinine, urea and uric acid and on that occasion the average AUC value of all parameters was higher than 0.85 while the correlation coefficient had an average value for all parameters of 0.91.

NIR data contains a huge amount of information, usually of very high dimension, which lends itself to the successful implementation of machine learning methods. Machine learning is a set of methods that can automatically detect patterns in data, and then use the detected patterns to make predictions on future data relevant to the hemodialysis process.

Key words: Hemodialysis, Machine learning, Spectroscopy, Online monitoring

Scientific field: Mechanical Engineering

Scientific subfield: Biomedical Engineering

UDK number: 543.42:616.61-78:004.85(043.3)

Indeks skraćenica i oznaka

HBB – hronična bubrežna bolest

HBS – hronična bubrežna slabost

PTH – paratiroidni hormon

RBC – eng. red blood cells, crvena krvna zrnca

Hb – hemoglobin

Hct – hematokrit

HBI – hronična bubrežna insuficiencija

MRI – magnetna rezonanca

ESA – eng. erythropoiesis-stimulating agent, lekovi za stimulaciju eritropoeze

TIBC – eng. total iron binding capacity, ukupan kapacitet za vezivanje gvožđa

CRP – C reaktivni protein

EPO – eritropoetrin

ALP – alkalna fosfataza

AST – aspartat amino-transferaza

ALT – alanin aminotransferaza

CVD – eng. cardiovascular diseases, kardiovaskularne bolesti

PS – polistiren

PSF – polisulfon

PES – polietersulfon

EVAL – eng. ethylene vinyl alcohol copolymers

PAN – eng. polyacrylonitrile

NIRS – eng. near-infrared spectroscopy, bliska infracrvena spektroskopija

ASTM – Američko društvo za testiranje materijala

NIGM – eng. noninvasive glucose monitoring, neinvazivno merenje glukoze

ANN – eng. artificial neural network, veštačka neuronska mreža

LIBS – eng. laser induced breakdown spectroscopy, lasrska emisiona spektroskopija

ISE – eng. ion selective electrode, elektrode osetljive na jone

EMF – eng. electromotive force, elektromotorna sila

LED – eng. Light-emitting diode, dioda koja emituje svetlost

POC – eng. point of care, u realnom vremenu lečenja

UKM – eng. urea kinetic modelling, modelovanje kinetičkog ponašanje uree

CKM – eng. creatinine kinetic modeling, modelovanje kinetičkog ponašanja kreatinina

ph-ISFET – eng. electrode sensitive to H⁺ concentration, elektrode osetljive na H⁺ koncentraciju

KNN – eng. k-nearest neighbors algorithm, algoritam k najbližih suseda

RF – eng. random forest, algoritam slučajnih šuma

NN – eng. neural network, neuronska mreža

NIR – eng. near-infrared, bliska infracrvena svetlost

PLS – eng. partial least squares, metod najmanjih kvadrata

LM – Levenberg-Marquardt

SVM – Support vector machines

AUC – eng. the Area Under the Curve, površina ispod krive

ROC – receiver operating characteristic curve, kriva karakteristika

Spisak slika

| | |
|---|----|
| Slika 1. Pozicija bubrega u organizmu ----- | 1 |
| Slika 2. Anatomska građa bubrega ----- | 2 |
| Slika 3. Anatomska građa nefrona ----- | 3 |
| Slika 4. Koeficijent propuštanja za ureu, B2 mikroglobulin i albumin za low-flux, high-flux i glomerul respektivno ----- | 6 |
| Slika 5. Dijalizator ----- | 8 |
| Slika 6. Shematski prikaz povratne difuzije ----- | 9 |
| Slika 7. Sistem za proizvodnju i distribuciju ultračiste vode ----- | 10 |
| Slika 8. Dvokomponentni koncentrat za dijalizu ----- | 11 |
| Slika 9. Uzorak otpadnog dijalizata ----- | 47 |
| Slika 10. Uzorak otpadnog dijalizata koji se nalazi u kiveti ----- | 48 |
| Slika 11. Kvarcna kiveta optičkog puta od 1mm ----- | 48 |
| Slika 12. Prikaz okruženja programa spektrometra 950 ----- | 49 |
| Slika 13. Shema eskperimentalne instalacije za blisku infracrvenu spektroskopiju ----- | 52 |
| Slika 14. Infracrveni spektrometar Lambda 950 ----- | 52 |
| Slika 15. Problem overfitinga ----- | 56 |
| Slika 16. Kros validacija ----- | 57 |
| Slika 17. Granica razdvajanja Perceptron ----- | 58 |
| Slika 18. Nelinearno odvojive tačke ----- | 63 |
| Slika 19. RBF margina ----- | 64 |
| Slika 20. Linearna regresija ----- | 68 |
| Slika 21. Shema neuronske mreže korišćene prilikom istraživanja ----- | 70 |
| Slika 22. Podela podataka na skup za obuku, testiranje i validaciju ----- | 70 |
| Slika 23. Korelacioni koeficijent sa vrednošću od 0.98 ----- | 71 |
| Slika 24. AUC vrednost klasifikacije glukoze ----- | 76 |
| Slika 25. AUC vrednost RF klasifikacija glukoze ----- | 77 |
| Slika 26. AUC vrednost SVM klasifikacija glukoze ----- | 77 |
| Slika 27. AUC vrednost LR klasifikacija glukoze ----- | 78 |
| Slika 28. AUC vrednost KNN klasifikacija glukoze ----- | 78 |
| Slika 29. AUC vrednost NB klasifikacija glukoze ----- | 79 |
| Slika 30. Grafikon regresije između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije glukoze u krvi pacijenta tokom sesije hemodijalize ----- | 80 |

| | |
|---|-----|
| Slika 31. Grafikon performansi tokom treninga Srednja kvadratna greška (MSE) treninga prikazani su u odnosu na broj ponavljanja obuke (epoha) ----- | 80 |
| Slika 32. Raspodela greške treninga prilikom obučavanja mreže----- | 81 |
| Slika 33. Prikaz toka istraživanja ----- | 82 |
| Slika 34. AUC vrednost klasifikacije Hematokrit ----- | 83 |
| Slika 35. AUC vrednost Hematokrit, Random Forest klasifikator----- | 84 |
| Slika 36. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Hematokrit ----- | 85 |
| Slika 37. Hematokrit Regresija----- | 86 |
| Slika 38. Hematokrit Regresija Bayesian algoritam ----- | 87 |
| Slika 39. AUC vrednost klasifikacije Hemoglobin----- | 88 |
| Slika 40. AUC vrednost Hemoglobin, RF klasifikator ----- | 89 |
| Slika 41. Kriva učenja za RF klasifikator, Hemoglobin ----- | 90 |
| Slika 42. Regresija Hemoglobin ----- | 91 |
| Slika 43. Regresija Hemoglobin Bayesian algoritam ----- | 92 |
| Slika 44. AUC vrednost klasifikacije Eritrociti----- | 93 |
| Slika 45. AUC vrednost Eritrociti, RF klasiifkator----- | 94 |
| Slika 46. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Eritrociti ----- | 95 |
| Slika 47. Regresija Eritrociti ----- | 96 |
| Slika 48. Regresija Eritrciti Bayesian algoritam----- | 97 |
| Slika 49. AUC vrednost klasifikacije Fe----- | 98 |
| Slika 50. AUC vrednost Fe, RF klasifikator ----- | 99 |
| Slika 51. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Fe ----- | 100 |
| Slika 52. Regresija Fe ----- | 101 |
| Slika 53. Regresija Fe Bayesian algoritam ----- | 102 |
| Slika 54. AUC vrednost klasifikacije MCV ----- | 103 |
| Slika 55. AUC vrednost MCV, RF klasifikator----- | 104 |
| Slika 56. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, MCV ----- | 105 |
| Slika 57. Regresija MCV----- | 106 |
| Slika 58. Regresija MCV Bayesian algoritam ----- | 107 |
| Slika 59. AUC vrednost klasifikacije MCHC----- | 108 |
| Slika 60. AUC vrednost MCHC, RF klasifikator----- | 109 |
| Slika 61. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, MCHC ----- | 110 |
| Slika 62. Regresija MCHC ----- | 111 |
| Slika 63. Regresija MCHC Bayesian algoritam ----- | 112 |

| | |
|--|-----|
| Slika 64. AUC vrednost klasifikacije TIBC-a ----- | 113 |
| Slika 65. AUC vrednost TIBC, RF klasifikator ----- | 114 |
| Slika 66. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, TIBC ----- | 115 |
| Slika 67. Regresije TIBC ----- | 116 |
| Slika 68. Regresija TIBC Bayesian algoritam ----- | 117 |
| Slika 69. AUC vrednost klasifikacije CRP ----- | 118 |
| Slika 70. AUC vrednost CRP, RF klasifikator ----- | 119 |
| Slika 71. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, CRP ----- | 120 |
| Slika 72. Regresija CRP ----- | 121 |
| Slika 73. Regresija CRP-a Bayesian algoritam ----- | 122 |
| Slika 74. AUC vrednost klasifikacije Albumina ----- | 123 |
| Slika 75. AUC vrednost Albumin, KNN klasifikator ----- | 124 |
| Slika 76. Kriva učenja za Radnom Forest klasifikator, Albumin ----- | 125 |
| Slika 77. Regresija Albumin ----- | 126 |
| Slika 78. Regresija albumin Bayesian algoritam ----- | 127 |
| Slika 79. AUC vrednost klasifikacije ALP ----- | 128 |
| Slika 80. AUC vrednost ALP, RF klasifikator ----- | 129 |
| Slika 81. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, ALP ----- | 130 |
| Slika 82. Regresija ALP ----- | 131 |
| Slika 83. Regresija ALP Bayesian algoritam ----- | 132 |
| Slika 84. AUC vrednost klasifikacije Ca ----- | 133 |
| Slika 85. AUC vrednost KNN algoritma, Ca ----- | 134 |
| Slika 86. Kriva učenja za KNN model ----- | 135 |
| Slika 87. Regresija Ca ----- | 136 |
| Slika 88. AUC vrednost klasifikatora Trombociti ----- | 137 |
| Slika 89. AUC vrednost RF kalsifikator Trombociti ----- | 138 |
| Slika 90. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Trombociti ----- | 139 |
| Slika 91. Regresija Trombociti ----- | 140 |
| Slika 92. Regresija trombocita Bayesian algoritam ----- | 141 |
| Slika 93. Regresija Kreatinin ----- | 143 |
| Slika 94. Regresija kreatinin Bayesian algoritam ----- | 144 |
| Slika 95. AUC vrednost klasifikacije Urea ----- | 145 |
| Slika 96. AUC vrednost Urea, RF klasifikator ----- | 146 |
| Slika 97. Kriva učenja za Random Forest klasifikator Urea ----- | 147 |

| | |
|--|-----|
| Slika 98. Regresija Urea----- | 148 |
| Slika 99. AUC vrednost klasifikacije Mokraćna kiselina ----- | 149 |
| Slika 100. AUC vrednost Mokraćna kiselina, RF klasifikator----- | 150 |
| Slika 101. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Mokraćna kiselina ----- | 151 |
| Slika 102. Regresija Mokraćna kiselina ----- | 152 |
| Slika 103. Regresija mokraćna kiselina Bayesian algoritam----- | 153 |
| Slika 104. AUC vrednost klasifikacije Na----- | 154 |
| Slika 105. AUC vrednost Na, RF klasifikator ----- | 155 |
| Slika 106. Regresija Na ----- | 156 |
| Slika 107. Regresija natrijuma Bayesian algoritam ----- | 157 |
| Slika 108. AUC vrednost klasifikacije K ----- | 158 |
| Slika 109. AUC vrednost K, RF klasifikator----- | 159 |
| Slika 110. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, K ----- | 160 |
| Slika 111. Regresija Kalijuma----- | 161 |
| Slika 112. AUC vrednost klasifikacije Mg----- | 162 |
| Slika 113. AUC vrednost RF klasifikatora Mg ----- | 163 |
| Slika 114. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Mg ----- | 164 |
| Slika 115. Regresija Mg----- | 165 |
| Slika 116. AUC vrednost klasifikacije Bikarbonati ----- | 166 |
| Slika 117. AUC vrednost SVC klasifikator Bikarbonata----- | 167 |
| Slika 118. Kriva učenja za SVC klasifikator Bikarbonati----- | 168 |
| Slika 119. Regresija Bikarbonati----- | 169 |
| Slika 120. Regresija bikarbonati Bayesian algoritam ----- | 170 |
| Slika 121. Thomas Graham ----- | 225 |
| Slika 122. John Abel----- | 226 |
| Slika 123. Kofova mašina ----- | 227 |
| Slika 124. Skribnerov Šant. od silastike sa umecima od teflona koji osiguavaju sigurno spajanje (Šant n.d.) ----- | 227 |
| Slika 125. Klajd Šilds, prvi pacijent sa AV šantom ----- | 228 |
| Slika 126. James E. Cimino, Kenneth Charles Appell i Michael Brescia ----- | 228 |
| Slika 127. Sir William Hersche ----- | 230 |
| Slika 128. Transmitansa je odnos između intenziteta propuštenog i upadnog zraka svetlosti ----- | 232 |
| Slika 129. Model dvoatomnog oscilatora----- | 233 |
| Slika 130. Ber-lamberov zakon ----- | 235 |

| | |
|-------------------------------|-----|
| Slika 131. ROC kriva | 239 |
| Slika 132. ROC kriva, AUC=1 | 243 |
| Slika 133. ROC kriva, AUC=0.7 | 243 |
| Slika 134. ROC kriva, AUC=0.5 | 244 |

Spisak tabela

| | |
|---|-----|
| Tabela 1: Molekulska težina molekula ----- | 6 |
| Tabela 2: Koncentracija supstanci u finalnom dijaliznom rastvoru ----- | 12 |
| Tabela 3: Broj spektara klasifikatora ----- | 74 |
| Tabela 4: Broj spektara korišćen u regresiji ----- | 75 |
| Tabela 5: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest Klasifikator, Hematokrit ----- | 84 |
| Tabela 6: Klasifikacioni izveštaj za RF klasifikator, Hemoglobin ----- | 89 |
| Tabela 7: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Eritrociti ----- | 94 |
| Tabela 8: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Fe ----- | 99 |
| Tabela 9: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, MCV ----- | 104 |
| Tabela 10: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, MCHC ----- | 109 |
| Tabela 11: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, TIBC ----- | 114 |
| Tabela 12: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, CRP ----- | 119 |
| Tabela 13: Klasifikacioni izveštaj za KNN klasifikator, Albumin ----- | 124 |
| Tabela 14: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, ALP ----- | 129 |
| Tabela 15: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Ca ----- | 134 |
| Tabela 16: Klasifikacioni izveštaj za Radnom Forest klasifikator, Trombociti ----- | 138 |
| Tabela 17: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Urea ----- | 146 |
| Tabela 18: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Mokraćna kiselina ----- | 150 |
| Tabela 19: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest Klasifikator, Na ----- | 155 |
| Tabela 20: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, K ----- | 159 |
| Tabela 21: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Mg ----- | 163 |
| Tabela 22: Klasifikacioni izveštaj za SVC klasifikator, Bikarbonati ----- | 167 |
| Tabela 23. Rezultati klasifikacije i regresije ----- | 191 |

Sadržaj

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | UVOD | 1 |
| 1.1 | Anatomska građa i funkcije bubrega | 1 |
| 1.2 | Hronična bolest bubrega | 4 |
| 1.3 | Hemodijaliza | 5 |
| 1.4 | Hemodijafiltracija | 7 |
| 1.5 | Membrane za hemodijalizu | 8 |
| 1.6 | Tečnosti za hemodijalizu | 9 |
| 1.6.1 | Voda za dijalizu | 10 |
| 1.6.2 | Koncentrovani rastvori za hemodijalizu | 11 |
| 1.7 | Praćenje bolesnika na hemodijalizi | 13 |
| 1.7.1 | Značaj određivanja nivoa glikemije kod pacijenata na hemodijalizi | 13 |
| 1.7.2 | Značaj anemije kod pacijenata na hemodijalizi | 14 |
| 1.7.3 | Značaj nivoa trombocita kod pacijenata na hemodijalizi | 19 |
| 1.7.4 | Značaj inflamacije kod pacijenata na hemodijalizi – uloga CRP-a | 19 |
| 1.7.5 | Značaj određivanja nivoa albumina kod pacijenata na hemodijalizi | 20 |
| 1.7.6 | Značaj parametara koštanog metabolizma kod bolesnika na hemodijalizi (kalcijum, fosfor, ALP) | 21 |
| 1.7.7 | Azotne materije kao parametri efikasnosti hemodijalize (urea, kreatinin, mokraćna kiselina) | 23 |
| 1.7.8 | Značaj nivoa elektrolita kod bolesnika na hemodijalizi (natrijum, kalijum, magnezijum, bikarbonat) | 25 |
| 2 | UOČAVANJE PROBLEMA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 27 |
| 2.1 | Pregled i analiza postojećih tehnika za on-line praćenje parametara dijalize | 28 |
| 2.1.1 | Potreba nadgledanja elektrolita tokom dijalize | 28 |
| 2.1.2 | Uređaji za monitoring uree | 29 |
| 2.1.3 | Online monitoring uklanjanja uree | 29 |
| 2.1.4 | Monitoring uree u otpadnom dijalizatu | 29 |
| 2.1.5 | Optički monitoring dijalizne doze | 30 |
| 2.1.6 | Osnova monitoringa optičkog monitoringa dijalize | 30 |
| 2.2 | Dijalizna doza, monitoring optičkim metodama | 31 |
| 2.2.1 | UV spektroskopija | 31 |
| 2.2.2 | UV absorbansa uremijskih rastvora | 32 |
| 2.2.3 | Izbor talasnih dužina za monitoring hemodijalize | 32 |
| 2.2.4 | Bliska infracrvena Spektroskopija | 32 |
| 2.2.5 | Prednosti i mane UV i NIR spektroskopije za monitoring hemodijalize | 33 |
| 2.2.6 | Monitoring mokraćne kiseline tokom hemodijalize | 33 |
| 2.2.7 | Monitoring uremijskih toksina izvan uree | 34 |
| 2.2.8 | Fluorescentni foto-indukovani senzori | 34 |
| 2.2.9 | Laserska spektroskopija | 34 |
| 2.2.10 | Monitoring dijalize jona | 35 |
| 2.2.11 | Monitoring uklanjanja natrijuma | 35 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.2.12 | Monitoring Vaskularnog pristupa | 36 |
| 2.2.13 | Online monitoring hemoglobina | 36 |
| 2.2.14 | Sistem za kontrolu kvaliteta hemodijalize | 36 |
| 2.3 | Uočavanje problema sadašnjih metoda monitorniga | 37 |
| 2.4 | Infracrvena spektroskopija i neinvazivno detektovanje glukoze | 39 |
| 2.4.1 | Predviđanje hiperglikemije uz pomoć metoda mašinskog učenja | 40 |
| 2.5 | Infracrvena spektroskopija i neinvazivno detektovanje anemije | 41 |
| 2.6 | Infracrvena spektroskopija i neinvazivno detektovanje uremije | 42 |
| 2.7 | Značaj monitoringa ostalih analita uz pomoć NIR spektroskopije | 43 |
| 2.8 | Prednosti NIR spektroskopije i mašinskog učenja za monitoring stanja pacijenta na hemodijalizi | 43 |
| 3 | MATERIJAL | 45 |
| 3.1 | Procedura uzimanja uzoraka dijalizata | 46 |
| 3.2 | Snimanje uzoraka dijalizata | 47 |
| 4 | METODE | 50 |
| 4.1 | Bliska infracrvena spektroskopija | 51 |
| 4.1.1 | Instrumentacija i priprema uzorka | 52 |
| 4.1.2 | Teorija hemometrijske obrade podataka | 53 |
| 4.1.3 | Preprocesiranje podataka | 53 |
| 4.2 | Metode učenja | 54 |
| 4.2.1 | Validacija mašinskog učenja | 55 |
| 4.2.2 | Generalizacija modela | 55 |
| 4.2.3 | Trening, Validacija i Testiranje modela | 56 |
| 4.2.4 | Kros Validacija | 57 |
| 4.2.5 | Granica razdvajanja | 58 |
| 4.2.6 | Predviđanje ishoda razdvajanjem podataka u Stablu Odlučivanja | 58 |
| 4.2.7 | Naive Bayes | 59 |
| 4.2.8 | KNN algoritmi | 60 |
| 4.2.9 | SVM algoritam | 61 |
| 4.3 | ROC kriva za procenu medicinskih dijagnostičkih testova | 65 |
| 4.3.1 | Mere kvaliteta i tehnike evaluacije klasifikacije | 65 |
| 4.4 | Regresija | 67 |
| 4.5 | Klasifikacija | 68 |
| 4.6 | Parametri mašinskog učenja | 70 |
| 4.6.1 | Koeficijent korelacije | 71 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5 | REZULTATI | 72 |
| 5.1 | Rezultati predikcije hiperglikemije pacijenata na hemodijalizi | 76 |
| 5.1.1 | Parametri klasifikacije glukoze | 76 |
| 5.1.2 | Parametri korelacije glukoze | 79 |
| 5.2 | Rezultati predikcije anemije pacijenata na hemodijalizi | 82 |
| 5.2.1 | Parametri klasifikacije Hematokrita | 83 |
| 5.2.2 | Parametri regresije hematokrita | 86 |
| 5.2.3 | Parametri klasifikacije hemoglobina | 88 |
| 5.2.4 | Parametri regresije hemoglobina | 91 |
| 5.2.5 | Parametri klasifikatora eritrocita | 93 |
| 5.2.6 | Parametri regresije eritrocita | 96 |
| 5.2.7 | Parametri klasifikacije gvožđa | 98 |
| 5.2.8 | Parametri regresije gvožđa | 101 |
| 5.2.9 | Parametri klasifikacije MCV-a | 103 |
| 5.2.10 | Parametri regresije MCV-a | 106 |
| 5.2.11 | Parametri klasifikatora MCHC-a | 108 |
| 5.2.12 | Parametri regresije MCHC-a | 111 |
| 5.2.13 | Parametri klasifikatora TIBC-a | 113 |
| 5.2.14 | Parametri regresije TIBC-a | 116 |
| 5.3 | Rezultati predikcije inflamacije kod pacijenata na hemodijalizi | 118 |
| 5.3.1 | Parametri klasifikatora CRP-a | 118 |
| 5.3.2 | Parametri regresije CRP-a | 121 |
| 5.4 | Rezultati predikcije albumina kod pacijenata na hemodijalizi | 123 |
| 5.4.1 | Parametri klasifikatora albumina | 123 |
| 5.4.2 | Parametri regresije albumina | 126 |
| 5.5 | Rezultati predikcije koštanog metabolizma kod pacijenata na hemodijalizi | 128 |
| 5.5.1 | Parametri klasifikatora ALP-a | 128 |
| 5.5.2 | Parametri regresije ALP-a | 131 |
| 5.5.3 | Parametri klasifikatora kalcijuma | 133 |
| 5.5.4 | Parametri regresije kalcijuma | 136 |
| 5.6 | Rezultati predikcije Trombocita kod pacijenata na hemodijalizi | 137 |
| 5.6.1 | Parametri klasifikatora trombocita | 137 |
| 5.6.2 | Parametri regresije trombocita | 140 |
| 5.7 | Rezultati predikcije azotemije pacijenata na hemodijalizi | 142 |
| 5.7.1 | Parametri regresije kreatinina | 142 |
| 5.7.2 | Parametri klasifikatora uree | 145 |
| 5.7.3 | Parametri regresije urea | 148 |
| 5.7.4 | Parametri klasifikatora mokraćne kiseline | 149 |
| 5.7.5 | Parametri regresije mokraćna kiselina | 152 |
| 5.8 | Rezultati predikcije elektrolita pacijenata na hemodijalizi | 154 |
| 5.8.1 | Parametri klasifikatora natrijuma | 154 |
| 5.8.2 | Parametri regresije natrijuma | 156 |

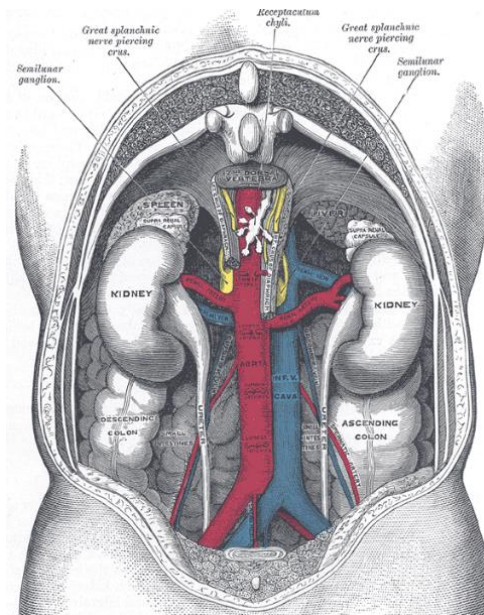
| | | |
|------------|--|------------|
| 5.8.3 | Parametri klasifikatora kalijuma | 158 |
| 5.8.4 | Parametri regresije kalijuma | 161 |
| 5.8.5 | Parametri klasifikatora magnezijuma | 162 |
| 5.8.6 | Parametri regresije magnezijuma | 165 |
| 5.8.7 | Parametri klasifikatora bikarbonati | 166 |
| 5.8.8 | Parametri regresije bikarbonati | 169 |
| 6 | ANALIZA I DISKUSIJA REZULTATA ISTRAŽIVANJA | 171 |
| 6.1 | Hiperglikemija - diskusija dobijenih rezultata | 172 |
| 6.2 | Anemija - diskusija dobijenih rezultata | 174 |
| 6.2.1 | Diskusija rezultata korelacije i regresije hemoglobin | 175 |
| 6.2.2 | Diskusija rezultata korelacije i regresije eritrociti | 175 |
| 6.2.3 | Diskusija rezultata korelacije i regresije hematokrita | 176 |
| 6.2.4 | Diskusija rezultata korelacije i regresije MCHC | 177 |
| 6.2.5 | Diskusija rezultata korelacije i regresije MCV | 177 |
| 6.2.6 | Diskusija rezultata korelacije i regresije gvožđa | 178 |
| 6.2.7 | Diskusija rezultata korelacije i regresije TIBC-a | 178 |
| 6.2.8 | Diskusija rezultata korelacije i regresije trombocita | 179 |
| 6.3 | Inflamacija - diskusija dobijenih rezultata | 180 |
| 6.3.1 | Diskusija rezultata korelacije i regresije CRP-a | 180 |
| 6.4 | Albumin-diskusija dobijenih rezultata | 180 |
| 6.4.1 | Diskusija rezultata korelacije i regresije albumina | 180 |
| 6.5 | Azotemija - diskusija dobijenih rezultata | 181 |
| 6.5.1 | Diskusija rezultata korelacije i regresije kreatinina | 181 |
| 6.5.2 | Diskusija rezultata korelacije i regresije uree | 182 |
| 6.5.3 | Diskusija rezultata korelacije i regresije mokraćne kiseline | 182 |
| 6.6 | Elektroliti diskusija dobijenih rezultata | 184 |
| 6.6.1 | Diskusija rezultata korelacije i regresije natrijuma | 184 |
| 6.6.2 | Diskusija rezultata korelacije i regresije kalijuma | 185 |
| 6.6.3 | Diskusija rezultata korelacije i regresije kalcijum | 187 |
| 6.6.4 | Diskusija rezultata korelacije i regresije magnezijuma | 188 |
| 6.6.5 | Diskusija rezultata korelacije i regresije bikarbonata | 189 |
| 7 | ZAKLJUČAK | 192 |
| 8 | LITERATURA | 196 |
| 9 | PRILOG | 224 |
| 9.1 | Istorija hemodijalize | 225 |
| 9.2 | NIR spektroskopija | 230 |
| 9.2.1 | Otkriće Bliske infracrvene spektroskopije | 230 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 9.2.2 | Osnove NIR spektroskopije | 232 |
| 9.3 | Voda i Bliska infracrvena spektroskopija | 236 |
| 9.4 | Machine learning Algoritmi | 237 |
| 9.4.1 | Perceptron | 238 |
| 9.4.2 | ROC kriva | 238 |
| 9.4.3 | Precision-Recall | 241 |
| 9.4.4 | Površina ispod ROC krive | 241 |

1 Uvod

1.1 Anatomska građa i funkcije bubrega

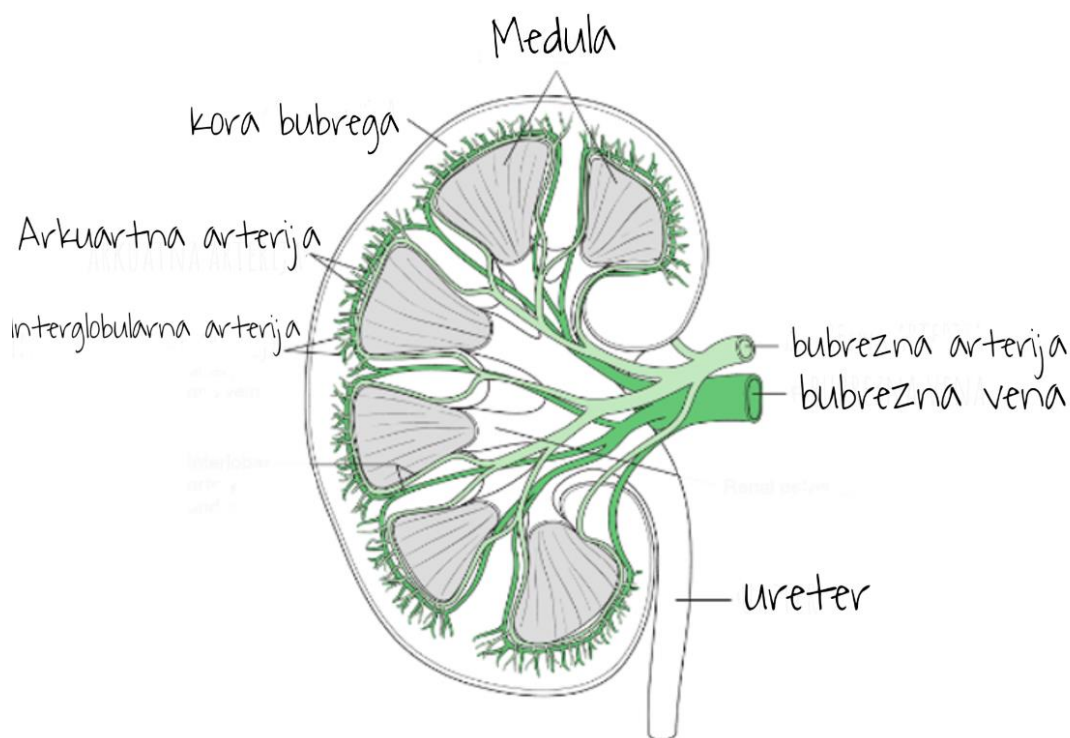
Bubrezi su parni organi oblika zrna pasulja, smešteni retoperitonealno u abdominalnoj duplji. Unutrašnja ivica desnog bubrega stoji u odnosu sa donjom šupljom venom, dok je unutrašnja ivica levog bubrega u odnosu sa abdominalnom aortom (Slika 1) (Stephens 2018).



Slika 1. Pozicija bubrega u organizmu (Pozicija bubrega u organizmu n.d.)

Prosečna masa bubrega kreće se od 125 g do 170 g kod muškaraca i od 115 do 155 g kod žena (Danziger et al. 2011).

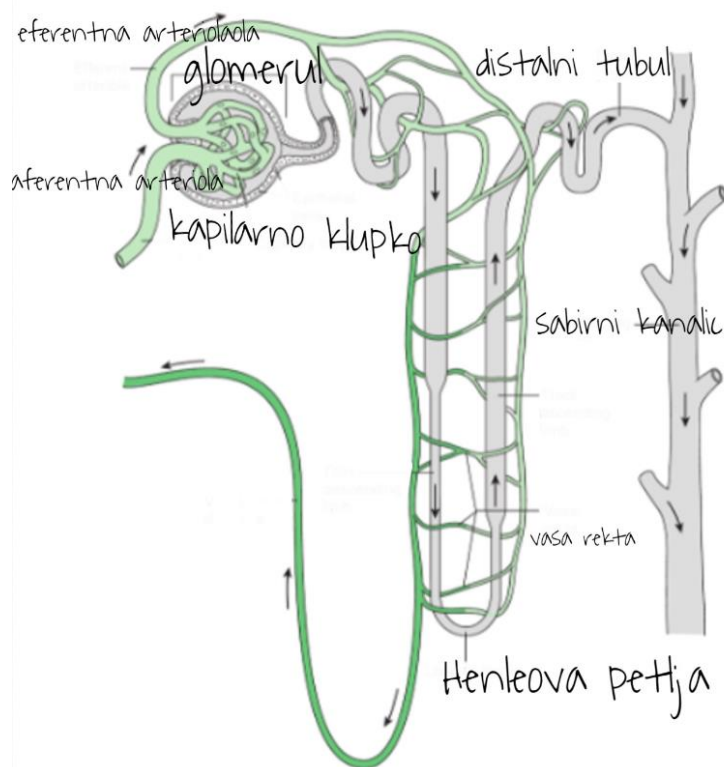
Bubrezi su obavijeni vezivnom kapsulom oko koje se nalazi masno tkivo. U konkavitetu medijalnog dela organa nalazi se hilus kroz koji u bubrež ulaze bubrežna arterija (lat. *a. renalis*) i nervi (lat. *nn. renales*), a izlaze bubrežna vena (lat. *v. renalis*) i ureter (Slika 2) (Danziger et al. 2011).



Slika 2. Anatomska građa bubrega (Danziger et al. 2011)

Na sagitalnom preseku bubrega razlikuju se granulirani spoljašnji sloj, kora (lat. *cortex renalis*) i tamni unutrašnji sloj, srž (lat. *medulla renalis*) bubrega (Slika 2). Medula je organizovana u vidu 8 do 18 konusnih bubrežnih piramida (Malpigijevih piramida) čija je baza okrenuta ka korteksu, a vrh prema hilusu (bubrežna čašica) (Danziger et al. 2011). Bubrežni je spolja okružen masnim tkivom.

Osnovna strukturna i funkcionalna jedinica građe bubrega je nefron (lat. *nephron*) (Slika 3). Svaki bubrežni sadrži u proseku od 800,000 do 1,200,000 nefrona koji funkcionišu kao nezavisne jedinice. Nefron se sastoji od Malpigijevog telašca i sistema tubula. Malpigijevo telašce čini klupko arterijskih kapilara - glomerul (lat. *glomerulus*) koji je obavijen Boumanovom kapsulom (Slika 3). Na nivou glomerula se odvija filtracija plazme, dok se na nivou tubula iz primarnog ultrafiltrata selektivno reapsorbuju voda, joni, glukoza, aminokiseline, peptidi, vitamini i druge supstance, i sekretuju kreatinin i joni. Čelije bubrežnih tubula imaju i ulogu u imunološkim procesima i stvaranju faktora rasta (Vlatković et al. 2006).



Slika 3. Anatomska građa nefrona (Danziger et al. 2011)

Iako bubrezi zajedno zauzimaju mali deo ukupne zapremine ljudskog tela, oni su veoma bogato vaskularizovani. U stanju mirovanja njih perfunduje čak 25% krvi koja izlazi iz srca pri svakoj kontrakciji. Arterijska krv stiže u bubrež renalnom arterijom, koja se postepeno grana do nivoa arterijskih kapilara koji čine glomerul (Hall et al. 2020).

U glomerulu se aferentne arteriole prazne u eferentne arteriole, što ovaj sistem čini jedinstvenim jer se uobičajeno arterijski sudovi na nivou kapilarne mreže nastavljaju na venske (Danziger et al. 2011). Po izlasku iz glomerula, eferentne arteriole se ponovo granaju u sekundarnu mrežu arterijskih kapilara koja obezbeđuje kiseonik i hranljive materije tubulima i bubrežnom parenhimu i pruža strukturu za tubulsku reapsorpciju oko 180 litara glomerulskog filtrata koji se formira tokom svakog dana. Ovakva organizacija vaskularizacije omogućava održavanje stabilnog filtracionog pritiska u glomerulu uprkos promenama krvnog pritiska u organizmu.

Bubrezi obavljaju tri esencijalne funkcije. Oni služe kao filteri, koji uklanjaju nepotrebne metaboličke produkte i toksine iz krvi preko urina. Zatim, oni regulišu volumen tečnosti u organizmu, nivo elektrolita i acidno-baznu ravnotežu. Konačno, bubrezi sekretuju ili aktiviraju hormone koji su vezani za procese eritropoeze, metabolizam kalcijuma i fosfora i regulaciju krvnog pritiska i protoka krvi (Danziger et al. 2011).

1.2 Hronična bolest bubrega

Procenjuje se da će do 2030. godine čak 5 miliona ljudi u svetu imati potrebu za zamenom bubrežne funkcije, što predstavlja značajan teret za zdravstvene sisteme širom sveta (Hill et al. 2016; Liyanage et al. 2015).

Ukupna prevalencija hronične bubrežne bolesti (HBB) u odrasloj populaciji SAD-a tokom 2015-2018. godine iznosila je 14,9%. Iako je ovaj procenat gotovo identičan prevalenciji HBB registrovanoj tokom 2003-2006. godine, može se smatrati da je došlo do izvesnog poboljšanja. Stanovništvo SAD-a ostarilo je tokom ovog vremenskog perioda, tako da stabilna stopa predstavlja izvestan napredak u ovoj oblasti. Prevalenca HBB kod osoba mlađih od 65 godina povećala se sa 8,7% na 9,0% , dok je kod starijih osoba došlo do primetnog pada sa 45,7% na 38,6%. Prevalencija HBB opala je i u okviru ključnih rizičnih grupa, uključujući one sa dijabetesom i hipertenzijom, što ukazuje na to da se praćenje i lečenje ovih stanja poboljšalo tokom tog perioda. Nažalost, prevalencije hipertenzije i dijabetesa su se povećale tokom istog vremenskog perioda. Ova zapažanja imaju važne implikacije na javno zdravlje. Iako se čini da je postignut određeni napredak u prevenciji HBB kod osoba sa dijabetesom i hipertenzijom, prevalencija ostaje i preko 30% za obe grupe, što sugerise da postoji prostor za dalje poboljšanje.

U kasnijim stadijumima, HBB prelazi u hroničnu bubrežnu slabost (HBS). U skladu sa kompleksnošću funkcije bubrega, kliničke manifestacije HBS imaju široku lepezu ispoljavanja. Na kardiovaskularnom sistemu se javljaju porast arterijskog pritiska, aritmija, smanjenje kontraktilne sposobnosti miokarda, uremijski perikarditis, vaskularne kalcifikacije. U terminalnoj bubrežnoj slabosti se mogu javiti uremijska pluća i edem pluća. Karakteristični elektrolitni i metabolički poremećaji su acidoza, hiperkalijemija, hiperkalcijemija, hiperfosfatemija, hiponatrijemija i povećana razgradnja proteina. Neurološki simptomi se manifestuju u vidu mišićne iritabilnosti, tremora i grčeva, halucinacije, konfuzije i slabosti, hiporefleksije, parestezije i moždanog edema. Hematološki poremećaji se ogledaju u anemiji, poremećajima koagulacije i imuniteta. Gastrointestinalni problemi se manifestuju kroz pojavu mučnine, anoreksije, uremijskog gastritisa, povraćanja i povećanog rizika krvarenja iz sistema za varenje. Endokrini poremećaji se ogledaju u nedostatku vitamina D, porastu koncentracije paratireoidnog hormona (PTH) i poremećaja u stvaranju polnih hormona.

Za održanje života bolesnika u krajnjem stadijumu bubrežne slabosti neophodno je primeniti neku od metoda zamene bubrežne funkcije – hemodijalizu, peritoneumsku dijalizu ili transplantaciju.

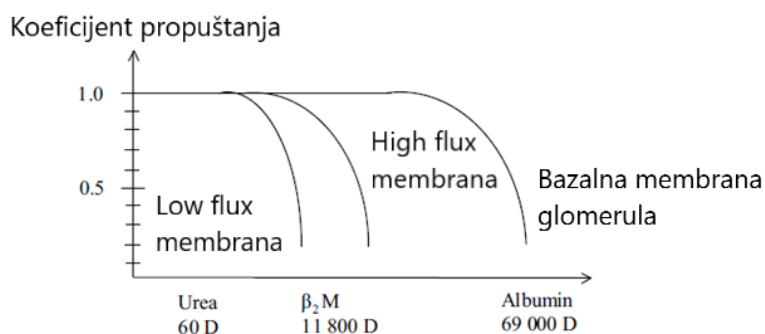
1.3 Hemodijaliza

Hemodijaliza (HD) je metoda ekstrakorporalnog prečišćavanja krvi koja se zasniva na principima difuzije i ultrafiltracije ili konvekcije i adsorpcije materija i tečnosti preko polupropustljive membrane (Hrvacevic 2009).

Usled razlike u koncentracijama supstanci u krvi i dijaliznoj tečnosti dolazi do difuzije kroz polupropustljivu dijaliznu membranu u smeru niže koncentracije. Proces difuzije je najintenzivniji na samom početku tretmana dijalize, kada je koncentracijski gradijent najveći (Uhlin 2006). Ultrafiltracija je proces uklanjanja viška tečnosti iz krvi u dijaliznu tečnost. Obim ultrafiltracije zavisi od transmembranskog pritiska, tj. razlike između pritisaka krvi sa jedne strane dijalizne membrane i dijalizne tečnosti sa druge strane, kao i permeabilnosti same membrane za vodu. Transmembranski pritisak se određuje individualno za svaki dijalizni tretman u zavisnosti od željene stope ultrafiltracije. Propustljivost dijalizne membrane određuje debljina membrane i veličina pora na njoj, a izražava se koeficijentom ultrafiltracije (Hrvacevic 2009).

Osnovni fizički principi hemodijalize su konvekcija i difuzija između krvi i dijalizata kroz polupropusnu membranu (dijalizator). Difuzivni transport rastvorene supstance olakšava prolazak komponenata tečnosti kroz membranu dijalizatora. Difuzni transport je uglavnom odgovoran za uklanjanje malih rastvorenih supstanci i zavisi od brzine protoka dijalizata (Leypoldt 2000). Konvekcijom se voda i natrijum uklanjaju hidrauličkim i osmotskim razlikama pritiska preko membrane. Prisustvo nedifuzibilnih proteina na krvnoj strani membrane uzrokuje neravnotežu naelektrisanja preko membrane i stoga Gibbs–Donnan-ov efekat treba uzeti u obzir tokom transporta rastvorenih supstanci difuzijom ili konvekcijom (Locatelli et al. 2015; Stiller et al. 1986). Dijalizator u hemodijaliznoj mašini omogućava rastvorima da se difunduju između krvi i dijalizata tako da se tokom lečenja teži da se krvna slika pacijenta ponovo vrati na normalne vrednosti. U kombinaciji sa karakteristikama dijalizatorske membrane, difuzni fluks je definisan gradijentom koncentracije između krvi i dijalizata. Dakle, difuzivna supstanca (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} i bikarbonati) ima glavnu ulogu u difuzionom toku (Sharma et al. 2016).

Nisko-propusni dijalizatori (eng. *low flux*) ne mogu ukloniti molekule težine veće od 10 000 Da, dok visoko propustljive membrane (eng. *high flux*) (Slika 4) omogućavaju prolaz molekula težine do 30 000 Da (Uhlin 2006). Najsavremenije membrane sa odloženim zadržavanjem molekula velike mase, tzv. *medium cut-off* membrane, omogućavaju uklanjanje molekula težine do 45 000 Da bez ugrožavajućeg gubitka albumina (Boschetti-de-Fierro et al. 2015).



Slika 4. Koficijent propuštanja za ureu, B2 mikroglobulin i albumin za low-flux, high-flux i glomerul respektivno (Uhlin 2006)

Molekuli koji zbog svoje veličine ne mogu da se uklone procesom dijalize vremenom se nagomilavaju u organizmu bolesnika, što može dovesti do dugotrajnih komplikacija. Tabela 1 pokazuje molekulsku težinu nekih od najbitnijih molekula u procesu dijalize (Uhlin 2006).

Tabela 1: Molekulsku težinu molekula (Uhlin 2006)

| Supstanca | Molekulsku težina u Daltonima (Da) |
|-------------------------|------------------------------------|
| Albumin | 69000 |
| β_2 mikroglobulin | 11800 |
| Mokraćna kiselina | 168 |
| Kreatinin | 113 |
| Fosfat | 96 |
| Urea | 60 |
| Kalcijum | 40 |
| Kalijum | 39 |
| Natrijum | 23 |
| Bikarbonati | 61 |
| Voda | 18 |

Pravci razvoja hemodijalize danas su usmereni ka:

- boljoj proceni adekvatnosti dijalize pomoću biosenzora koji skeniraju krv pacijenta ili dijalizat
- unapređenju biokompatibilnosti membrane za dijalizu, koja će moći da oponaša funkciju endotelnih ćelija krvnih sudova
- poboljšanju postupka pročišćavanja krvi uz bolju difuziju i konvekciju
- bezbolnom automatskom priključivanju bolesnika preko vaskularnih pristupa.

U ispunjavanje ovih ciljeva ulaže se veliki trud (Akizawa et al. 1996; Humes et al. 2006; Stašević et al. 2007).

1.4 Hemodijafiltracija

Iako je termin „hemodijafiltracija“ prvi put zabeležen u literaturi 1975. godine, sama metoda je predstavljena 1978. godine. On-line hemodijafiltracija je prvi put izvedena 1985. godine ali je postala široko dostupna tek sredinom 1990-ih (Locatelli et al. 2002). Za sprovođenje ove metode moraju se ispoštovati posebni tehnički uslovi.

Hemodijafiltracija kombinuje procese difuzije, koja je osnovni proces kod hemodijalize, i konvekcije, koja je proces kod hemofiltracije, te samim tim omogućuje uklanjanje lepeze uremijskih toksina različite molekulske mase (Hrvacevic 2009). Difuzija ostaje dominantan princip uklanjanja molekula male mase u hemodijafiltraciji kao i u hemodijalizi, ali je obim konvektivnog transporta u proceduri hemodijafiltracije znatno veći nego u hemodijalizi. Učešće adsorpcije u ukupnom uklanjanju uremijskih toksina se još uvek proučava.

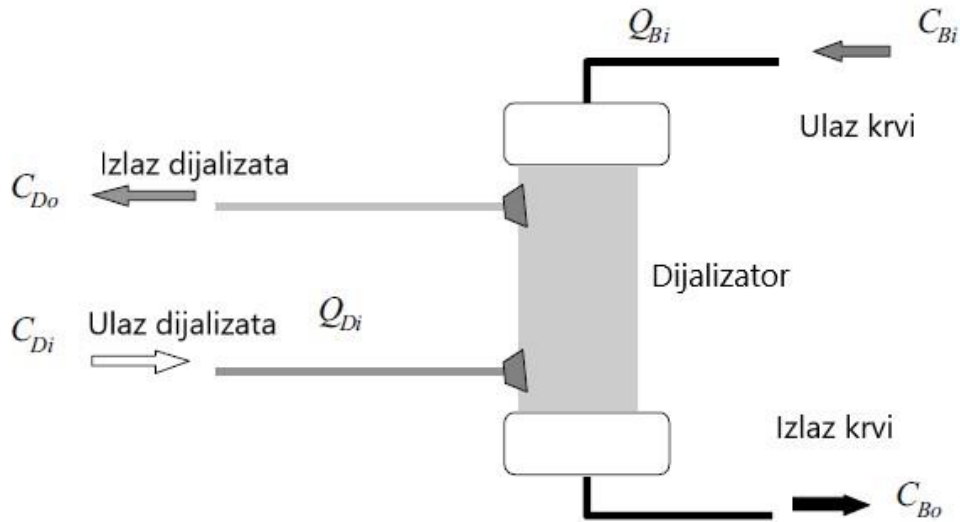
Efikasnost procesa hemodijafiltracije zavisi od brzine protoka krvi, brzine protoka tečnosti za dijalizu, membrana za dijalizu, volumena ultrafiltracije i dužine trajanja hemodijafiltracije (Hrvacevic 2009).

Upotreba hemodijafiltracije je pre svega ograničena cenom takvog tretmana i ona se prvenstveno primenjuje kod pacijenata kod kojih se standardnom hemodijalizom ne mogu postići odgovarajući rezultati, nestabilnih pacijenata koji su skloni hipotenziji i pacijenata koji su skloni anemiji (Devčić et al. 2010).

U praksi važi pravilo da je za postizanje odgovarajućeg difuzionog transporta neophodno da protok dijalizata bude dvostruko veći od protoka krvi. Prilikom procesa hemodijafiltracije od krucijalne je važnosti obezbediti veliku brzinu proticanja dijalizne tečnosti, jer jedan deo iste odlazi za fabrikovanje supstitucione tečnosti. Po preporuci prilikom procesa on-line hemodijafiltracije brzina protoka tečnosti za dijalizu bi trebala da iznosi 800 ml/min (Ahrenholz et al. 1997).

1.5 Membrane za hemodijalizu

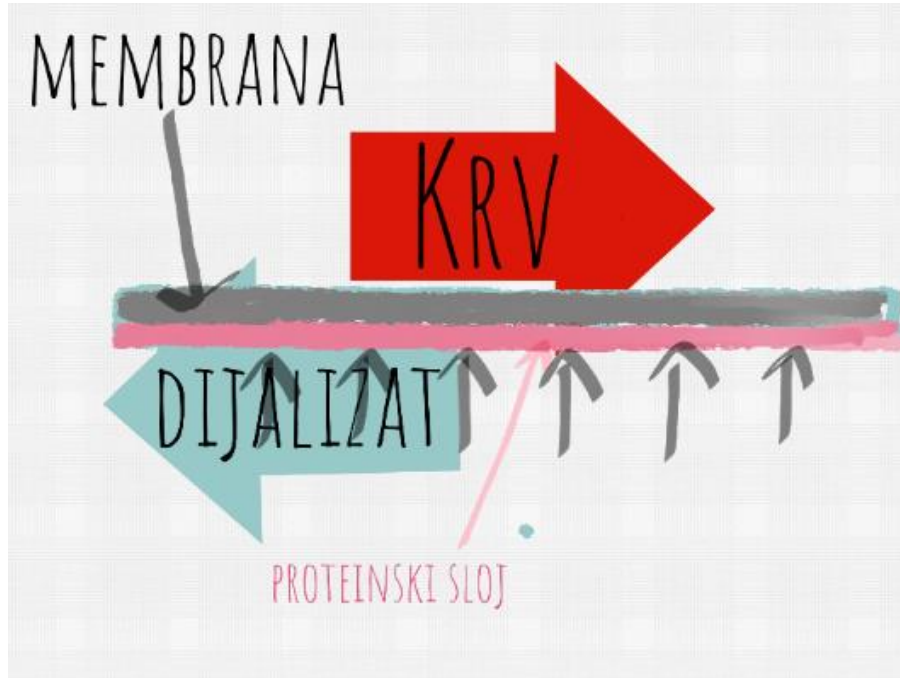
U ranim 1970-im najvažnije svojstvo dijalizne membrane bila je njena difuziona moć. Međutim, u 1980-im pažnja se usmerava na druge osobine, kao što su adsorpciona moć, biokompatibilnost, mogućnost prolaska većih molekula, veličina konvektivnog transporta. Vremenom je uočeno da visokopropustljive biokompatibilne membrane i procesi koji koriste ultračisti dijalizat produžuju životni vek pacijenata (Koda et al. 2001). Slika 5 je shematski prikaz dijalizatora.



Slika 5. Dijalizator (Uhlen 2006)

1.6 Tečnosti za hemodijalizu

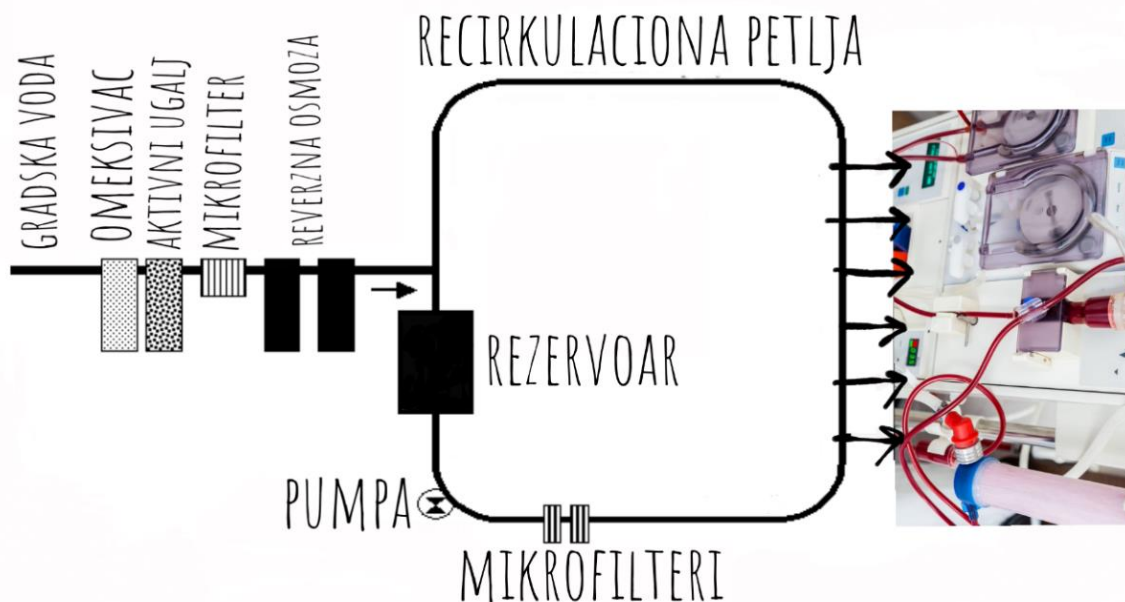
Fluid koji ulazi u dijalizator predstavlja kombinaciju elektrolitskog rastvora i vode za dijalizu i naziva se dijalizni rastvor. Fluid koji napušta dijalizator je kombinacija dijaliznog rastvora i molekula koji su odstranjeni tokom procesa dijalize i predstavlja otpadni dijalizat (Slika 6).



Slika 6. Shematski prikaz povratne difuzije

1.6.1 Voda za dijalizu

Dijalizni rastvor nastaje mešanjem dijaliznog koncentrata i vode. Koncentrat za dijalizu se proizvodi komercijalno pod strogo kontrolisanim uslovima i ima tačno određen sastav. Kao izvor vode za dijalizu koristi se voda iz vodovoda, koja nakon posebne prerade odlazi u sistem za dijalizu.



Slika 7. Sistem za proizvodnju i distribuciju ultračiste vode (Hrvacevic 2009)

Hemijske i mikrobiološke karakteristike vode za dijalizu moraju odgovarati strogim standardima, jer se visokom čistoćom vode smanjuje verovatnoća kontaminacije tečnosti za dijalizu i fatalnih posledica po pacijenta (Canaud et al. 2000). Voda za dijalizu uzima se iz vodovodne mreže a zatim se uvodi u niz komponenti koji služe za njeno prečišćavanje i koje čine: sistemi za omekšavanje vode, sedimentacioni filteri, anjonski-katjonski dejonizatori. Na kraju se ovako prečišćena voda podvrgava sistemu reverzne osmoze (Kasperek et al. 2015). Sistem za proizvodnju i distribuciju ultračiste vode prikazuje Slika 7.

Reverzna osmoza predstavlja jedan od najsavršenijih postupaka prečišćavanja vode kojim se odstranjuju najsitnije čestice neorganiskih materija, soli i nečistoća iz vode. Osmotske membrane koje se koriste u ovom procesu imaju otvore veoma malog dijametra da bi kroz njih mogli proći samo molekuli vode, dok nečistoće koje se nalaze u vodi ostaju na membrani i odbacuju se sa nje preko odvoda, kroz koji se izbacuje tehnička otpadna voda.

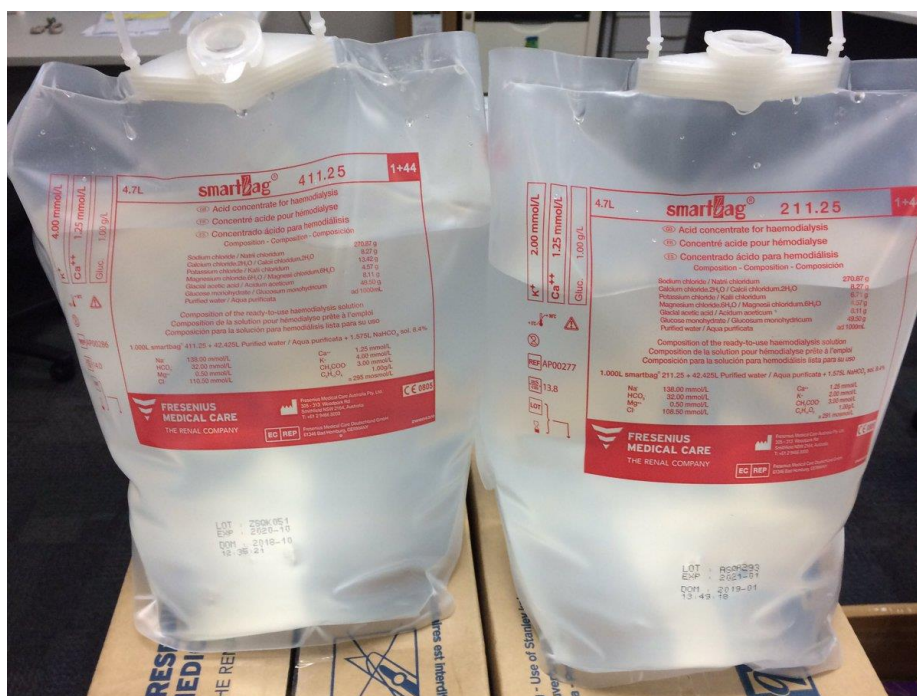
Hemijske nečistoće vode za dijalizu mogu izazvati hronične i akutne komplikacije tokom dijalize. Hemijski kontaminirana voda može dovesti do različitih poremećaja, a glavni razlog je neravnoteža u sadržaju kalcijuma, magnezijuma, prisustvo veće količine nitrata, bakra, sulfata ili cinka. Voda sa

visokim sadržajem magnezijuma i kalcijuma može uzrokovati hipertenziju i glavobolju. Takođe može doći i do nagomilavanja teških metala u telu. Isuviše aluminijuma vodi ka anemiji, osteopatiji i neurološkim poremećajima. Pored toga, neurološke poremećaje prouzrokuje i visoka koncentracija magnezijuma, kalcijuma ili kalaja, dok groznicu prouzrokuje bakar (Vorbeck-Meister et al. 1999). Pored hemijskog kvaliteta, moraju se ispoštovati i mikrobiološki standardi. Endotoksinski derivati i gram negativne bakterije mogu prodrati do membrane za dijalizu i uzrokovati pirogene reakcije kod dijaliziranih pacijenata.

Voda koja se koristi u dijalizi mora da ispunjava određene standarde, koji su propisani u ISO 13959. Upotreba ultračiste vode smatra se standardom kod dijaliznih metoda koje se zasnivaju na konvektivnom transportu (visoko-propusna dijaliza, hemofiltracija, biofiltracija, hemodijafiltracija) (Hrvacevic 2009).

1.6.2 Koncentrovani rastvori za hemodijalizu

Elektrolitski rastvori za dijalizu se danas proizvode u vidu koncentrovanih rastvora koji se u sterilnim pakovanjima dostavljaju centrima za dijalizu, a potom se u mašinama za dijalizu mešaju sa ultračistom vodom do dobijanja odgovarajućeg hemijskog sastava koji se kasnije koristi u dijalizi (Slika 8). Koncentrati koji se koriste moraju da ispoštuju standard ISO 13958 (Hrvacević 2009).



Slika 8. Dvokomponentni koncentrat za dijalizu (Smart Bag Frezenijusov dijalizat n.d.)

Mašina za dijalizu fabrikuje dijaliznu tečnost u toku samog procesa dijalize. Mehanizmi povratne sprege garantuju pH vrednost tečnosti, elektrolitski sastav, temperaturu i brzinu protoka tečnosti za dijalizu. Ultračista dijalizna tečnost dobija se procesom hladne sterilizacije, i predstavlja sterilni fluid, koji se dobija prolaskom dijalizata kroz ultrafiltre koji su sastavni deo mašine za dijalizu (Canaud et al. 1998). Tabela 2 prikazuje koncentraciju supstanci u finalnom dijaliznom rastvoru.

Tabela 2: Koncentracija supstanci u finalnom dijaliznom rastvoru (Sharma et al. 2016)

| Rastvor | Koncentracija u dijalizatu (mmol/l) |
|------------------|-------------------------------------|
| Natrijum | 135-145 |
| Kalijum | 0-4 |
| Kalcijum | 1.25-1.75 |
| Hloridi | 98-124 |
| Magnezijum | 0.5-1.0 |
| Acetati/Citrati | 2-4 |
| Bikarbonati | 30-40 |
| Dekstroza | 11 |
| Glukoza | 0-2 (g/L) |
| P _{CO2} | 40-110 (mmHg) |
| pH | 7.1-7.3 (-) |

1.7 Praćenje bolesnika na hemodijalizi

1.7.1 Značaj određivanja nivoa glikemije kod pacijenata na hemodijalizi

Hronične bolesti bubrega zajedno sa dijabetesom predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem koji pogađa milione ljudi širom sveta. Ovaj problem ne predstavlja teret samo bolesnicima, već se produbljuje velikim materijalnim izdacima, kako za obolelog pojedinca, tako i za zdravstveni fond države u kojoj pacijent živi. Studija Wild i saradnika (Wild et al. 2004) sugeriše da će prevalenca dijabetesa porasti sa 2.8% tokom 2000-ih do skoro 4.4% do 2030, što predstavlja rast od 1,6% za period od samo tri decenije. Šta se može očekivati nakon te tri decenije ostaje pitanje. Najveći porast prevalencije od čak 165%, odnosno od 11 miliona obolelih tokom 2000-ih do 29 milion obolelih tokom 2050-te, očekuje se u Sjedinjenim Američkim Državama (Boyle et al. 2001). Kod zdravih osoba, beta ćelije pankreasa izlučuju polovinu dnevne potrebe za insulinom (oko 0,5 jedinice/kg/dan) nezavisno od nivoa glukoze u krvi. Druga polovina se izlučuje kao odgovor na stimulaciju glukozom koja se unosi u organizam. Kada je izlučen u krv, insulin prolazi kroz jetru, gde se oko 75% insulina metaboliše, dok se preostalih 25% metaboliše u bubrezima tako što se oko 60% insulina iz krvi filtrira u glomerulima, a 40% se aktivno izlučuje u tubule. Većina insulina u tubulima se metaboliše u aminokiseline, a samo 1% insulina ostaje netaknuto. Za obolele od dijabetesa koji primaju insulin, bubrežni metabolizam igra značajniju ulogu, jer u jetri ne postoji metabolizam prvog prolaska. Kako bubrežna funkcija počinje da opada, klirens insulina se ne menja osetno zbog kompenzacionog unosa peritubularnog insulina. Ali kada jačina glomerulske filtracije padne ispod 20 ml/min, bubrezi filtriraju znatno manje insulina, što je efekat koji se javlja u uremiji (Shrishrimal et al. 2009).

Tokom hemodijalize dolazi do difuzije glukoze iz krvne plazme u eritrocite, što vodi ka povećanju anaerobnog metabolizma eritrocita, što za direktnu posledicu ima povećanje konzumacije glukoze (Takahashi et al. 2004).

Veliki broj bolesnika koji se leče hemodijalizama boluje od dijabetesa. Dijabetes je, uz hipertenziju, najčešći uzrok hronične bubrežne slabosti (Saran et al. 2020). Muškarci sa dijabetesom imaju 13 puta veću verovatnoću da razviju terminalnu bubrežnu slabost nego osobe muškog pola bez dijabetesa. Među bolesnicima koji započinju lečenje hemodijalizama 51% njih ima dijabetes (Lok et al. 2004). To je posebno značajno jer oboleli od dijabetesa već pri započinjanju lečenja dijalizama imaju veliki broj komorbiditeta koji doprinose većoj stopi mortaliteta u ovoj populaciji.

Adekvatna kontrola glikemije je osnova lečenja dijabetesa. Iako se teži nalaženju lekova koji će obezbediti stabilne nivoe glikemije, bolesnici i dalje mogu imati značajne varijacije nivoa glukoze u krvi koje ih mogu dovesti u rizično stanje (Association 2021a). Razvoj tehnologije je omogućio da se u praksi već preporučuju uređaji koji omogućavaju kontinuirano praćenje koncentracije glukoze u intesrticijumskoj tečnosti, dajući neposredni, dugoročni i realni uvid u aktuelni nivo glukoze u organizmu (Association 2021b). Shodno tome, biosenzor koji bi omogućavao uvid u trenutnu koncentraciju glukoze u krvi bolesnika tokom dijalize bi bio veoma koristan.

1.7.2 Značaj anemije kod pacijenata na hemodijalizi

Anemija predstavlja jedan od ranih znakova bolesti bubrega koji je opisao još Richard Bright pre 170 godina. U ranoj fazi bolesti, anemija se javlja kod oko 25% pacijenata sa HBB, dok se u kasnijim fazama broj povećava do 75-95% kod pacijenata na hemodijalizi (Rossert et al. 2006). Bubrežni je glavni izvor sinteze eritropoetina, i sposobnost lučenja ovog hormona gubi se kako funkcija bubrega opada. U početku, anemija je umerena i ne utiče na kliničko stanje pacijenta, ali sa napredovanjem oštećenja bubrega, anemija utiče na kvalitet života pacijenata. Anemija ima uticaja na brojne organske sisteme jer ometa transport i iskorišćavanje kiseonika u tkivima (McGonigle et al. 1984) i povezana je sa strukturnim i funkcionalnim promenama miokarda u ovoj populaciji, doprinoseći tako riziku od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (Rigatto et al. 2006). Anemija se definiše kao nedovoljan broj crvenih krvnih zrnaca - eritrocita za adekvatnu isporuku kiseonika u periferna tkiva. Koncentracije hemoglobina (Hb), hematokrita (Hct) i crvenih krvnih zrnaca su parametri prisustva anemije kod pacijenta (Wintrobe 2008).

Ona je značajan faktor rizika za razvoj i progresiju hronične bolesti bubrega. Anemijski sindrom predstavlja začarani krug hronične srčane insuficijencije, hronične bubrežne insuficijencije i anemije po principu pozitivne povratne sprege. Uzroci zbog kojih dolazi do anemije kod bolesti bubrega su mnogobrojni: smanjenje lučenja eritropoetrina, nedostatak gvožđa, vitamina B12, folne kiseline, česte infekcije, gubici krvi, hemoliza, odnosno skraćeni životni vek eritrocita, hronična inflamacija, supresija kostne srži uremijskim toksinima. Pri jako niskim vrednostima hematokrita i hemoglobina, kiseonični kapacitet krvi opada i za 50%. Anemija se leči nadoknadom gradivnih elemenata eritropoeze (gvožđe, vitamin), uklanjanjem precipitirajućih faktora (infekcija, inflamacija, hronični gubici krvi) i davanjem biosintetskog eritropoetina (Lađević et al. 2014).

1.7.2.1 Pokazatelji crvene krvne loze

Crvene krvne ćelije (eritrociti) cirkulišu u perifernoj krvi 100 do 120 dana, a oko 1% crvenih krvnih ćelija u krvi se gubi i menja svaki dan. Crvene ćelije koje su prepoznate kao stare, uklanjaju makrofagi koji se nalaze u slezini, jetri i koštanoj srži. Eritropoetska povratna sprega osigurava da ukupna masa crvenih krvnih ćelija ostane konstantna. Smanjena masa eritrocita rezultat je gubitka eritrocita iz cirkulacije brzinom većom od njihove proizvodnje, što može odražavati povećanje klirensa crvenih krvnih ćelija, smanjenu proizvodnju crvenih krvnih ćelija ili oboje (Wintrobe et al. 2008).

Laboratorijski pokazatelji crvene krvne loze uključuju: broj eritrocita u jedinici zapremine krvi, koncentraciju hemoglobina, nivo hematokrita i eritrocitne konstante koje opisuju prosečne kvalitativne karakteristike populacije crvenih krvnih ćelija - srednji volumen eritrocita (MCV), prosečan sadržaj hemoglobina po eritocitu (MCH) i srednja koncentracija hemoglobina u eritocitima (MCHC). Sve ove vrednosti se rutinski određuju i izračunavaju automatizovanim hematološkim analizatorima (Wintrobe 2008).

Ukupan broj krvnih ćelija, uključujući koncentraciju hemoglobina, je deo rutinske globalne procene zdravlja kod većine odraslih, bez obzira da li imaju hroničnu bubrežnu bolest ili ne. Određivanje nivoa hemoglobina je esencijalna komponenta procene anemije kod bolesnika sa HBB i na lečenju dijalizama (Mikhail et al. 2017). Hemoglobin je intenzivno obojen protein što omogućava njegovo merenje spektrofotometrijskim tehnikama. Hemoglobin se nalazi u krvi u različitim oblicima, uključujući oksihemoglobin, karboksihemoglobin, metahemoglobin i druge manje komponente (Wintrobe 2008).

Budući da je kiseonik jedna od glavnih supstanci potrebnih za hemijske reakcije u ćelijama, telo ima poseban kontrolni mehanizam za održavanje gotovo tačne i konstantne koncentracije kiseonika u

vanćelijskoj tečnosti. Ovaj mehanizam uglavnom zavisi od hemijskih karakteristika hemoglobina, koji je prisutan u svim crvenim krvnim zrnima. Hemoglobin se kombinuje sa kiseonikom dok krv prolazi kroz pluća. Tada, dok krv prolazi kroz tkivne kapilare, hemoglobin, zbog sopstvenog snažnog hemijskog afiniteta za kiseonik, ne oslobađa kiseonik u tkivnu tečnost ako je tamo već previše kiseonika. Međutim, ako je koncentracija kiseonika u tkivnoj tečnosti preniska, oslobađa se dovoljno kiseonika da bi se uspostavila odgovarajuća koncentracija. Stoga je regulacija koncentracije kiseonika u tkivima uglavnom zasnovana na hemijskim karakteristikama hemoglobina (Hall et al. 2020).

Anemija je česta komplikacija hronične bolesti bubrega. Međutim, optimalni ciljni nivoi hemoglobina za pacijente sa različitim stadijumima hronične bolesti bubrega nisu jasni. Anemija snažno predviđa komplikacije i smrt od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega. Podaci takođe ukazuju da je korekcija anemije povezana sa poboljšanim ishodima kod pacijenata. Međutim, normalizacija hemoglobina u ispitivanjima koja su uključivala pacijente na hemodijalizi nije poboljšala komplikacije koje nastaju na levoj komori i nije smanjila rizik od smrti (Drüeke et al. 2006).

Nekoliko velikih analiza pokazalo je recipročnu vezu između nivoa hemoglobina i nepovoljnih ishoda, a takođe je identifikovalo anemiju kao nezavisni faktor rizika za uvećanje leve komore i morbiditet i smrtnost od kardiovaskularnih uzroka. Međutim, kroz radove je potvrđeno da postoji neželjeni efekti višeg nivoa hemoglobina koji dovode do razvoja sistemske hipertenzije, tromboze vaskularnog pristupa i povećanja rizika za kardiovaskularne događaje. Meta-analiza (Vinhas et al. 2012) otkrila je da kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću, usled primene lekova koji stimulišu eritropoezu (ESA), dolazi do povećanja kardiovaskularnih bolesti (Ye et al. 2018). Nedostatak koristi od normalizacije nivoa hemoglobina u nekoliko studija sugerise da iako je stepen anemije snažan pokazatelj loše prognoze, potpuna korekcija anemije ne poboljšava ishode. Takođe se sugerise da faktori koji uzrokuju anemiju, a ne sama anemija, imaju negativne posledice (Drüeke et al. 2006).

Evropski i američki standardi preporučuju samo delimičnu korekciju anemije i održavanje vrednosti ciljanog nivoa hemoglobina u serumu, u opsegu od 100-120 g/l (Aapro et al. 2019; Group 2012; Locatelli et al. 2010; Mikhail et al. 2017) jer je viši nivo hemoglobina povezan sa povećanim rizikom od moždanog udara, tromboze vaskularnog pristupa i arterijske hipertenzije (Palmer et al. 2010).

Hematokrit predstavlja deo uzorka krvi koji zauzimaju crvene krvne ćelije. Hematokrit se može odrediti ručno centrifugiranjem krvi pri datoj brzini i vremenu u standardizovanoj staklenoj epruveti sa ravnomernim otvorom. Visina kolone crvenih krvnih zrnaca nakon centrifugiranja u poređenju sa ukupnim prinosom uzorka krvi predstavlja hematokrit (Wintrobe 2008).

Iako su brojna klinička ispitivanja pokazala da je povećani hematokrit povezan sa poboljšanim ishodima u pogledu kognitivne funkcije, smanjenom hipertrofijom leve komore, povećanom mogućnosti za vežbanje i poboljšanim kvalitetom života, optimalni nivo hematokrita povezan sa preživljavanjem tek treba da se utvrdi. Povezanost između nivoa hematokrita i smrtnosti pacijenata retrospektivno je proučavana u studiji Ma i saradnika (Ma et al. 1999). Rezultati te studije su pokazali da su pacijenti sa nivoima hematokrita manjim od 30% imali znatno veći rizik od smrti (12 do 33%), u poređenju sa pacijentima sa hematokritom od 30% do 33%. Zatim pacijenti sa nivoima hematokrita od 33% do 36% imaju najmanji rizik od smrti posebno od smrti uzrokovane otkazom srca. Sve ovi nalazi sugerise da je kontinuirano povećanje nivoa hematokrita povezano sa poboljšanim preživljavanjem pacijenta (Ma et al. 1999).

Prosečna zapremina crvenih krvnih zrnaca je koristan parametar koji se koristi u klasifikaciji anemije i može pružiti uvid u patofiziologiju poremećaja crvenih krvnih ćelija. MCV (eng. *Mean*

Corpuscular Volume) se obično meri direktno automatizovanim instrumentima, ali se takođe može izračunati iz broja eritrocita i hematokrita pomoću sledeće formule (Wintrobe 2008)

$$MCV = \frac{Hct(l/l) * 1000}{broj\ crvenih\ krvnih\ \acute{c}elija\ (10^{12}l)}$$

gde je Hct hematokrit. MCV se izražava u femtolitrima (fl ili 10^{-15} l). Koristeći automatizovane metode, ova vrednost se dobija deljenjem suma zapremina crvenih ćelija brojem eritrocita. Pored toga, teška hiperglikemija, kada je nivo glukoze veći od 600 mg / dl, odnosno 33,3 mmol/l, može izazvati osmotsko oticanje crvenih krvnih zrnaca, što dovodi do lažno povišene MCV vrednosti (Wintrobe 2008).

Početni korak u klasifikaciji anemija sa niskim brojem retikulocita razdvajaju se u tri grupe na osnovu prosečne veličine ćelija: makrocitne, mikrocitne i normocitne anemije. Anemija je klasifikovana kao makrocitna ako MCV prelazi 100 fl. Mikrocitna anemija se identifikuje kada je MCV kod odraslih manji od 80 fl. Anemija je normocitna kada su indeksi unutar normalnih granica, sa MCV između 80 i 100 fl. Kod dece, vrednosti MCV variraju u zavisnosti od starosti, i shodno tome, definicija mikrocita, normocita i makrocita se shodno tome razlikuje (Hall et al. 2020).

Makrocitna anemija povezana je sa nedostatkom vitamina B12 ili folata, konzumacijom alkohola, hipotiroidizmom i bolestima jetre, dok je mikrocitna anemija povezana sa nedostatkom gvožđa, trovanjem olovom i hroničnim upalama. Dakle, nekoliko faktora utiče na veličinu eritrocita. Razlike u statusu gvožđa mogu uticati na veličinu eritrocita i distribuciju MCV-a, što rezultuje različitim povezanostima MCV-a i kliničkih ishoda kod pacijenata na hemodijalizi (Honda et al. 2020). Shodno tome, autori su pretpostavili da je nizak, a ne visok MCV faktor rizika za smrtnost među pacijentima na hemodijalizi. U studiji Honde i saradnika, identifikovali su povezanost niskog, ali ne i visokog MCV-a sa smrtnošću i većom prevalencijom hospitalizacije zbog infekcije među pacijentima na hemodijalizi. Ovi nalazi se razlikuju od onih iz prethodnih studija na hemodijaliznim pacijentima, u kojima je visok MCV bio faktor rizika za smrtnost od svih uzroka (Dratch et al. 2019).

Nizak MCV je usko povezan sa nedostatkom gvožđa i hroničnom upalom. Vrednost feritina najniža je u grupi sa niskim MCV-om, dok se vrednosti C-reaktivnog proteina ne razlikuje u zavisnosti od MCV vrednosti. Štaviše, nizak MCV ukazuje na značajan nedostatak gvožđa. Efekat niskog statusa gvožđa koji uzrokuje nizak MCV usko je povezan sa mortalitetom i povećanom prevalencijom hospitalizacije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolesti. Nedostatak gvožđa uzrokuje široku distribuciju u veličini crvenih krvnih zrnaca, što takođe može dovesti do povećanog mortaliteta u populacijama na dijalizi. Nedostatak gvožđa je takođe povezan sa smanjenom funkcijom mitohondrija, i disfunkcijom skeletnih mišića, što za posledicu ima povećane stope srčane insuficijencije i kardiovaskularnih bolesti. Stoga se pretpostavlja da bi status gvožđa mogao imati ključni uticaj na MCV i biti ključna odrednica uticaja MCV-a na mortalitet i hospitalizaciju među pacijentima na hemodijalizi (Honda et al. 2020).

MCH (eng. *Mean Corpuscular Hemoglobin*) je mera prosečnog sadržaja hemoglobina po crvenoj krvnoj ćeliji, odnosno odraz mase hemoglobina u organizmu. Može se izračunati ručno ili automatizovanim metodama koristeći sledeću formulu:

$$MCH = \frac{Hb(g/dl)}{broj\ crvenih\ krvnih\ \acute{c}elija\ (10^{12}l)}$$

gde je Hb hemoglobin.

MCH se izražava u pikogramima (pg, ili 10^{-12} g). Kod anemija koje su posledica slabljenja sinteze hemoglobina, kao što je anemija deficijencije gvožđa, smanjuje se masa hemoglobina po crvenoj ćeliji, što dovodi do manje vrednosti MCH. MCH merenja mogu biti lažno povišena hiperlipidemijom, jer će povećana zamućenost plazme pogrešno povećati merenje hemoglobina. Leukocitoza može takođe podsticati povišene MCV vrednosti (Wintrobe 2008). Prosečna koncentracija hemoglobina u datom obimu crvenih krvnih ćelija ili MCHC (eng. *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*) može se izračunati sledećom formulom:

$$MCHC = \frac{Hb(g/dl)}{Hct(l/l)}$$

gde je Hb nivo hemoglobina u krvi, a Hct hematokrit. MCHC je predstavljen odnosom mase hemoglobina prema zapremini crvenih krvnih ćelija. Sa izuzetkom nasledne sferocitoze i nekih slučajeva homozigotne bolesti srpastih ćelija, vrednosti MCHC neće preći 37 g/dl. Ovaj nivo je blizu vrednosti rastvorljivosti za hemoglobin, a dalje povećanje hemoglobina može dovesti do kristalizacije. Na tačnost određivanja MCHC utiču faktori koji utiču na merenje hematokrita (prisustvo abnormalnih eritrocita) ili hemoglobina (hiperlipidemija, leukocitoza) (Wintrobe 2008).

MCV je izuzetno korisna vrednost u klasifikaciji anemija, ali MCH i MCHC često ne dodaju značajne, klinički relevantne informacije. Međutim, MCH i MCHC igraju važnu ulogu u laboratorijskoj kontroli kvaliteta, jer će ove vrednosti ostati stabilne za dati uzorak tokom vremena (Wintrobe 2008).

U prošlosti, ovi parametri su mereni korišćenjem fizičkih i hemijskih tehnika. U većini aktuelnih analizatora, koncentracija crvenih krvnih ćelija, koncentracija hemoglobina i srednja zapremina korpuskularnog volumena se direktno mere. Ove izmerene vrednosti se koriste za izračunavanje hematokrita (Hct), srednjeg korpuskularnog Hb (MCH) i srednje koncentracije Hb (MCHC):

$$Hct(\%) = \frac{MCV(fl) * RBC(10^6/ml)}{10}$$

$$MCH(pg) = \frac{Hb(g/dl) * 10}{RBC(10^6/ml)}$$

$$MCHC(\%) = \frac{Hb(g/dl) * 100}{Hct(\%)}$$

Lekarsko osoblje za definisanje anemije najpre koristi koncentraciju Hb, mada je iz praktičnih razloga Hct uporedivo pouzdan (Wintrobe 2008).

MCV poseduje najvišu težinu među parametrima koji opisuju eritrocite, iako neki kliničari radije koriste MCH. MCV i MCH gotovo uvek blisko koreliraju. MCHC je koristan u otkrivanju teške hipohromije, ali je retko abnormalan kada je MCV normalan. Smanjena vrednost za MCHC se najčešće primećuje u vezi sa nedostatkom gvožđa, ovaj indeks je poslednji kod kojeg se primećuju smanjene vrednosti, kada status gvožđa u krvi opada (Wintrobe 2008).

1.7.2.2 Pokazatelji statusa gvožđa kod pacijenata na hemodijalizi (Fe, TIBC i Feritin)

Gvožđe je sastavni deo mnogih fiziološki važnih molekula kao što su hemoglobin, mioglobin, mnogobrojni enzimi (oksidaza, katalaza, peroskidaza, citohromi). Gvožđe ima ulogu i u mnogim

ćelijskim procesima, sintezi DNK, RNK i proteina. Veliki značaj gvožđa ogleda se u njegovim hemijskim karakteristikama. Gvožđe postoji u dvovalentnim (fero) i trovalentnom (feri) obliku i zahvaljujući tome ima sposobnost da prima i otpušta elektrone, što mu omogućuje da učestvuje u oksido-reducionim procesima u organizmu. Gvožđe se u organizam unosi hranom i u najvećem delu se nalazi u obliku metaloporfirina hema ili u obliku trovalentnog feri jona za čiju je apsorpciju neophodno heliranje u kiseloj sredini želudačnog soka.

Najvidljiviji problem hemodijalize je taj da se krv, pa i gvožđe gube tokom svakog tretmana. Krv se zadržava u filteru i linijama za dijalizu dok povremeno dolazi i do krvarenja koje se javlja tokom i nakon tretmana. Procenjeno je da to rezultira gubitkom od 3-10 mg gvožđa po tretmanu. Pored toga, često se uzorkuje krv za laboratorijska ispitivanja. Krv se takođe može izgubiti tokom hirurških ili interventnih procedura kojima se pacijenti na dijalizi često podvrgavaju. Konačno, gastrointestinalno krvarenje je češće kod pacijenata na dijalizi i može doprineti nedostatku gvožđa (Nissenson et al. 2016). Funkcionalni nedostatak gvožđa može postojati u prisustvu adekvatnih, ali nemobilnih zaliha gvožđa. Zasićenje transferinom je osetljiviji indeks dostupnosti gvožđa. Međutim, ovaj parametar oscilira kada se pojave velike varijacije u koncentraciji serumskog gvožđa, kao što je slučaj pri primeni terapije stimulatorima eritropoeze i intranenskoj nadoknadi gvožđa.

Vrednost TIBC (eng. *total iron binding capacity*) reflektuje koncentraciju transferina, kao glavnog proteina koji vezuje i transportuje gvožđe, u serumu i značajno korelira sa nutritivnim stanjem pacijenata na dijalizi, (Kalantar-Zadeh et al. 1998) i zavisi od fluktuacija gvožđa u krvi.

U praksi je TIBC značajan kao parametar pomoću koga se izračunava procenat saturacije transferina gvožđem. Naime, gvožđe se posle apsorpcije iz hrane u crevima transportuje u krvi vezano za protein transferin do mesta gde je potrebno (za sintezu hemoglobina ili za skladištenje, ukoliko ga ima u višku). Procenat saturacije transferina gvožđem je važan parametar koji pruža uvid u količinu gvožđa koja je dostupna za sintezu hemoglobina i drugih molekula. Taj indeks se izračunava kao količnik koncentracije serumskog gvožđa i TIBC-a i izražava se u %. Prema aktuelnim smernicama za lečenje anemije kod bolesnika na hemodijalizi potrebno je održavati nivo saturacije transferina (TSAT) na bar 20%, ali treba izbegavati visoke vrednosti koje ukazuju na intoksikaciju gvožđem. Stoga je vrednost TIBC neophodna za određivanje procenta saturacije transferina gvožđem kao esencijalnog parametra dostupnosti gvožđa za sintezu hemoglobina (Abramowski et al. 2014).

Niske vrednosti TIBC se nalaze u mnogim patološkim stanjima, uključujući infekciju, malignitet, hepatocelularnu bolest i nefrotski sindrom (Pollak et al. 1972). Povećane vrednosti serumskog transferina javljaju se kod nedostatka gvožđa, trudnoće, visokog estrogena i progesterona (Kalantar-Zadeh et al. 1995).

Studije pokazuju (Kalantar-Zadeh et al. 1998) da je serumski TIBC dobar prognostički parametar u proceni nutritivnog statusa nezavisno od starosti pacijenta ili broja godina na hemodijalizi. Pored toga, čini se da je vrednost transferina relativno nezavisna od statusa gvožđa ili drugih faktora povezanih sa hemoglobinom u ovoj grupi pacijenata.

Trenutne preporuke za praćenje anemije kod pacijenata na hemodijalizi zahtevaju praćenje nivoa hemoglobina svake 2 do 4 nedelje i status gvožđa na osnovu vrednosti TSAT i feritina svake 4 do 12 nedelja, pa je neophodno često uzimanje uzoraka krvi što dalje doprinosi anemiji (Group 2012). S druge strane, studije su pokazale da bi klinički optimalno praćenje hemoglobina zahtevalo njegovo određivanje svake sedmice, jer kratkoročna varijabilnost koncentracije hemoglobina utiče na pouzdanost merenja i može dovesti do netačnog doziranja sredstava za stimulisanje eritropoeze (Gaweda et al. 2010). Stoga, za hemodijalizne pacijente, *on-line* metoda praćenja anemije može biti klinički veoma značajna jer je prilagođena svakom pacijentu ponaosob, i izbegla bi se nepotrebna uzorkovanja krvi pacijenata koji su već anemični.

1.7.3 Značaj nivoa trombocita kod pacijenata na hemodijalizi

Abnormalnosti u funkcionisanju trombocita bile su među najranijim hematološkim defektima koji su uočeni u uremiji. Tokom dijalize se javljaju klinički značajne interakcije između krvi i dijaliznih membrana (Ronco et al. 2017). Ove interakcije uključuju adheziju trombocita i njihovo zadržavanje na membranama za dijalizu kao i formiranje mikroagregata trombocita u krvnoj sferi dijalizatora (Fu et al. 2018).

Pored toga, posle hemodijalize je zabeleženo značajno smanjenje broja trombocita, koje povremeno dovodi do teške trombocitopenije. Nedavna zapažanja ukazuju da priroda ovih interakcija trombocita zavisi od membrane za dijalizu (Saadati et al. 2020) (Vicks et al. 1983).

Funkcija trombocita, ili aktivacija trombocita hemodijalizom nisu često proučavane kod bolesnika na hemodijalizi, osim ukoliko nisu korišćeni kao indeks biokompatibilnosti membrane za dijalizu (Sultan et al. 1990). Aktivacija trombocita i interakcija sa plazmatskim komponentama igra ključnu ulogu u hemostatskim mehanizmima tokom tretmana hemodijalizom (Sultan et al. 1990).

Markeri trombocita pokazuju dokaze o degranulaciji trombocita tokom hemodijalize. Do aktivacije dolazi usled izlaganja krvi delu valjkaste pumpe. Čini se da se aktivacija trombocita smanjuje korištenjem dijalizatora koji sadrže sintetičke nasuprot celuloznim membranama. Ipak, značajan stepen aktivacije trombocita može se demonstrirati polisulfonskim i drugim sintetičkim membranama. Količina aktivacije može se značajno razlikovati među polisulfonskim membranama, u zavisnosti od proizvođača i sadržaja polivinilpirolidona. Agregati trombocit-trombocita i trombocit-leukocita su otkriveni u liniji odliva krvi iz dijalizatora i njihove posledice na mikrocirkulaciju nisu poznate. Broj trombocita se lagano smanjuje tokom prvog sata dijalize, ali se uglavnom vraća na početne vrednosti do kraja dijalize. Najnoviji slučajevi trombocitopenije povezanih sa dijalizom bili su sa polisulfonskim membranama, posebno polisulfonskim membranama sterilisanim elektronskim snopom (Daugirdas et al. 2012).

Poznato je da heparin podstiče aktivaciju trombocita neimunogenim mehanizmom koji nije u potpunosti objašnjen. Jedno objašnjenje je da heparin komunicira sa integrinima na površini trombocita (Daugirdas et al. 2012).

1.7.4 Značaj inflamacije kod pacijenata na hemodijalizi – uloga CRP-a

C-reaktivni protein (CRP) je jedan od proteina akutne faze inflamacije. Sintetiše se u jetri kao odgovor na infekcije, inflamacijska stanja, kardiovaskularne i maligne bolesti, koje su čest uzrok komorbiditeta kod pacijenata na hemodijalizi. Povišena koncentracija serumskog CRP-a je snažan prediktor povećane smrtnosti kod pacijenata na hemodijalizi (Rački et al. 2006).

Rezultati pokazuju da je CRP povezan sa rezistencijom na eritropoetin (EPO) kod pacijenata na hemodijalizi, u skladu sa stavom da EPO odgovor može biti inhibiran inflamatornom reakcijom akutne faze, posredovane povećanim otpuštanjem citokina. Postoji veza između potrebne doze EPO i serumskog nivoa CRP-a, albumina i gvožđa (Barany et al. 2001), pošto je poznato da upala smanjuje i serumski albumin (Kaysen et al. 2002) i koncentraciju gvožđa u serumu.

Činjenica da upalni proces igra ključnu ulogu u aterosklerozi nedavno je dobila značajnu pažnju. Prisustvo povišenog C-reaktivnog proteina (CRP) kod velikog broja pacijenata na hemodijalizi sugerira postojanje hronične upale povezane sa procesom bolesti i lečenja (Forghani et al. 2019). Povišeni nivoi CRP-a se često detektuju kod osoba sa malnutricijom i hipoalbuminemijom, koji su povezani sa visokim mortalitetom i morbiditetom (Borges et al. 2017). Pretpostavlja se da je, pored prisustva uremije, izlaganje krvi dijalizatu ili membrani za dijalizu potencijalni uzrok hronične inflamacije. Upala ima važnu ulogu u patogenezi ateroskleroze (S. R. Choi et al. 2019; Kirushnan

et al. 2017) dok koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP), predviđa kardiovaskularni mortalitet kod pacijenata na hemodijalizi (Sasaki et al. 2020).

1.7.5 Značaj određivanja nivoa albumina kod pacijenata na hemodijalizi

Albumin je negativno naelektrisan hidrosolubilni protein molekulske mase od 65 kD i sintetiše se u jetri. Na obim stvaranja albumina značajno utiče unos proteina i prisustvo aktivnih zapaljenskih procesa u organizmu. U zapaljenskim procesima je značajno smanjeno stvaranje informacione RNK za sintezu albumina u jetri, a pri tome je povećana njegova razgradnja u jetri, te se na taj način koncentracija albumina u krvi smanjuje (Vlatković et al. 2006). Kod bubrežnih bolesnika usled hronične metaboličke acidoze dolazi do smanjenja koncentracije albumina koja je uzrokovana smanjenom sintezom i povećanom razgradnjom.

Koncentracija serumskog albumina je odraz ravnoteže između brzine njegove sinteze, distribucije, razređenja u plazmi i gubitka u spoljašnju sredinu. Koncentracija albumina je povezana sa nivom C-reaktivnog proteina (CRP) i sa nutritivnim markerima. Autori prethodnih studija (Cooper et al. 2004; Van Gelder et al. 2018) utvrdili su da je koncentracija serumskog albumina važan prediktor mortaliteta kod pacijenata sa bubrežnim i drugim bolestima, kao i kod bolesnika lečenih hemodijalizom. Oko 60% pacijenata lečenih hemodijalizom ima snižene koncentracije serumskog albumina koje je uzrokovanom kombinacijom više faktora. Smanjeni unos proteina posledica je nametnutih ograničenja u ishrani u okviru lečenja bubrežne slabosti, ali i anoreksije uzrokovane uremijom. Hronična inflamacija i acidemija koje su prisutne kod ovih bolesnika dodatno utiču na smanjenje sinteze albumina. Sa druge strane, kod ovih bolesnika je povećano gubljenje albumina preko oštećenih bubrega (proteinurija), gastrointestinalnog trakta, usled drugih komorbiditeta i tokom samog procesa hemodijalize. Pri svakoj dijaliznoj sesiji gubi se 6-8g aminokiselina, dok se nekim modalitetima hemodijalize gube i celi molekuli albumina (Kalantar-Zadeh et al. 2021)

1.7.6 Značaj parametara koštanog metabolizma kod bolesnika na hemodijalizi (kalcijum, fosfor, ALP)

Kalcijum ima dvojak uлогу u organizmu - strukturnu (gradivnu) i metaboličku funkciju. On je osnovni gradivni element i esencijalan je za odvijanje mnogih metaboličkih funkcija u organizmu. Odrasla osoba poseduje oko približno 25.000 mmol (oko 1 kg) kalcijuma. Više od 99% kalcijuma u organizmu nalazi se kao gradivna mineralna komponenta kosti, dok se manje od 1% (oko 20 mmol) nalazi u telesnim tečnostima. Sistem homeostaze kalcijuma u organizmu se fokusira na onu frakciju u telesnim tečnostima (Houillier et al. 2005). Kalcijum se u organizam unosi hranom, pri čemu obim dnevnog unosa varira od 800-1500 mg, u zavisnosti od pola i uzrasta, a najviše od toga da li je jedinka završila period rasta. Kalcijum se u plazmi nalazi u jonizovanom obliku (45%), vezan za proteine plazme (45%) ili u kompleksu sa laktatima, citratima, fosfatima ili bikarbonatima. Fiziološki aktivan je kalcijum u jonizovanom obliku. Nepotreban kalcijum se filtrira u glomerulima i u velikoj meri se reapsorbuje u proksimalnim tubulama na osnovu gradijenta koncentracije (Vlatković et al. 2006). Konstantna koncentracija kalcijuma u plazmi se održava dejstvom paratiroidnog hormona. U uslovima hipokalcemije paratiroidni hormon stimuliše oslobađanje kalcijuma iz kosti i pretvaranje neaktivnog u aktivni oblik vitamin D (kalcitriol) u bubrezima, a kod zdravih ljudi takođe povećava reapsorpciju kalcijuma u bubrezima. Aktivirani kalcitriol, sa svoje strane, ubrzava apsorpciju kalcijuma iz hrane u crevima. Normalizacija nivoa kalcijuma u krvi delovanjem ovih mehanizama zaustavlja njihovu aktivnost do ponovnog pada nivoa kalcijuma.

Ravnoteža kalcijuma je poremećena kod pacijenata sa hroničnom slabošću bubrega. Gubitak funkcionalnih nefrona dovodi do smanjenja filtracije kalcijuma u glomerulima, ali takođe i reapsorpcije kalcijuma koja se odvija u tubulama (Houillier et al. 2005).

Fosfor je važna komponenta nukleinskih kiselina, ćelijskih membrana, a uključen je i u aerobne i anaerobne metaboličke procese u kojima se oslobađa energija. Fosfor je drugi važan element u metabolizmu kostiju. Od celokupne količine elementarnog fosfora u organizmu (500-700g) oko 85% se nalazi vezano u kristalima u kostima, a ostatak je pretežno unutar ćelija. Fosfor se u organizam unosi hranom i resorbuje se u tankom crevu. Vitamin D povećava crevnu apsorpciju fosfora. Višak fosfora se eliminiše preko bubrega, tako da se kod zdravih osoba održava ravnoteža između unosa i eliminacije.

U HBB dosta rano dolazi do poremećaja u metabolizmu kalcijuma i fosfora, odnosno paratiroidnog hormona i vitamina D3. Komplikovane uzročno-posledične veze u ovom elektrolitno-hormonskom disbalansu mogu se objasniti propadanjem bubrežnog tkiva, pri čemu dolazi do smanjene sinteze aktivnog metabolita vitamina D3, što dovodi do smanjene apsorpcije kalcijuma na nivou creva i hipokalcemije. Hipokalcemija stimuliše paratiroidne žlezde, te se razvija stanje sekundarnog hiperparatiroidizma. Takođe, smanjeno je uklanjanje fosfata na nivou bubrega te dolazi do porasta njihove koncentracije u krvi. Ako se ovome doda i koštana rezistencija na dejstvo PTH, može se zaključiti da ovaj metabolički disbalans dovodi do značajnih poremećaja u metabolizmu kostiju, pogotovo kod bolesnika na dijalizi (Mizobuchi et al. 2019). Sekundarni hiperparatiroidizam je praćen povećanim rizikom fraktura kostiju i pojavom vanskeletnih kalcifikacija, odnosno taloženjem kalcijumskih depozita u zidovima krvnih sudova i mekim tkivima (Reiss et al. 2018). Predisponirajući faktori su visoka koncentracija kalcijuma i fosfora u plazmi, izražena aktivnost paratiroidnih žlezda, hronična acidoza i postojanje lokalnog oštećenja tkiva. Učestalost kalcifikacija raste sa starošću i dužinom dijaliznog lečenja.

Posledice kalcifikacija koronarnih krvnih sudova su povećani pritisak u levoj komori i razvoj hipertrofije leve komore (Toussaint et al. 2007). Kalcijum koji se taloži u srčanom tkivu uzrokuje aritmije i kalcifikaciju srčanih zalistaka te dovodi do aortne i mitralne stenoze (London et al. 2000).

Sve ovo doprinosi povećanom kardio-vaskularnom morbiditetu i mortalitetu kod bolesnika lečenih hemodijalizom (Bellasi et al. 2021).

Serumska alkalna fosfataza (ALP) je hidrolitički enzim koji uklanja fosfat iz proteina i nukleotida. Iako potiče iz mnogih tkiva u ljudskom telu, uglavnom je koncentrisana u kostima i jetri. Zahvaljujući pogodnom merenju, nivo ALP u serumu se prvenstveno koristi kao indikator za bolesti jetre i kostiju. Nivo serumskog ALP-a odražava koštanu aktivnost, uključujući metabolizam minerala u kostima (Magnusson et al. 2001). Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću, serumski nivo ALP-a se obično koristi kao surogatni marker za hiperparatiroidizam. Generalno, povišeni nivo serumskog ALP-a ukazuje na ubrzan koštani metabolizam, odnosno razgradnju kostiju u HBB.

Dokazi iz studija ukazuju na to da su nivoi ALP u serumu povezani sa većim rizikom za smrtnost, ne samo u opštoj populaciji već i kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti. Izveštaj nacionalnog istraživanja o zdravlju i ishrani u SAD-u pokazao je stepen nezavisne povezanosti između viših nivoa ALP-a i povećanog mortaliteta u opštoj populaciji (Tonelli et al. 2009). Slično tome, studije na predijaliznim bolesnicima pokazali su da su viši nivoi ALP-a u serumu povezani sa povećanim mortalitetom (Soohoo et al. 2016). Kod pacijenata na dijalizi, povišeni nivoi ALP u serumu su takođe povezani sa povećanim mortalitetom, nezavisno od parametara metabolizma jetre i kostiju kod pacijenata koji boluju od bolesti bubrega a nalaze se na tretmanu hemodijalize (HD) i peritonealne dijalize (Blayney et al. 2008; Regidor et al. 2008).

1.7.7 Azotne materije kao parametri efikasnosti hemodijalize (urea, kreatinin, mokraćna kiselina)

Urea je prvi korišćeni pokazatelj otkaza funkcije bubrega, jer je još davne 1827. godine Richard Bright uočio povezanost između koncentracije uree u krvi i rada bubrega, pa je ovaj parametar uveo u kliničku praksu (Smith 1951). Urea predstavlja krajnji proizvod razlaganja amino grupa amino kiselina, lako je rastvorljiva i predstavlja molekul malih dimenzija koji lako prolazi kroz ćelijske membrane i upravo zbog toga se ravnomerno raspoređuje u svim telesnim tečnostima. Filtrira se u bubrežnim glomerulima. Kod bolesti bubrega, usled gubitka funkcionalnih glomerula smanjuje se obim filtracije molekula uree, te se oni zadržavaju u krvi (Gowda et al. 2010). Urea se može odrediti na dva načina, u odnosu na njenu koncentraciju u serumu i plazmi. Metode određivanja mogu biti hemijske (direktne) i enzimske (indirektne). Najčešće se koristi enzimska metoda koja se zasniva na razgradnji uree dejstvom ureaze, pri čemu nastaje amonijum jon koji ulazi u drugu reakciju koja je indikatorska (Vlatković et al. 2006). Uklanjanje uree tokom hemodijalize je konstantno bez obzira na opadajuću koncentraciju uree u krvi.

Krajnji proizvod metabolizma kreatina, kreatinin, široko je korišćen parametar za procenu funkcije bubrega (Pragst et al. 1991). Kreatinin je jedinjenje koje nastaje neenzimskim anhidrovanjem kreatina, kreatinin fosforilacijom postaje fosfokreatinin, kreatin i fosfokreatin se neenzimskom reakcijom transformišu u kreatinin. Dnevno se kod muškaraca sintetiše oko 20-25 mg/kg dok kod žena 15-20 mg/kg kreatinina, oko 90% ovog kreatinina se uklanja glomerulskom filtracijom (Vlatković et al. 2006). Nivo kreatinina dobro odražava koncentraciju i klirens uremijskih toksina srednje veličine. Kreatinin kao biomarker bubrežne funkcije počeo je da se koristi još sredinom XX veka, i od tada je ostao najčešći parametar funkcije bubrega, i indikator glomerulske filtracije. Najstarija metoda za određivanje koncentracije kreatinina je Jaffeova metoda koja je opisana 1886. godine. Određivanje koncentracije kreatinina ovom metodom se zasniva na reakciji između kreatinina i pikrata pri čemu boja rastvora zavisi od koncentracije kreatinina u njemu. Kreatinin se može odrediti u plazmi ili u serumu koji se može čuvati na temperaturi od 4°C do sedam dana. Uprkos brojnim ograničenjima Jaffeova metoda se koristi i danas za određivanje koncentracije kreatinina, zbog pristupačne cene, brzine i jednostavnosti izvođenja (Vlatković et al. 2006).

Mokraćna kiselina u serumu je marker slabosti bubrega, posebno kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom i povezuje se sa kardiovaskularnim mortalitetom u hroničnoj bubrežnoj slabosti (Vlatković et al. 2006). Mokraćna kiselina je krajnji proizvod metabolizma purina. Stvaranje mokraćne kiseline se povećava pri unosu namirnica koje su bogate purinima (meso i mesne prerađevine) i pri razgradnji sopstvenih belančevina u organizmu (citoliza). Više koncentracije mokraćne kiseline nalaze se kod muškaraca nego kod žena, dok na porast koncentracije mokraćne kiseline utiču pol, starost, vrednost arterijskog pritiska, vrednost holesterola i indeks telesne mase. Mokraćna kiselina u normalnom opsegu koncentracija ima antioksidativni efekat. Ona sa ostalim antioksidantima koji se nalaze u telesnim tečnostima čini odbrambeni mehanizam od reaktivnih oksidativnih vrsta (Hayden et al. 2002). Mokraćna kiselina je odgovorna za 2/3 ukupnog antioksidativnog potencijala plazme tako što uklanja oko 60% slobodnih radikala iz našeg organizma i stoga poseduje značajno antioksidativno dejstvo na krvne sudove (Butković et al. 2017; Fabbrini et al. 2014). Ipak, mokraćna kiselina na ćelije deluje prooksidativno i remeti funkciju mitohodrija (Sánchez-Lozada et al. 2012).

Bubrezi imaju veoma važnu ulogu u homeostazi mokraćne kiseline. Oko 2/3 mokraćne kiseline koja nastaje u organizmu metabolizmom purina izlučuje se bubrezima. Smatra se da je nastanak više od 90% slučajeva hiperuricemije posledica smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline i povećane reapsorpcije mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima. Studije Levin et al. pokazuju da regulisanje

povišene koncentracije mokraćne kiseline bolesnika koji boluju od hronične bubrežne bolesti odlažu potrebu za dijalizom (Levin et al. 2013). Hiperuricemija je povezana sa višim mortalitetom u opštoj populaciji, kod bolesnika sa HBB i bolesnika na hemodijalizi (Virdis et al. 2020; Zawada et al. 2020)

Povećana koncentracija azotnih materija u krvi naziva se azotemija i osnova je za razvoj uremijskog sindroma. Uremijski sindrom je skup simptoma i znakova koji se razvijaju u terminalnoj bubrežnoj slabosti. Dijaliza treba da obezbedi efikasno uklanjanje uremijskih toksina iz krvi. Procena uklanjanja metaboličkih toksina hemodijalizom putem analize krvi je indirektna metodologija za modelovanje doze dijalize. Određivanje uree i kreatinina pomoću skeniranja otpadnog dijalizata je jedna od mogućih metoda za *on-line, real-time* i kvantitativnu kontrolu hemodijalizne terapije (Koncki 2008).

1.7.8 Značaj nivoa elektrolita kod bolesnika na hemodijalizi (natrijum, kalijum, magnezijum, bikarbonat)

1.7.8.1 Značaj nivoa natrijuma kod pacijenata na hemodijalizi

Natrijum je najprisutniji katjon u vanćelijskoj tečnosti. U organizam se unosi putem hrane, a eliminiše preko bubrega. Natrijum se nesmetano filtrira kroz glomerulske kapilare, ali se skoro 99% filtrirane količine reapsorbuje preko tubula u plazmu. Od toga se 67% natrijuma reapsorbuje u proksimalnim tubulama aktivnim transportom i kontratransportom sa drugim rastvorima kao što su to aminokiseline, glukoza i bikarbonati. Porast koncentracije natrijuma vodi ka povećanju zapremine ekstracelularne tečnosti i arterijskog pritiska. Ova pojava se dijagnostikuje kada je unos natrijuma preko 100 mmol/dan (Montani et al. 2009). Jedan od mehanizama putem kojeg se koncentracija natrijuma održava u uskom opsegu (138-142 mmol/l) nezavisno od unosa tečnosti je dejstvo antidiuretskog hormona (ADH). Ovaj hormon omogućava prilagođavanje obima lučenja mokraće u odnosu na unos tečnosti, odnosno, posredno, koncentraciju natrijuma u telesnim tečnostima. Kada je unos tečnosti u organizam jako mali, ADH stimuliše reapsorpciju, odnosno zadržavanje vode, te se luči manja količina koncentrovanog urina. Kada je unos tečnosti veliki, hormon ne deluje te se luči veća količina urina kako bi se višak tečnosti uklonio iz organizma. U terminalnoj fazi bubrežne slabosti opasni su podjednako i nedovoljan i suvišni unos natrijuma, jer povećan unos dovodi do zadržavanja tečnosti, pojave edema i opterećenja srca. Kortikosteroidi, antibiotici, laksativi i kontraceptivi mogu da utiču na porast koncentracije natrijuma u organizmu, dok diuretici utiču na smanjivanje koncentracije natrijuma u organizmu (Vlatković et al. 2006).

U procesu praćenja efikasnosti dijalize, natrijum služi kao surogat uree. Metoda jonske dijalizacije zasniva se na pretpostavci da je klirens natrijuma jednak klirensu uree, a K iz Kt/V može se izračunati iz razlike provodljivosti između ulaznog i izlaznog dijalizata koji ulaze odnosno izlaze iz filtera u kome se vrši difuzija (Polaschegg 1993).

1.7.8.2 Značaj kalijuma kod pacijenata na hemodijalizi

Kalijum predstavlja najzastupljeniji intracelularni katjon u organizmu. U organizam se unosi hranom, a eliminiše se pretežno bubrežima (90%) i u manjem obimu preko creva. Slobodno se filtrira preko glomerula, i reapsorbuje se preko proksimalnih tubula i u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje. Bubrežni mehanizmi kojima se kalijum izlučuje iz organizma više je orjentisan na uklanjanje viška ovog elektrolita, nego na njegovo skladištenje i čuvanje ukoliko ga ima u nedostatku. Upravo se u patološkim stanjima bubrega najčešće javlja hiperkalemija koja se manifestuje tek u terminalnoj slabosti bubrega (Vlatković et al 2006). Hiperkalemija se manifestuje parestezijama i tremorom ekstremiteta, ushodno napredujućom paralizom mišića uz poštedu mišića trupa, glave i respiratornog trakta. Kalijumovi kanali imaju ulogu u održavanju membranskog potencijala mirovanja ćelija, što je posebno značajno za ćelije koje sprovode impulse za kontrakcije srca. Depolarizacija ovih kanala u hiperkalemiji manifestuje se poremećajem rada srca do naglog srčanog zastoja, zbog čega hiperkalemija potencijalno predstavlja vitalno ugrožavajuće stanje (Palmer et al. 2016).

Lovrie et al. su pokazali da su niske vrednosti kalijuma povezane sa smrtnošću pacijenata na hemodijalizi (Lowrie et al. 1990). I hiperkalemija i hipokalemija su povezane sa mortalitetom kod bolesnika na hemodijalizi te je odražavanje nivoa ovog elektrolita u okviru referentnog opsega izuzetno važno (Bleyer et al. 2006). Posebno visok rizik za mortalitet postoji uz serumski kalijum jednak i viši od 6,9 mmol/l (Karaboyas et al. 2017).

1.7.8.3 Značaj magnezijuma kod pacijenata na hemodijalizi

Magnezijum učestvuje u velikom broju bioloških funkcija. Intracelularni magnezijum je kofaktor u više stotina enzimskih reakcija u kojima učestvuje u aktivaciji enzima, prometu energije, održavanju membranskog potencijala u nervnim i mišićnim ćelijama, regulisanju nivoa kalcijuma u citoplazmi mišića. Vanćelijski magnezijum ima ulogu u održavanju električnog potencijala membrane nerava i mišića i radu nervno-mišićnih sinapsi. Magnezijum reguliše rad transmembranskih jonskih kanala kao antagonista kalcijuma.

Magnezijum se unosi hranom, a uklanja preko creva i bubrega. Od ukupne količine magnezijuma u organizmu 99% se nalazi u ćelijama, prvenstveno u kostima, 0,7% u eritrocitima i oko 0,3% u serumu. S obzirom na nisku frakciju magnezijuma u serumu, koncentracija magnezijuma u krvi ne reflektuje nužno status ukupnih zaliha u organizmu. Ipak, u nedostatku preciznijih metoda određivanja, nivo magnezijuma u serumu se još uvek smatra za standard pri proceni statusa magnezijuma.

Istraživanja su pokazala da je nedostatak magnezijuma kod ljudi faktor za razvoj ateroskleroze i vaskularnih bolesti. Kod bolesnika na dijalizi, zbog izgubljene funkcije bubrega koncentracije magnezijuma u serumu su više nego u zdravoj populaciji i odgovaraju koncentraciji magnezijuma u dijalizatu (Navarro-Gonzalez 1998). Kod pacijenata na dijalizi, dijalizna procedura preuzima primarnu ulogu uklanjanja Mg, stoga, koncentracija Mg u serumu paralelna je sa sadržajem Mg u dijalizatu (Katopodis et al. 2003). Nekoliko studija je objavilo korelaciju između magnezijuma i komorbiditeta u završnom stadijumu bubrežne bolesti.

Niži nivo magnezijuma je značajan prediktor povećane smrtnosti, pored ostalih značajnih prediktora, uključujući povećanu starost, duže trajanje hemodijalize, niži albumin, niži fosfat i prisustvo dijabetesa (Tamura et al. 2019; Wu et al. 2019).

Očekuje se da aktuelne tudije da utvrde da li je niži magnezijum povezan sa smanjenim imunitetom, povećanom inflamacijom ili povećanom osetljivošću na maligne neoplazije kod pacijenata na hemodijalizi.

1.7.8.4 Značaj nivoa bikarbonata kod pacijenata na hemodijalizi

Metabolička acidoza koja se manifestuje sniženim nivoom bikarbonata u serumu je često prisutna kod bolesnika na hemodijalizi i povezana je sa povećanom stopom mortaliteta (Bommer et al. 2004; Lowrie et al. 1990; Wu et al. 2005). Međutim, serumski bikarbonat je pokazao nelinearnu vezu sa krajnjim ishodom, pri čemu su i povišene koncentracije bikarbonata pokazale povezanost sa većom smrtnošću (Chang et al. 2017). Nije jasan mehanizam delovanja u kojem bi viši serumski bikarbonat mogao imati pozitivan uticaj na preživljavanje.

Negativni efekti povišene koncentracije serumskog bikarbonata mogu se generalno odnositi na mnoge pojave morbiditeta (teške bolesti pluća ili srčanog udara), upotrebe lekova (diuretika) ili nutritivnih faktora, ili mogu biti rezultat štetnog mehanizma vezanog za tešku alkalemiju kao što je hipokalemija, hipokalcemija ili hipomagneziemija, sa rezultirajućim srčanim aritmijama (Kovesdy et al. 2007; Lowrie et al. 1990).

2 Uočavanje problema i ciljevi istraživanja

2.1 Pregled i analiza postojećih tehnika za on-line praćenje parametara dijalize

Doza dijalize je važna odrednica kliničkih ishoda kod pacijenata sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Ostvarena doza dijalize poseduje kumulativni efekat i direktno je povezana sa adekvatnošću dijalize i kvalitetom života pacijenta na dijalizi. Kvalitet izvedene dijalize direktno utiče na dužinu života pacijenta na dijalizi, zato se mora nastojati da primenjena dijaliza bude što efikasnija, pa se adekvatnost dijalize nameće kao uslov pri svakoj dijalizi (Vlatković et al. 2006).

U kliničkoj praksi se doza dijalize prati najmanje jednom mesečno klirensom uree na osnovu kinetičkog modeliranja uree. Praćenje klirensa štetnih materija tokom dijalize moguće je na osnovu klirensa jona (EID) (eng. *effective ionic dialysance*), pre svega natrijuma (Na^+). Ova metoda dostupna je na nekim aparatima za hemodijalizu. uklanjanje jona pruža pouzdano, neinvazivno i jeftino merenje doze dijalize tokom tekuće sesije hemodijalize kako bi se omogućile intervencije lekarskog osoblja. Postoji zabrinutost da merenja EID-a mogu prouzrokovati opterećenje Na^+ zbog dijalizata koji poseduje visoke vrednosti Na^+ koji se koristi tokom ovih merenja, međutim, matematički modeli, *in vitro* eksperimenti i kliničke studije kod pacijenata na hemodijalizi ne pokazuju nikakve dokaze o opterećenju Na^+ tokom merenja EID. Ne možemo isključiti mogućnost nakupljanja Na^+ u koži jer ne postoji objavljena literatura o ovoj temi (Aslam et al. 2018).

U kliničkoj praksi adekvatnost dijalize procenjuje se određivanjem parametra $\text{spKt}/V_{\text{urea}}$ jednom mesečno pod pretpostavkom da će se za sve tretmane isporučivati ista doza dijalize ako se parametri dijalize ne menjaju između različitih tretmana. Češća merenja $\text{spKt}/V_{\text{urea}}$ mogu biti korisnija, ali su ona nepraktična zbog troškova i mogućih loših posledica čestog vađenja krvi u ovoj populaciji pacijenata. Pored toga, ova merenja ne informišu lekarsko osoblje o podacima o klirensu u realnom vremenu kako bi se omogućilo prilagođavanje hemodijalize već tokom sledećeg tretmana (Azar 2013).

2.1.1 Potreba nadgledanja elektrolita tokom dijalize

Tehnološke inovacije u dijaliznoj opremi poboljšale su kvalitet i sigurnost hemodijaliznog tretmana od pronalaska dijalize, ali ostalo je dovoljno prostora za dalja poboljšanja. U idealnom slučaju, tehnologija dijalize bi u potpunosti zamenila izgubljenu funkciju bubrega i rehabilitovala pacijenta uz minimalne troškove za društvo. Međutim, još uvek smo daleko od postizanja ovog cilja. Prirodni bubreg je sposoban da održava potpunu homeostazu na konstantan način sa složenim mehanizmima očitavanja i bio-povratne sprege, sposoban je da reaguje na promenljive okolnosti koje diktira organizam. Za razliku od prirodnog bubrega, konvencionalni hemodijalizni instrumenti zasnivaju se na takozvanom pristupu koji odgovara svim pacijentima, gde postoji određena varijanta gradijenta razmene između pacijenta i dijalizata koji se s vremena na vreme može modifikovati na osnovu kliničke procene. U većini ambulantnih centara dijalizat se priprema sa fiksnom koncentracijom supstanci bez uzimanja u obzir individualnih razlike u koncentraciji različitih elektrolita u plazmi bolesnika (Sharma et al. 2016). Ista koncentracija elektrolita u dijalizatu, koja se propisuje svim pacijentima, može dovesti do dubokih varijacija u interdijaliznoj ravnoteži elektrolita kod pacijenta što dalje vodi ka određenim komplikacijama. Moguće komplikacije nastale usled difuznog priliva ili difuznog gubitka Na^+ su bol u grudima, mučnina, povraćanje, glavobolja i grčevi u mišićima, K^+ su hipokalemija, poremećaji srčanog ritma, Ca^{2+} su bolesti kostiju, intradijalitička hipotenzija, aritmije koje se javljaju tokom hemodijalize. Stoga bi se pristup „jedne dijalize koja odgovara svima“ mogao napustiti, a dijalizat bi mogao biti propisan na individualnoj osnovi. On-line praćenje bilansa jonske mase i koncentracije vitalnih elektrolita u krvi tokom

dijalize može omogućiti takav individualizovan i prilagođen recept za dijalizu, sprečavajući ili bar ublažavajući komplikacije koje su gore navedene (Sharma et al. 2016).

Kontinuirano praćenje efikasnosti hemodijalize (npr. prenos mase uree i natrijuma) jasno je pokazalo značajnu varijabilnosti koja postoji između pacijenata koji se nalaze na hemodijalizi (McIntyre et al. 2003). Ovde je posebno bitno napomenuti da se varijacije koje postoje među pacijentima najčešće precenjaju, ali uticaj razlike među pacijentima ne smemo ni podceniti (Brimble et al. 2002).

Kontinuirano praćenje pacijenata na hemodijalizi korišćenjem veštačkih neuronskih mreža omogućice vrlo precizna prilagođavanja doze dijalize na osnovu ponovljenih merenja izvršenih na svakoj dijaliznoj sesiji.

Ovaj pristup jasno dovodi u pitanje trenutne najbolje kliničke prakse koje preporučuju prilagođavanje dijalizne terapije na osnovu jednog mesečnog merenja Kt / V uree. Kontinuirano intradijalizatsko merenje pomoću veštačke neuronske mreže za praćenje stanja pacijenta pružice nove alate za prilagođavanje ciljane doze (Azar 2013).

2.1.2 Uređaji za monitoring uree

Uređaji za nadzor uree prvi su razvijeni i korišćeni u kliničkoj praksi. Istorijski gledano, jedan od važnijih ciljeva tokom terapije hemodijalizom je uklanjanje uree po sesiji hemodijalize. Uobičajeno se to izražava ili odnosom smanjenja uree u krvi (procentualno smanjenje uree po sesiji) ili Kt / V odnosom. Tokom vremena predloženo je nekoliko metoda zasnovanih na analizi krvi kako bi se pomoglo nefrolozima. U rutinskoj kliničkoj praksi, sve ove metode se oslanjaju na merenje smanjenja uree u krvi i zahtevaju uzimanje uzorka krvi pre i posle hemodijalize (Bernard Canaud et al. 2000).

2.1.3 Online monitoring uklanjanja uree

On-line merenje uklanjanja uree najviše se oslanjaju na metod merenja koncentracije uree u otpadnom dijalizatu. Ova metoda je široko prihvaćena i trenutno predstavlja referentni metod za tačnu procenu koncentracije uree koja je uklonjena tokom hemodijalize, ali ova ispitivanja obično zahtevaju prikupljanje otpadnog dijalizata (oko 180 l otpadnog dijalizata tokom seanse) te se ne mogu primeniti u rutinskoj kliničkoj praksi (Azar 2013).

Kao alternativa ovom pristupu predložena je delimična kolekcija otpadnog dijalizata, gde bi se samo deo otpadnog dijalizata (obično 1/1000 do 1/10000 od celokupnog uzorka od 180l) nosila na biohemisku analizu (Argilés et al. 1997). Mana ovog pristupa je ponovno zahtevanje biohemijskih analiza otpadnog dijalizata, što zahteva osoblje koje bi uzorkovalo otpadni dijalizat a zatim ga nosilo na biohemisku analizu, dok je prednost datog pristupa da se ipak ne uzorkuje krv od pacijenata koji se nalaze na hemodijalizi (Garred et al. 1989).

2.1.4 Monitoring uree u otpadnom dijalizatu

Nekoliko metoda je predloženo i primenjeno u hemodijaliznim mašinama koje su funkcionalno namenjene za nadzor uree. Većina ih koristi enzimatsku metodu zasnovanu na ureazi, u kojoj se beleži proces razgradnje uree (amonijum, pH) koji se detektuje ili pomoću jono specifične elektrode (Canaud, et al. 1998) ili senzorom provodljivosti (Canaud et al. 1997). Nekoliko uređaja je razvijeno i ocenjeno u kliničkim ispitivanjima (Lee et al. 1997). Uređaji koji su dostupni danas su: Urea Monitor (Hospal-Gambro, Lion, Francuska) (Calzavara et al. 1998). Monitor uree Biostat1000 (Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois) (Hernandez-Herrera et al. 2001), Biotrack (Biocare Corp., Hsindu, Tajvan) (Lim et al. 1999).

Najnovije dostignuće u ovom polju bazirano je na kombinovanoj upotrebi enzima ugrađenih u mikročip (Micromedia-Hemodia, Labege, Francuska). Biosenzor tačno meri koncentraciju uree u otpadnom dijalizatu i kontinuirano prenosi podatke putem WiFi veze na udaljeni kompjuterizovani sistem (Micromedia). Zbog dodatnih troškova generisanih upotrebom materijala za jednokratnu upotrebu (ureaze), većina ovih uređaja više se ne koristi u klinici za rutinsko nadgledanje. Zanimljiv pristup koji meri koncentraciju uree i potencijalno drugih biološki relevantnih molekula u istrošenom dijalizatu predložen je korišćenjem spektroskopske analize ultraljubičaste apsorbanse na jednoj talasnoj dužini (Fridolin et al. 2002; Uhlin et al. 2003).

Merenja uree zasnovano na otpadnom dijalizatu pruža metod za procenu opadanja koncentracije uree, koja je surogat smanjenja uree u krvnoj plazmi. Na osnovu ovog alata moguće je izračunati stopu pojave azota koja bi pružila procenu nutritivne vrednosti proteina (Luman et al. 2009). Sada je najčešće korišćena mera adekvatnosti dijalize zasnovana na Kt / V na bazi krvi, indeksu koji je bio predmet opsežnih studija koje su utvrdile njegovu povezanost sa mortalitetom kada je ova vrednost bila ispod granične vrednosti (Eknoyan et al. 2002). Međutim, ove metode (merenja na bazi dijalizata) su pokazale visok stepen korelacije sa Kt / V merenom uzorkovanjem krvi i teoretski bi trebale da pruže istu prediktivnu vrednost za ishod kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću (Azar 2013).

2.1.5 Optički monitoring dijalizne doze

U poslednjih deset godina posebna pažnja usmerena je na razvoj optičkih metoda u monitoringu hemodijalize u cilju procene parametara kvaliteta doze dijalize. U principu samo dve optičke tehnike napredovale su do kliničke upotrebe. Te dve spektroskopske tehnike su ultraljubičasta (UV) i bliska infracrvena (NIR) apsorpciona tehnika. Ove dve tehnike istraživačima su pružile pouzdane rezultate kada je u pitanju bila detekcija uree u otpadnom dijalizatu, što je dalo mogućnost za izračunavanje parametara kvaliteta na osnovu uree u smislu Kt / V i URR. Problem je jedino činjenica da UV metoda apsorpcije ne može meriti ureu kao jednu supstancu, umesto toga, koristi se visoka korelacija između koncentracije uree i apsorpcije UV u istrošenom dijalizatu pri proceni koncentracije uree.

Za razliku od UV spektroskopije, NIR spektroskopija može direktno meriti ureu koristeći obradu signala sirovih NIR spektra. Predviđene koncentracije uree korišćenjem NIR opsega pokazuju odlično slaganje sa koncentracijama uree izmerenim standardnim hemijskim testovima.

Dalji trend istraživanja treba da bude usresređen na praćenje i drugih rastvorenih supstanci, osim uree u otpadnom dijalizatu. Ovo za cilj može posedovati približavanje sveobuhvatnijoj slici procesa klirensa otpadnih materija hemodijalizom koja je čvrsto povezana sa morbiditetom i preživljavanjem dijaliznih pacijenata u poređenju sa trenutnim proračunima doze hemodijalize (Azar 2013).

2.1.6 Osnova monitoringa optičkog monitoringa dijalize

Optičke metode koje istražuju problem monitoringa hemodijalize imaju relativno mladu istoriju koja je započeta pre otprilike četrdeset godina razvojem tehnike tačne hromatografije visokih performansi (HPLC), koja za analizu koristi ultraljubičaste ili vidljive (UV / Vis) spektroskopske podatke (Gordon et al. 1975). HPLC su korišćeni za razdvajanje molekula i identifikaciju sadržaja u plazmi, urinu i takođe otpadnomdijalizatu (Mann et al. 1984). Rođena je „era pretraživanja uremijskih toksina“. Korišćenje standardnih laboratorijskih fotometara kao mere uklanjanja rastvorenih supstanci tokom hemodijalize uveli su Boda i saradnici (Boda et al. 1977). Oni su pokazali da postoji eksponencijalno smanjenje apsorpcije UV na talasnoj dužini od 210 nm u otpadnom dijalizatu tokom trajanja hemodijalize. Uvođenjem optike od svetlih vlakana sredinom

1980-ih i razvojem monohromator-detektora početkom 1990-ih, bliska infracrvena spektroskopija (NIRS) postala je moćnija za naučna istraživanja. Ipak, trebalo je sačekati kraj 20. veka, kada su i UV i NIRS tehnike mogle da učestvuju u razvoju kao alati koji se primenjuju za praćenje doze hemodijalize (Azar 2013).

2.2 Dijalizna doza, monitoring optičkim metodama

2.2.1 UV spektroskopija

Prva dostupna publikacija o praćenju uree u otpadnom dijalizatu, napisana je od strane mađarske grupe Gal i saradnici. Rad opisuje UV transmitansu otpadnog dijalizata na talasnoj dužini od 254 nm, za koju se verovalo da je najefikasnija talasna dužina za procenu i praćenje procesa hemodijalize (Gal et al. 1980).

U samom radu došli su do zaključka da su teško difuzibilni sastojci imali veću stopu eliminacije u poređenju sa stopom uklanjanja malih, lakše difuzibilnih komponenata. Mnoga od tih saznanja razlikuju se od znanja koja danas posedujemo, ali je njihova teoriska zamisao bila ispravna, što su dokazali skoro dve decenije kasnije istraživači iz Sankt Peterburga. Vasilevski i saradnici, u radu su dokazali mogućnost monitoringa hemodijalize uz nadgledanje dijalizne tečnosti tokom hemodijalize pomoću UV apsorpcije (Vasilevski et al. 1999)

U vrlo kratkom vremenskom periodu, 2001. godine, objavljene su nezavisne studije o on-line praćenju rastvorenih supstanci u dijalizatu primenom UV apsorpcije (Fridolin, Magnusson, Lindberg et al. 2001, 2002), ova grupa istraživača istražila je proces uklanjanja različitih uremijskih rastvorenih supstanci u otpadnom dijalizatu, i procenjivala parametar Kt/V pomoću UV apsorpcione krive.

O prvoj kliničkoj studiji, koja povezuje UV spektroskopiju sa stvarnom kliničkom primenom, koja je predstavljena kroz izračunavanje Kt/V , koristeći UV apsorpciju - izvestili su Uhlin i saradnici 2003. godine (Uhlin et al. 2003).

Očigledno, do ovog trenutka, nije objavljena nijedna klinička studija, u kojoj je predstavljena doza dijalize izračunata kao Kt / V pomoću UV apsorpcije. Uzbudljiva saradnja između Uhlina i Fridolina u okviru optičkog praćenja doze dijalize koristeći UV spektroskopiju smatra se za temelj istraživanja otpadnog dijalizata. Radovi koji istražuju vezu UV spektroskopske analize uremijskih supstanci u dijalizatu predstavile su grupe iz Japana (Umimoto et al. 2009) i iz St. Peterburga (Vasilevski et al. 1999) klinička validacija prototipa uređaja i komercijalno dostupan monitor doze za dijalizu apsorpcije UV utvrdio je Castellarnau sa saradnicima (Castellarnau et al. 2010).

Koncentracija uree u dijalizatu koje su kasnije korišćene za korelacione analize i matematičke transformacije, uzorkovane su u određeno vreme tokom dijalize: na 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 i 240 min. Dati uzorci uzimani su iz odvodne cevi za dijalizat. Ovde treba obratiti posebnu pažnju, jer je cev koja se koristila u ovom slučaju u 120 minutu hemodijalize, bila kontaminirana otpadnim dijalizatom koji je prošao kroz cev u 15, 30 minutu. Posebno je u sferi biokompatibilnosti poznato da se na stranicama cevi uvek formira film od uremijskih toksina koji su prethodno prošli. Da bi se izbegao ovaj problem, otpadni dijalizat je uzorkovan odmah na izlazu iz filtera, prilikom istraživanja vezanog za disertaciju.

Navedene studije su ukazale da je glavna rastvorena supstanca odgovorna za apsorpciju UV u istrošenom dijalizatu jedinjenja mokraćne kiseline, belančevine, nisko-molekularne mase. Eksperimenti u UV oblasti između 200-400 nm omogućili su prepoznavanje dominantnih uremijskih toksina u 5 hromatografskih vrhova identifikovanih kao kreatinin i mokraćna kiselina (Lauri et al.

2010).

Bitno je osvrnuti se na rezultate ovih istraživanja, jer su ona postavili temelj, za izradu ove disertacije, i dala su osnovna saznanja o rastvorenim supstancama u otpadnom dijalizatu. Kao što je prikazano u ovom istraživanju, UV apsorpcija je najveća za uzorke uzete u ranoj fazi lečenja. Za referentni rastvor korišćen je čisti dijalizat uzet pre početka dijaliznog tretmana, označen kao 0 min. U otpadnom dijalizatu lako je izmeriti apsorpciju u NIR regionu zbog odgovarajućeg dinamičkog opsega signala apsorpcije. Potrebno je posebno naglasiti da urea ne poseduje jasan spektroskopski otisak u UV delu već u NIR delu elektromagnetnog spektra (Azar 2013).

2.2.2 UV absorbansa uremijskih rastvora

Poznato je iz HPLC studija, da UV apsorpcija ne meri apsorpciju jedne određene rastvorene supstance. Signal apsorpcije odražava doprinos nekoliko jedinjenja koja apsorbuju UV elektromagnetne talase u istrošenom dijalizatu, dok najjači uticaj imaju jedinjenja nisko-molekularne mase rastvorljiva u vodi (Lauri et al. 2010). Ako je koncentracija rastvorene supstance u korelaciji sa ukupnom UV apsorbancom rastvorenih supstanci, tada se za rastvorenu supstancu mogu napraviti modeli funkcionalne kalibracije (transformacije). Dokazana je visoka korelacija između UV apsorpcije na talasnim dužinama od 280-320 nm i koncentracije nekih rastvorenih supstanci u istrošenom dijalizatu kao što su urea, kreatinin i mokraćna kiselina (Fridolin et al. 2002). Korelacije su blizu 1,0 kod svakog pojedinačnog tretmana. Nedostatak datih istraživanja je broj pacijenata koji su bili uključeni u studiji, dokazi se baziraju na jednoj hemodijalizi jednog pacijenta.

2.2.3 Izbor talasnih dužina za monitoring hemodijalize

Studije odnosa između UV i uree ukazale su da bi talasne dužine od 280 do 320 trebalo da budu primerene za on-line merenje jer mogu detektovati male molekule rastvorljive u vodi, poput uree (Fridolin et al. 2002). U ovom opsegu talasnih dužina postoji relativno jak linearni odnos između UV apsorpcije i koncentracija uree, kreatinina i mokraćne kiseline. Talasne dužine u ovom opsegu, koje su se uglavnom koristile u nekoliko studija, iznose 280 nm, 285 nm i 297 nm (Fridolin et al. 2002; Jerotskaja et al. 2010; Uhlin et al. 2003, 2006). Razlog za ovakav dobar odnos može se objasniti prevladavajućim doprinosom jedinjenja nisko-molekularnih težina rastvorljivih u vodi (Lauri et al. 2010). Posebno je bitno naglasiti da je u svim dosadašnjim studijama koncentracija uree, kreatinina i mokraćne kiseline određivana u otpadnom dijalizatu.

Bitno je napomenuti da je data korelacija rezultat praćenja samo jedne hemodijalize jednog pacijenta, studiju je potrebno proširiti praćenjem više pacijenata, čiji bi svi spektri činili jednu matricu podataka

2.2.4 Bliska infracrvena Spektroskopija

Druga metoda za merenje uree u istrošenom dijalizatu korišćenjem NIR opsega elektromagnetnog zračenja prvo je opisana u doktorskoj tezi Kupcinskasa 2000. godine (Kupcinskasa 2000), koju su sledili radovi Eddija i Arnolda 2001. godine (Eddy et al. 2001), Jensena i Baka (Jensen, Bak, et al. 2004), dalje istraživanje na polju NIR skeniranja otpadnog dijalizata su nastavile pomenute grupe (Cho et al. 2008; Eddy et al. 2001; Jensen et al. 2004; Olesberg et al. 2004). Metoda je pokazala da može da vrši on-line merenje koncentracije uree u otpadnom dijalizatu (Olesberg et al. 2004). Do sada nije objavljena nijedna klinička studija sa izračunatom dozom dijalize kroz Kt / V ili URR primenom NIR zračenja. Apsorpcija NIR svetlosti zasniva se na molekularnim interakcijama i kombinacionim vibracijama kada NIR svetlost prolazi kroz uzorak. Kao rezultat, molarna apsorptivnost u NIR regionu je obično prilično mala. Optička merenja fizioloških rastvorenih supstanci, koja se nalaze u vodi, korišćenjem NIR, obično imaju signal koji potiče od vode koji je

za nekoliko redova veličine viši od signala koji potiče od rastvorene supstance.

NIR skeniranja uree izvršena su u oblasti 0,80 - 1,16 mikrometra (Eddy et al. 2001), 1,468 mikrona (Kupcinskis et al. 1998), 2,0 - 2,5 mikrometra (Cho et al. 2008; Eddy et al. 2001; Olesberg et al. 2004) i srednji IR opseg - region 6,45 - 10,0 mikrometra (Jensen et al. 2004). Budući da se uglavnom koristi NIR opseg talasnih dužina, za ovaj pristup odabran je zajednički naziv „Bliska infracrvena spektroskopija (NIRS)“. Da bi se eliminisali ometajući faktori tokom NIRS merenja, mora se primeniti nešto naprednija tehnologija od standardnog spektrometra sa dvostrukim snopom koji se koristi tokom praćenja doze dijalize UV apsorpcije. Dve vrste spektrometara korišćene su za određivanje koncentracije uree pomoću NIRS-a u istrošenom dijalizatu. Prvi spektrometar je FTIR koji se bazira na Furijeovoj transformaciji (Eddy et al. 2001; Eddy et al. 2003; Jensen et al. 2004; Olesberg et al. 2004) dok je drugi AOFT (eng. acousto optical tunable filter) spektrometar (Cho et al. 2008).

FT-NIR spektrometar sadrži Majklsonov interferometar, koji poseduje daleko bolji odnos signal/šum u odnosu na standardne NIR spektrometre. Međutim, spektrometri zasnovani na interferometru su osetljivi na parametre okoline, kao što su temperatura i vibracije, skupi su i glomazni, i ne mogu se smanjiti jer u sebi imaju ogledala sa jasno definisanim optičkim putem (Cho et al. 2008). Spektrometar zasnovan na AOFT je jeftinije rešenje koje se istovremeno može i smanjiti, ali srednji kvadratni (RMS) nivo buke je viši za spektre prikupljene AOFT spektrometrima (Cho et al. 2008). Usled navedenih nedostataka date tehnike, u datoj disertaciji kao merni uređaj korišćen je UV/VIS/NIR spektrometar, koji ima senzorne sposobnosti UV, koristeći NIR deo spektra.

2.2.5 Prednosti i mane UV i NIR spektroskopije za monitoring hemodijalize

Tehnikom UV apsorpcije je jednostavno rukovati, dok je nivo signala visok za uremičke rastvorene materije u otpadnom dijalizatu što čini uticaj drugih faktora (npr. temperature, pH, kretanje molekula vode itd.) minimalnim. Mala apsorptivnost biomolekula u NIR spektralnom opsegu generiše relativno male vrednosti apsorpcije u klinički relevantnim koncentracijama (Cho et al. 2008).

To zauzvrat rezultira da je odnos signal / šum, koji određuje tačnost koncentracija rastvorenih supstanci, veoma osetljiv na temperaturu.

Tehnologija UV apsorpcije, koja se danas primenjuje, ne meri samo jednu rastvorenu supstancu. Umesto toga, signal odražava zbir svih jedinjenja koja apsorbuju UV u otpadnom dijalizatu. To otežava odabir određene uremične rastvorene supstance. S druge strane, korelacija je visoka sa nekoliko rastvorljivih materija u vodi, u slučaju otpadnog dijalizata, što pruža mogućnost da sa zadovoljavajućom tačnošću procenimo stopu uklanjanja rastvorene supstance. Korišćenjem odnosa između UV apsorpcije i poznate rastvorene supstance, procena uklanjanja je moguća čak i kada rastvorena supstanca uopšte nije UV aktivna, npr. u slučaju uree. Urea se apsorbuje u IR regionu, što omogućava procenu uklanjanja uree NIRS-om. Na osnovu datog saznanja, odabran je NIR region, kao region u kome su supstance iz otpadnog dijalizata, optički aktivne.

Prema postojećim IR osobinama, materije koje poseduju sposobnost interakcije sa ureom u otpadnom dijalizatu su glukoza, kreatinin, fosfat, laktat, bikarbonat i sirćetna kiselina (Cho et al. 2008; Eddy et al. 2001; Jensen et al. 2004; Jensen et al. 2002; Olesberg et al. 2004), što se može videti kao mogućnost nadgledanja nekoliko rastvorenih supstanci pomoću NIRS-a.

2.2.6 Monitoring mokraćne kiseline tokom hemodijalize

Mokraćna kiselina je hidrosolubilno jedinjenje (molekulska težina 168,1) koje je završni metabolit purina kod ljudi. Povišena koncentracija mokraćne kiseline u serumu doprinosi endotelnoj

disfunkciji i povećanom oksidativnom stresu (Hayden et al. 2004).

U studijama je predstavljena dobra korelacija između UV apsorpcije u istrošenom dijalizatu i koncentracije nekoliko rastvorenih supstanci u otpadnom dijalizatu, što ukazuje na to da se tehnika može koristiti za procenu uklanjanja zadržanih supstanci (Fridolin et al. 2002). Studija je izvedena u dva dijalizna centra u dve različite zemlje. Svrha je bila da se utvrdi da li bi bilo moguće stvoriti određeni model za mokraćnu kiselinu, a da se i dalje koristi ista talasna dužina (285 nm) koja je ranije korišćena kada se procenjivalo uklanjanje uree (Uhlen et al. 2005). Činjenica da je mokraćna kiselina rastvorena supstanca koja apsorbuje UV (Jerotskaja et al. 2007) učinila je tu studiju još zanimljivijom. Rezultati pokazuju mogućnost procene ukupne uklonjene mokraćne kiseline korišćenjem UV metoda.

2.2.7 Monitoring uremijskih toksina izvan uree

Činjenica je da je urea netoksična supstanca i samo marker za rastvorljive supstance male molekulske mase koje je potrebno ukloniti hemodijalizom, Evropska grupa za uremičke toksine (EUTok) identifikovala je još nekoliko relevantnih uremičnih toksina koristeći metode optičke analize. Ovde se može postaviti pitanje povezano sa daljim razvojem optičkih tehnika - „Da li bi neki od ovih identifikovanih uremičnih toksina mogao da se meri optički i on-line?“. Od 90 jedinjenja koja je EUTok grupa identifikovala kao uremičke toksine (Vanholder et al. 2003), iz spektroskopskih baza podataka identifikovano je da 36 apsorbuje UV i da među njima približno 25 apsorbuje blizu 297 nm. Pored ovih 90 jedinjenja koja se pominju kao uremični toksini, u dijalizatu ima još više rastvorenih supstanci koje su optički aktivne na 297 nm i dodaju izmereni signal UV apsorpcije. Otpadni dijalizat sadrži nekoliko različitih upijajućih jedinjenja, a koncentracije rastvorenih supstanci različito opadaju tokom sesije za pojedince. Kriva UV apsorpcije stoga može biti individualni „klinički otisak“ pacijentovog zbira nekoliko UV spektara.

2.2.8 Fluorescentni foto-indukovani senzori

Veliki razvoj hemije pružio je mogućnost za razvoj senzora koji prate molekule na osnovu katjona (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) koji su vezani za dati molekul a sami imaju sposobnost fluorescentnog foto-indukovanog procesa. Intenzitet fluorescencije ukazuje na specifičnu koncentraciju analita. Izbor fluorofora može se u potpunosti zasnivati na talasnim dužinama pobude i emisije, dok se receptor može odabrati na osnovu analita koji će se ispitivati. Stoga se za pobudu mogu koristiti jeftini i stabilni izvori svetlosti vidljivog spektra (400–700 nm) poput LED dioda ili malih lasera. Iako je ovaj uređaj sposoban za merenje svih osnovnih elektrolita u fiziološkom rastvoru, uređaji su stolni laboratorijski uređaji koji se koristi za off-line analizu uzoraka i ne mogu se koristiti za online skeniranje elektrolita tokom dijalize. English i sar. (English et al. 2011) su koristili senzor za natrijum, uspešno su odredili koncentraciju natrijuma, ali eksperimentalna postavka je složena i još uvek nepraktična za klinički tretman (Sharma et al. 2016).

2.2.9 Laserska spektroskopija

Druga potencijalna optička tehnologija za merenje koncentracije jona zasnovana je na principu laserske spektroskopije (engl. laser-induced breakdown spectroscopy - LIBS) (Cremers et al. 2000). Elementarna analiza u LIBS-u vrlo je slična fotometriji plamena, ali umesto gasnog plamena koristi se snažno fokusirani laserski impuls direktno u mlaz tečnosti. Zbog visoke temperature atomi su pobuđeni i kada se vrata u svoje osnovno stanje, odašilju fotone sa karakterističnim spektralnim linijama. Tada se elementarni sastav može odrediti iz rezultujućeg spektra emisije.

Spektralne linije specifične su za određeni atom i ukazuju na specifičnu koncentraciju jona. Zbog toga je laserska spektroskopija merna tehnologija koja ne zahteva nikakav direktan kontakt sa

tečnošću. Odsustvo jonsko-selektivne membrane zaobilazi probleme interferencije koja nastaje usled oblaganja membrane koja je dugo vremena bila u kontaktu sa fluidom koji se ispituje.

Zbog toga se LIBS može primeniti za merenja jona u istrošenom dijalizatu. Prednosti LIBS uključuju analizu više elemenata u stvarnom vremenu (u principu, sve elemente ako je snaga lasera dovoljno velika), bez pripreme uzoraka i visoku osetljivost (do nivoa u ppm, ako je snaga lasera dovoljno velika).

Primena LIBS tehnologije za *on-line* određivanje elektrolita u protočnom dijalizatu tek je nedavno predložena (Klomp et al. 2014).

2.2.10 Monitoring dijalize jona

Druga metoda koja se trenutno koristi u kliničkoj praksi za praćenje efikasnosti dijalize zasniva se na merenjima jonske dijalize. U ovom slučaju, beleži se dijaliza elektrolita koja se meri u ponovljenim intervalima (obično svakih 30 minuta) tokom sesije dijalize. Zanimljivo je da je u nekoliko studija dokazano da je jonska dijaliza bila vrlo usko povezana sa klirensom uree i da se može koristiti kao ponovljivi surogat za kvantifikaciju dijalize u hroničnom ili akutnom okruženju (Ridel et al. 2007). Dva glavna uređaja za praćenje jonske dijalize razvijena su i primenjena u konvencionalnim aparatima za dijalizu: Diascan (Hospal, Lion, Francuska) i Online Clearance Monitor (Fresenius, Bad Homburg, Nemačka) koja se zasnivaju se na istom principu (Rački et al. 2005).

Ukratko, u ovoj metodi potrebna su dva merača provodljivosti, koja zasebno nadgledaju provodnost dijalizata na ulazu i na izlazu. Budući da je provodljivost povezana sa koncentracijom jona u kojoj je koncentracija natrijuma u velikoj meri dominantna.

Uzimajući u obzir da je obim difuzije kroz dijaliznu membranu za natrijum i ureu sličan, jonska dijaliza blisko odražava klirens uree. Konačno, ova izmerena jonska dijaliza (K) se tada može izraziti Kt / V indeksom. Merenje jonskog Kt / V primenjeno je na nekoliko mašina za hemodijalizu i hemodiafiltraciju (Gross et al. 2007). Potvrđeno je u kliničkim studijama da jonska koncentracija ima tendenciju da usko korelira sa merenjima na bazi uree iz krvi ili dijalizata, ali ovakav način merenja ima tendenciju da potceni klirens uree (Al Saran et al. 2010). Nekoliko studija koje su koristile ovu metodu kao praćenje kontrole kvaliteta tokom vremena naglasile su značajan stepen interpatibilne varijabilnosti u uklanjanju rastvorenih supstanci (Katopodis et al. 2002).

2.2.11 Monitoring uklanjanja natrijuma

Procena podataka o prenosu natrijuma i vode kroz membranu tokom hemodijalize je od velikog potencijalnog interesa za pravilno održavanje zapreminskog bilansa tečnosti pacijenata sa anuričnom hroničnom bubrežnom bolesti. Adekvatno uklanjanje interdijalitičnog natrijuma je od presudne važnosti za adekvatnu dijalizu, korekciju vanćelijske zapremine i kontrolu arterijskog pritiska. Na osnovu savremene tehnologije koja se oslanja na izuzetno precizne merače provodljivosti, fluks natrijuma se može precizno proceniti upoređivanjem koncentracije natrijuma u svežem ulaznom dijalizatu i otpadnom dijalizatu.

Moret i saradnici su u studiji pokazali da je promena jonske mase izmerena praćenjem promena u provodljivosti, omogućava kvantifikaciju prenosa mase natrijuma (Moret et al. 2002). Međutim značajne razlike u uklanjanju natrijuma mogu se uočiti među pojedincima koji se nalaze na hemodijalizi.

Odnos između interdijalitičkog povećanja telesne težine, nivoa krvnog pritiska i koncentracije natrijum u dijalizatu može se optimalno iskoristiti čim se odmeravanje mase natrijuma izmeri

pomoću praćenja provodljivosti natrijuma u dijalizatu. U ovom prilično sofisticiranom pristupu, uklanjanje natrijumove mase prilagođeno je ličnim individualnim potrebama, dok je koncentracija natrijuma u dijalizatu usmerena na predijalizu koncentraciju natrijuma u plazmi pacijenta (Mercadal et al. 2008). Tačnost metode zavisi od procenta unosa natrijuma u organizam.

2.2.12 Monitoring Vaskularnog pristupa

Metoda zasnovana na ultrazvuku (monitor HD01-03 kompanije Transonic Systems, Inc., Ithaca, NI) široko je priznata kao referentna metoda monitoringa vaskularnog pristupa. Na osnovu dva spoljna ultrazvučna senzora zakačena na krvnim linijama, i pod uslovom da se razblaživanje krvi stvara injektiranjem fiziološkog rastvora u vensku liniju, sistem za monitoring ima mogućnost merenja efektivnog protoka krvi, vaskularnog protoka sa velikom tačnošću (Krivitski et al. 2004).

2.2.13 Online monitoring hemoglobina

On-line praćenje hemoglobina može se postići pomoću senzora za krv (Blood Sensor Device - BSD). U tu svrhu mogu se koristiti sistemi za praćenje zapremine krvi koji mere apsolutnu vrednost hemoglobina (ili hematokrita). Uređaji za senzore krvi postoje kao integrisana komponenta aparata za hemodijalizu ili kao spoljni samostalni mobilni monitor. Nekoliko aparata za hemodijalizu (Hemoscan, Hospal, Lion, Francuska (Paolini et al. 1995) opremljeni su sistemom za praćenje zapremine krvi i pružaju ove informacije u realnom vremenu.

Alternativno, samostalni BSD uređaji (CritLine, HemaMetrics, Kaisville, USA) mogu se istovremeno instalirati tokom dijalize na arterijskoj krvnoj liniji ili se koristiti van mreže, ali na licu mesta (HemoCue AB, Angelholm, Švedska) (Montagnac et al. 2006). Pored toga, HemaMetrics je razvio specifični softver za upravljanje anemijom nazvan Crit-Line Anemia Manager (CLAM) zasnovan na merenju hemoglobina. BSD, međutim, treba kalibrisati u lokalnoj laboratoriji i mora se uzeti u obzir ozbiljan oprez pri očitavanju koncentracija hemoglobina u realnom vremenu, jer ovi uređaji nisu sertifikovani da daju sliku o sastavu krvi.

2.2.14 Sistem za kontrolu kvaliteta hemodijalize

Proces osiguranja kvaliteta je od suštinske važnosti u programu hemodijalize za obezbeđivanje adekvatne hemodijalizne doze za konačno poboljšanje ishoda bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega. Koncept optimalne dijalize koji je usvojen je prilagođen proceni adekvatnosti dijaliznog lečenja pacijenata sa dijabetesom sa hroničnom bubrežnom bolesti (Desai et al. 2008). Pojam optimalne dijalize je skup subjektivnih i objektivnih kriterijuma koji služe da izraze efikasnost lečenja i utiču na morbiditet i mortalitet pacijenta na dijalizi. Trenutna metodologija koju kliničari koriste za procenu efikasnosti dijalize oslanja se na ciljni pristup zasnovan na nekoliko vitalnih pokazatelja koji omogućavaju fiksni opseg vrednosti prema medicini zasnovanoj na dokazima (Stoffel et al. 2004).

Na osnovu ovog pristupa, moguće je pružiti pojedinačnom pacijentu najbolje mogućnosti ličnog lečenja, ali i obezbediti jednak kvalitet lečenja svim pacijentima na hemodijalizi. Proces kontinuiranog poboljšanja kvaliteta zahteva analizu postignutih ciljeva u realnom vremenu kako bi se ispravili, ako je potrebno, bilo na pojedinačnom ili na nivou grupe pacijenata (Sehgal et al. 2002). On-line praćenje efikasnosti dijalize koje monitor vrši pomoću različitih uređaja (npr. jonska dijaliza, kvantifikacija dijalize uree, recirkulacija, bilans mase natrijuma, koncentracije hemoglobina, krvni pritisak itd.) predstavljaju idealno rešenje za kontinuiranu kontrolu kvaliteta na individualnom nivou.

2.3 Uočavanje problema sadašnjih metoda monitorniga

Od pronalaska Tomasa Grejema da pergament poseduje svojstva polupropustljive membrane do konstrukcije prve Kolfove mašine za dijalizu 1943. godine prošlo je gotovo osam decenija. U samom početku istraživanje je bilo fokusirano na to da se pacijenti oslobode uremijskih simptoma, međutim, primena hemodijalize omogućila je dugo preživljavanje pacijentima, pa su se tokom poslednjih decenija istraživanja preusmerila u pravcu poboljšanja kvaliteta života i smanjenju učestalosti komorbiditeta i komplikacija vezanih za dijalizno lečenje. Kao posledica ove težnje uvodi se pojam *adekvatnost dijalize*.

Koncept adekvatnosti dijalize razvijen je ranih 1970-ih kao doza dijalize koja obezbeđuje dobru rehabilitaciju bolesnika, prihvatljiva ograničenja u ishrani, zadovoljavajuću regulaciju krvnog pritiska i produkciju eritrocita, i prevenciju uremijske neuropatije (De Palma et al. 1971). Sargent i Gotch predstavljaju kinetički model kretanja uree (UKM) kasnih 1970-ih, kao parametar za određivanje efikasnosti dijalize (Sargent et al. 1975). Vrednost ovog parametra definisala je koncentracija uree pre i nakon tretmana dijalize, težina pacijenta (pre i nakon dijalize) i vreme trajanja dijalize. Kasnije se koncept „doze *dijalize*“ sveo na obim eliminacije uree i izračunavanje indeksa Kt/V (Gotch et al. 1985). Pri tome je urea uzeta kao predstavnik svih uremijskih toksina, jer njena koncentracija u krvi i stepen njenog uklanjanja dijalizom koreliraju sa morbiditetom i mortalitetom dijaliznih bolesnika (Held et al. 1996).

Jedna od formula koja se koristi u svakodnevnoj praksi je *Single pool indeks Kt/V ($spKt/V$)* koja se izražava Daugirdasovom formulom:

$$K_t/V = -\log\left(\frac{U_{post}}{U_{pre}} - 0,008t\right) + \left(4 - 3,5\frac{U_{post}}{U_{pre}}\right) \times 100$$

gde su U_{post} -vrednost uree posle dijalize, U_{pre} -vrednost uree pre dijalize, t -vreme dijaliziranja u satima (Daugirdas et al. 1997).

Postoje mnogobrojne prednosti koje bi imao senzor za merenje adekvatnosti dijalize u realnom vremenu. On line merenja bi omogućila da se prati doza dijalize u toku svakog ciklusa, u slučaju subdijaliziranosti već tokom sledećeg tretmana, bila bi izvršena korekcija, umesto na svakih mesec dana kao što je to slučaj u praksi danas.

Interferencija je veliki problem koji se javlja kod svih amperometrijskih biosenzora prilikom merenja određene supstance u kompleksnim matricama kao što je to krv, ili čak serum. Kod biosenzora ubrzo nakon implantacije dolazi i do degradacije na samom radu biosenzora usled nakupljanja određenih supstanci na površini biosenzora i usled koagulacije koja nastaje kao posledica loše biokompatibilnosti. Oblaganje senzora proteinima ćelijske matrice je veoma čest problem koji se javlja kod ove vrste biosenzora, međutim većina istraživača nalazi rešenje baš u sistemu koji možemo direktno inkorporirati u arterijsku liniju pacijenta. Sa druge strane bilo bi zaista teško odrediti odnos benefita za pacijenta i cene samog biosenzora koji bi u realnom vremenu pružao informaciju o nivou određenih elemenata u krvi. Drugi problem koji se javlja je i nelagodnost koja nastaje usled senzora koji je inkorporiran u telo pacijenta. Problemi koji se pojavljuju prilikom skeniranja krvi kao fluida, kod pacijenata na hemodijalizi, mogu se rešiti time što se umesto krvi za skeniranje koristiti otpadni dijalizat koji nastaje kao nus produkt hemodijalize.

Podaci dobijeni iz NIR spektra otpadnog dijalizata mogu se inkorporirati u matematički algoritam koji bi imao sposobnost predviđanja hiperglikemijskih epizoda, ili pojavu anemije, ili uremije, kod pacijenata, nedostatak gvožđa, ili predikciju upalnog procesa na osnovu nivoa CRP-a ili nivoa trombocita u krvi.

Metode mašinskog učenja na mnogobrojne načine, mogu biti primenjene za modeliranje sistema za neinvazivnu predikciju koncentracije određenih elemenata. Metode mašinskog učenja su u mogućnosti da zahvaljujući optičkim, hemijskim, električnim i mikrosenzornim tehnikama, znatno poboljšaju dosadašnje rezultate postignute u neinvazivnim metodama monitoringa. Veliki pomak u efikasnosti i kvalitetu samog dijaliznog tretmana bi predstavljali NIR biosenzori koji bi omogućili realnu kliničku sliku pacijenta tokom dijaliznog procesa.

Osim ekonomske neisplativosti sadašnjih invazivnih metoda za kontrolu stanja pacijenta na dijalizi, vremenski period ponovnog testiranja, od jednog meseca je isuviše dug, i tokom njega se mogu desiti brojne promene koje mogu dovesti do pogoršanja stanja pacijenta, a da lekarski tim o tome nema informaciju.

2.4 Infracrvena spektroskopija i neinvazivno detektovanje glukoze

Jedan od ciljeva ove disertacije bilo je neinvazivno detektovanje količine glukoze u krvi pacijenta na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata i metoda mašinskog učenja. Brojne komplikacije koje se javljaju kao posledica dijabetesa mogu biti izbegnute frekventnijim monitoringom i informacijom o trenutnoj koncentraciji glukoze u krvi pacijenta. Nažalost, sama procedura je invazivna a samim tim i bolna, a pacijenti sa dijabetesom, primorani su da nekoliko puta tokom dana, uzorkuju krv sa površine prstiju i na taj način odrede količinu glukoze u krvi. Ova metoda ne pruža kontinualnu informaciju o nivou glukoze u krvi na taj način iz evidencije gube se epizode hiperglikemije, jer sam pacijent nema saznanje o istoj, a to neznanje vodi ka još višim koncentracijama glukoze u krvi, koje bez adekvatnog reagovanja mogu da ostave trajne posledice.

Optimalne tehnike za nadgledanje količine glukoze u krvi bi trebalo da budu neinvazivne, i što je još važnije neophodno je da obezbede kontinuirano nadgledanje. Koristeći rezultate ovih metoda, pacijenti i medicinsko osoblje bi bili u mogućnosti da adekvatno reaguju na pojavu hiperglikemije i omoguću pacijentu da održava normoglikemiju.

Neinvazivne metode za monitoring nivoa glukoze u krvi bazirane na infracrvenoj spektroskopiji razvijene su još tokom 90-ih godina (Arnold 1996). Nakon toga usledio je razvoj čitave lepeze tehnika za neinvazivno određivanje nivoa glukoze u krvi koje su se bazirale na hemijskim, optičkim, i električnim tehnikama zasnovanim na mikrosenzorima i kompjuterskim tehnologijama (García-Guzmán et al. 2017). Ovaj razvoj neinvazivnih tehnika bio je zasnovan na uspešnim *in vitro* studijama koje su se bazirale na određivanju količine glukoze u vodenim rastvorima (Amerov et al. 2005; Kramer et al. 2007) ili krvi (Li et al. 2010) uz pomoć infracrvene spektroskopije. Studije su se uglavnom zasnivale na efektima koje glukoza ima na određene sekundarne procese. Jedan od možda najpoznatijih primera je efekat koji glukoza ispoljava na rasipanje svetlosti u tkivu pacijenata. Međutim, propagacija svetlosti kroz tkivo je komplikovana usled kompleksnosti i heterogenosti matrice tkiva (Arnold et al. 2005). Ova neinvazivna merenja su neadekvatna usled niske penetracije fotona u samu matricu tkiva (Heise 2006). Komplikacije se javljaju i kao posledica činjenice da je krv nenjutnovski fluid, kao posledica promene viskoznosti krvi u funkciji otkucaja srca. Viskoznost krvi dostiže svoje maksimalne vrednosti tokom kraja procesa dijastole, i svoje minimalne vrednosti tokom procesa sistole. Takođe tokom procesa dijastole, dolazi i do agregacije crvenih krvnih ćelija (Delbeck et al. 2018).

Istraživači smatraju da se najveća apsorpcija glukoze dešava u regionu koji se prostire od 1500-1800 nm (region prvog overtone vode) i 2050-2300 nm (region koji pripada kombinacionim trakama). Nekoliko istraživača je baziralo svoja istraživanja na otkrivanju koji od ova gore pomenuta regiona sadrži više informacija o koncentraciji glukoze (Amerov et al. 2005; Chen et al. 2004; Heise et al. 1998; Kasemsumran et al. 2003). Međutim, najpoznatije apsorpcione trake glukoze locirane su na talasnim dužinama od 1613 nm, 1689 nm i 1731 nm (Hazen et al. 1998). Princip da se apsorpcioni patern bliske infracrvene svetlosti (700-1700 nm) može koristiti za određivanje koncentracije glukoze dokazan je u brojnim istraživanjima (Araujo-Andrade et al. 2004; Burmeister et al. 1999; Burmeister et al. 2000; Danzer et al. 1998; Guevara et al. 2010; Heise et al. 1994; Jagemann et al. 1995; Liu et al. 2008; Maruo et al. 2003; Müller et al. 1997; Soh et al. 2008)

2.4.1 Predviđanje hiperglikemije uz pomoć metoda mašinskog učenja

Podaci dobijeni iz NIR spektra otpadnog dijalizata mogu se inkorporirati u matematički algoritam koji bi imao sposobnost detektovanja hiperglikemijskih epizoda. Između svih dostupnih matematičkih modela, PLS (eng. *partial least squares, metoda najmanjih kvadrata*) regresija je najšire korišćen metod analize nad spektralnim podacima iz NIR regiona (Zhao et al. 2019).

Najveći problem koji se javlja kod PLS metode je pretpostavka da su zavisnosti u spektru linearne, međutim ova pretpostavka ne može biti primenjena u sistemu sa snažnim intermolekularnim i intramolekularnim interakcijama. Posebno ukoliko se radi o analizi fluida koji osim glukoze poseduje i druge supstituente. U ovom slučaju ne može se jednostavno primeniti Ber-Lambertov zakon, jer posedujemo interakcije između različitih komponenti i nepravilnu distribuciju ovih komponenti u fluidu. Sve ove tvrdnje vode ka nelinearnosti sistema, shodno tome neophodno je primeniti nelinearne metode neophodne za izgradnju robustnog kalibracionog modela. Kalibracione metode moraju imati potencial da modeliraju visoke nelinearnosti koje se mogu naći u prirodnim multikomponentnim sistemima.

Metode mašinskog učenja na mnogobrojne načine, mogu biti primenjene za modeliranje sistema za neinvazivno merenje glukoze. Metode mašinskog učenja su u mogućnosti da zahvaljujući optičkim, hemijskim, električnim i mikrosenzornim tehnikama, znatno poboljšaju dosadašnje rezultate posignute u neinvazivnim metodama monitoringa glukoze. Već su zabeležena istraživanja u kojima su primenjene metode mašinskog učenja u cilju određivanja količine glukoze u krvi (Soh et al. 2008; Zuo et al. 2005). Rezultati postignuti u ovim studijama dali su iste tačnosti kao i invazivne metode merenja glukoze.

Metode mašinskog učenja nisu primenjene samo za praćenje nivoa glukoze već su primenjene i za predviđanje hiperglikemije (Chan et al. 2011; Malik et al. 2016; Zhu et al. 2011). Random Forest, Support Vector Machine, k-nearest neighbor, i Naïve Bayes, korišćene su od strane Sudharsan B et al. (Sudharsan et al. 2014) za predviđanje hiperglikemije. Linh Lan Nguyen et al. je koristio metode mašinskog učenja za detekciju hiperglikemije koristeći elektrokardijalne signale (Nguyen et al. 2014). U slučaju nefropatije, DuBrava et al. koristio je Random Forest (RF) u cilju targetiranja određenih karakteristika koje predviđaju nastanak dijabetične nefropatije (DuBrava et al. 2017).

Korelacioni koeficijent koristeći PLSR (eng. Partial Least-Squares Regression) tehniku iznosio je 0.612, loš rezultat date tehnike je posledica nelinearnosti između glukoze i ostalih komponenti koje se nalaze u otpadnom dijalizatu. Usled niske vrednosti korelacionog koeficijenta dobijenog PLSR metodom, rešenje je potraženo u metodama mašinskog učenja. Ishan Barman et al, je pokazao slične rezultate u svojim istraživanjima (Barman et al. 2010).

2.5 Infracrvena spektroskopija i neinvazivno detektovanje anemije

Jedna od čestih komplikacija koja je prisutna kod bolesnika na hemodijalizi je anemija. Uzroci anemije kod bolesti bubrega su mnogobrojni. Jedan od najznačajnijih je smanjenje lučenja eritropoetrina, nedostatak gvožđa, vitamina mikroelemenata, povećani gubici krvi itd. Pri jako niskim vrednostima hematokrita i hemoglobina, kiseonični kapacitet krvi opada i za 50%, stoga je neophodno neinvazivno praćenje ovih elemenata. Problem anemije se u praksi rešava nadoknadom potrebnih gradivnih elemenata i upotrebom biosintetskog eritropoetina koji dovodi status hemoglobina na normalne vrednosti (Lađević et al. 2014).

Jedan od ciljeva disertacije je neinvazivno indirektno detektovanje anemije kroz praćenje indikatora crvene krvne loze (hematokrit, hemoglobin, broj crvenih krvnih ćelija, nivo gvožđa, MCV, MCH, MCHC) na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata i mašinskog učenja. Tokom lečenja anemije, potrebno je redovno praćenje koncentracije hemoglobina i određivanje dijalizne doze. Neinvazivno određivanje koncentracije hemoglobina pomoću NIRS-a pokazano je u istraživanju (Franceschini et al. 1997; Lin et al. 2016; Meinke et al. 2005; Opp et al. 2009; S. Zhang et al. 2018).

Ovo istraživanje nije prvi pokušaj upotrebe mašinskog učenja za predviđanje nivoa hemoglobina ili algoritma za predviđanje anemije. Nekoliko autora je tokom poslednjih decenija koristilo veštačke neuronske mreže da bi individualizovalo dozu eritropoetrina (Gabutti et al. 2006; Jacobs et al. 2001). Ali nijedno od ovih istraživanja nije koristilo spektar otpadnog dijalizata za predikciju vrednosti hemoglobina, uz pomoć mašinskog učenja. Zbog visoke cene tretmana, individualizacija i što ranija detekcija anemije može dovesti do smanjenja upotrebe eritropoetrina, što može rezultovati značajnim ekonomskim uštedama. Zbog toga je pristupljeno razvijanju teorijskih aspekata prediktivnih modela zasnovanih na algoritmima mašinskog učenja i NIR spektru otpadnog dijalizata.

Crvene krvne ćelije su najdominantniji apsorbujući element u krvi. Njihov doprinos spektru je za dva do tri reda veličine veći od ostalih komponenata krvi u talasnim dužinama od 250–1.100 nm (Meinke et al. 2007). Iznad 1.100 nm, apsorpcijom krvi dominiraju apsorpcioni maksimumi koji potiču od vode (Friebel et al. 2009), u ovom talasnom osegu Hb se može identifikovati kroz apsorpcione maksimume do 2400 nm (Edelman et al. 2012). U vidljivom i NIR regionu detekcija Hb je opsežno istražena (Dev et al. 2018; Lin et al. 2016; Nirengi et al. 2015; Wilkinson et al. 2019; S. Zhang et al. 2018). Opseg talasnih dužina od 700 do 1500 nm pruža potrebnu osetljivost za merenje koncentracije Hb (Pinto et al. 2013). U bolničkoj primeni Hct se u krvi rutinski određuje pomoću analizatora krvi, Friebel i sar. predlažu neinvazivnu metodu za merenje Hct-a pomoću NIR spektroskopije (250 nm i 1100 nm) (Friebel et al. 2006).

Prilikom istraživanja u disertaciji jedan od zadataka bio je i neinvazivna detekcija TIBC-a u krvi pacijenta na osnovu spektra otpadnog dijalizata i metoda mašinskog učenja. U literaturi nije pronađeno istraživanje koje je na ovaj način pristupilo neinvazivnoj detekciji TIBC-a. Poznavanje TIBC-a u krvi je važno usled činjenice da je serumski TIBC dobar prognostički parametar u proceni nutritivnog statusa nezavisno od starosti pacijenta ili broja godina na hemodijalizi (Ma et al. 2017).

U ovoj disertaciji je primenjen algoritam mašinskog učenja za predviđanje nivoa Hb, Hct, RBC, Fe, TIBC, FER, MCV i MCHC u krvi pacijenata korišćenjem NIR spektra otpadne dijalizatne tečnosti, koja za cilj ima individualizaciju tretmana hemodijalize.

2.6 Infracrvena spektroskopija i neinvazivno detektovanje uremije

Uprkos postignutom napretku, koncentracija uree u krvi pacijenata i dalje se koristi kao pokazatelj uspešnosti procesa hemodijalize (Gotch et al. 1974). To je zato što je procenat uklanjanja uree u minuti direktno povezan sa smanjenjem kreatinina i mokraćne kiseline. Urea je indirektni indikator koji odražava uklanjanje toksina male molekularne težine, dok je kreatinin marker za toksine srednje veličine koji se uklanjaju hemodijalizom.

Monitornig uz pomoću biosenzora koristi činjenicu da je kod procesa dijalize dijalizat ogledalo krvne plazme, a promena koncentracije uree u dijalizatu pruža informaciju o koncentraciji uree i posredno elektrolita u plazmi (Arrigo et al. 2000).

U literaturi postoje dokazi o postojanju više od dve stotine uremičkih toksina, koje je nemoguće sve zajedno pratiti, tako da su samo dva od njih ustanovljena kao uremički markeri: urea i kreatinin. U današnjoj praksi, isporučena doza hemodijalize određuje se iz koncentracije uree u uzorcima krvi pacijenata prikupljenih pre i posle hemodijaliznog lečenja, samo jednom mesečno ili čak ređe. Neudobnost uzrokovana vađenjem krvi potencijalno anemičnih ili pacijenata sa dijabetesom i troškovi u kombinaciji sa skupom analizom krvi čine ovaj proces neprikladnim za nadgledanje toksičnih supstanci u krvi pacijenta. Analiza krvi pruža korisne informacije o dugotrajnim problemima poput anemije, ali ne može pružiti nikakve informacije o napretku postignutom nakon jedne sesije hemodijalize.

Da bi se odredila koncentracija uree on-line u krvi pacijenta, razvijaju se senzori za monitoring uree i u dijalizatu i u krvi pacijenta (Laurie et al. 1995). Metode zasnovane na merenju u otpadnom dijalizatu imaju višestruke prednosti u poređenju sa metodama zasnovanim na merenju u krvi. U metodama na bazi dijalizata ne treba da vadimo krv pacijentima i ne dolazimo u problem sa biokompatibilnošću. Glavni nedostatak senzora za merenje koncentracije uree je upotreba hemikalija za određivanje koncentracije uree i izvođenje merenja bočnog toka. NIR-apsorpcija se može koristiti za određivanje koncentracije nekoliko molekula koji odražavaju adekvatnost procesa hemodijalize.

Procena uklanjanja metaboličkih toksina tokom postupka hemodijalize analizom krvi je indirektna metodologija. Određivanje uree, mokraćne kiseline i kreatinina skeniranjem otpadnog dijalizata proizvedenog u aparatu za hemodijalizu najbolji je način za kvantitativnu kontrolu terapije hemodijalizom u realnom vremenu (Koncki 2008).

U tu svrhu želimo da znamo kako je NIR spektar iskorišćene dijalizatne tečnosti u korelaciji sa koncentracijom ovih supstanci u krvi pacijenta. Dakle, treba utvrditi kako je apsorpcija NIR povezana sa supstancama u istrošenom dijalizatu. Takođe bismo želeli da utvrdimo kako NIR metode mogu da zadovolje zahteve koji se postavljaju u pogledu tehnike za univerzalno praćenje procesa dijalize.

Cilj ovog dela studije bio je da se osmisli nova metoda za on-line praćenje spektroskopskih karakteristika istrošenog dijalizata i njihove korelacije sa nivoom kreatinina, mokraćne kiseline i uree u krvotoku pacijenta pomoću NIR spektroskopije i veštačkih neuronskih mreža.

2.7 Značaj monitoringa ostalih analita uz pomoć NIR spektroskopije

C-reaktivni protein (CRP) je jedan od nekoliko proteina akutne faze koje generiše jetra kao odgovor na infekcije, inflamatorna stanja, kardiovaskularne i maligne bolesti, koje su čest uzrok komorbiditeta kod pacijenata na hemodijalizi. Povišena koncentracija serumskog CRP-a je snažan prediktor povećane smrtnosti kod pacijenata na hemodijalizi. Na osnovu njegove važnosti, neophodno je i adekvatno praćenje koncentracije CRP-a u krvi. U literaturi nije zabeležen pokušaj neinvazivnog detektovanja nivoa CRP-a na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata.

Prilikom istraživanja pristupili smo i neinvazivnoj detekciji nivoa ALP-a u krvi pacijenta na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata. Kontrola ovog parametra je važna jer nivo ALP-a odražava aktivnost koštanog metabolizma, uključujući i metabolizam minerala u kostima (Magnusson et al. 2001). Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću (HBB), serumski nivo ALP se obično koristi kao surogatni marker za hiperparatiroidizam. Povišeni nivo ALP-a ukazuje na visoku stopu oboljenja kostiju u HBB.

Prilikom istraživanja pristupili smo i neinvazivnoj detekciji nivoa različitih elemenata, kao što su kalijum, kalcijum, natrijum, magnezijum u krvi pacijenta na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata. Epidemiološke, eksperimentalne i kliničke studije ukazuju da su kalijum, kalcijum, natrijum važni regulatori krvnog pritiska (Glatz et al. 2017). Visoka učestalost i prevalenca kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata na HD-u je povezana sa visokim krvnim pritiskom, uglavnom uzrokovana promenom elektrolita tokom hemodijalize. Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti pacijenata na hemodijalizi (HD).

Sprovedena je i neinvazivnoj detekcija nivoa bikarbonata u krvi pacijenta na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata. Abnormalni nivoi bikarbonata u serumu povezani su sa povećanim mortalitetom kod pacijenata koji su bili na tretmanu dijalize (Chang et al. 2017; Dobre et al. 2020; Rezende et al. 2017). Prilikom istraživanja literature, nismo pronašli dokaze o sličnom istraživanju.

2.8 Prednosti NIR spektroskopije i mašinskog učenja za monitoring stanja pacijenta na hemodijalizi

Tradicionalni način određivanja Kt/V i merenje adekvatnosti dijalize jednom mesečno ne obezbeđuju idealne rezultate u praksi. Posledice neadekvatnog sistema monitoringa počivaju na činjenici da se provere adekvatnosti dijalize ne izvode dovoljno često, i da pacijenti ponekada mogu biti subdijalizirani u dužem vremenskom periodu dok im se ne prepiše nova doza dijalize. Ova pojava ima mnoštvo negativnih efekata na pacijenta. Adekvatnost merenja koja se zasnivaju na analizi krvi zavisi od mnoštva faktora, kao najbitniji faktor se javlja vreme u kome se vrši uzorkovanje krvi, i krvni sud iz koga se vrši analiza krvi. Smatra se da je dan uzimanja uzorka reprezentativan isto toliko koliko i ostali dani u toku meseca, nasuprot tome istraživanja pokazuju da je adekvatnost dijalize viša u danu uzorkovanja nego u ostalim danima u mesecu. Ovo se može pripisati tome da se velika pažnja pacijenta i medicinskog osoblja usmerava na uspešnost tretmana dijalize tog dana kada se vrši provera adekvatnosti. Međutim, koncept adekvatnosti dijalize podrazumeva ne samo uklanjanje uremijskih simptoma, već i potpunu rehabilitaciju pacijenta i kontrolu stanja pacijenta sa terminalnom insuficijencijom bubrega. Dosadašnja istraživanja usmerena su isključivo na detekciju i eliminaciju uremijskih toksina, i to na osnovu praćenja uree i kreatinina, i njihove eliminacije iz organizma, uglavnom na osnovu skeniranja otpadnog dijalizata

uz pomoć neke od optičkih metoda (prevažodno pomoću UV). Akcenat praćenja dijalize ne sme ostati samo na praćenju uremijskih toksina, već se mora premestiti i na kontrolu stanja pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom.

Otpadni dijalizat sadrži nekoliko različitih apsorbirajućih jedinjenja i koncentracije rastvorenih supstanci se smanjuju na različite načine tokom sesije. Kriva NIR apsorbancije može stoga biti pojedinačni "klinički otisak" pacijentovog zbira nekoliko NIR apsorbirajućih supstanci i stoga mogući parametar za praćenje ukupne koncentracije određenih rastvora tokom dijalize. Ostaje da se pronađe pojedinačni doprinos pojedinačnih rastvornih supstanci u signalu apsorbancije, koji takođe zavisi od toga koje talasne dužine se koriste prilikom ispitivanja.

U skladu sa analizom predmeta istraživanja i uočenim problemima osnovni ciljevi istraživanja doktorske disertacije su:

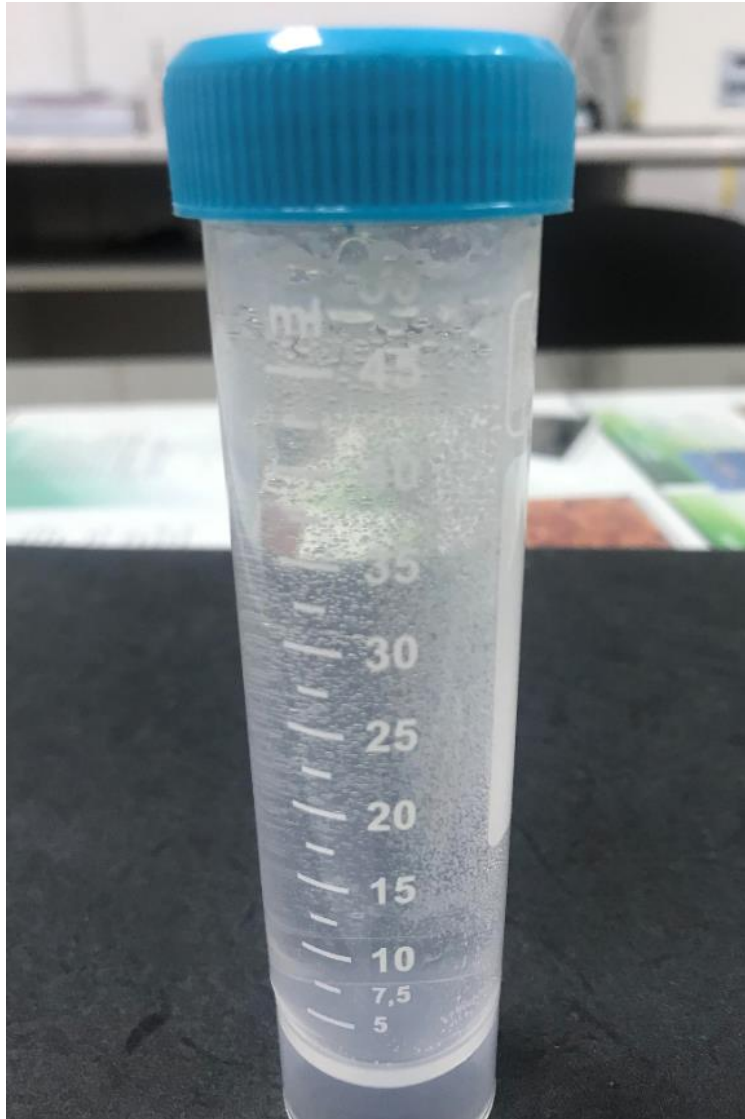
1. Snimanje spektralnih karakteristika uzoraka otpadnog dijalizata u cilju određivanja opsega talasnih dužina za indirektno posmatranje relevantnih parametara u krvi
2. Određivanje korelacije između krive apsorbancije NIR i parametara u krvi pacijenata
3. Razvijanje nove metode za praćenje stanja pacijenata tokom dijalize na bazi spektroskopije i metoda mašinskog učenja koja bi omogućila predikciju vrednosti relevantnih parametara u krvi pacijenata na dijalizi na osnovu otpadnog dijalizata, kao i detekciju hiperglikemije, anemije i uremije, čime bi bila omogućena procena efikasnosti dijalize u realnom vremenu.

3 Materijal

3.1 Procedura uzimanja uzoraka dijalizata

Uzorci otpadne dijalizne tečnosti dobijeni su od 35 pacijenata: 9 pacijenata na HDF, i 26 pacijenata na HD. Kriterijumi za uključivanje su bili: dužina lečenja hemodijalizom najmanje 6 meseci, dobro podnošenje dijaliznih tretmana, stabilan intradijalizni krvni pritisak, odsustvo fizičke slabosti ili dispneje i sposobnost da pacijent boravi u poziciji od 45-90° tokom tretmana dijalize. U ispitivanje nisu uključeni nekomplijantni bolesnici, pacijenti sa aktivnom infekcijom ili drugim akutnim kliničkim dešavanjima, ili intradijaliznim komplikacijama (hipotenzija, koagulacija, neadekvatna funkcija vaskularnog pristupa i sl.). Svi HD tretmani su obavljani u skladu sa uobičajenim protokolom, uključujući brzinu i obim ultrafiltracije propisanu za uklanjanje interdijaliznog prinosa težine. Dijaliza je izvedena korišćenjem mašina Dialog⁺ Adimea, (BBraunAvitum AG, 34209 Melsungen, Nemačka). Finalni dijalizat je sadržao koncentracije Na⁺ 138mmol/l, Cl⁻ 110.5 mmol/l, K⁺ 2 mmol/l, Ca⁺⁺ 1.75 mmol/l ili 1.50 mmol/l, Mg⁺⁺ 1 mmol/l, CH₃COO⁻ 3 mmol/l, HCO³⁻ 32 mmol/l, glukoza 1 g/l. Srednji protok dijalizata bio je 500 ml/min, a srednji efektivni protok krvi bio je 300 ml/min. Svi pacijenti su dijalizirani putem AV fistula koristeći sistem sa dve igle. Etički komitet Univerzitetskog kliničko-bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ pregledao je i odobrio protokol studije i svi pacijenti su nakon dobijanja detaljnih informacija o ciljevima i postupku istraživanja dali pisanu saglasnost za učešće.

Uzorci otpadnog dijalizata su sakupljeni direktno iz izlaza dijalizatora, tokom dijalize. Prethodno je bilo osigurano da je protok dijalizata slobodan i neprekidan. Istrošeni dijalizat, koji sadrži otpadne dijalizirane metabolite, protiče naviše kroz filter i izlazi kroz cev iz filtera. Uzorci dijalizata su uzeti iz linije 15, 50, 100, 150 i 200 minuta nakon početka dijalize, kao i na samom kraju dijalize (End), i na samom početku dijalize, kada dijalizat nije došao u kontakt sa krvlju pacijenta (0min – kontrolni uzorak). Uzorci krvi su uzeti iz arterijske linije sistema za dijalizu, u toku 15 minuta dijalize. U slučaju bilo kog alarma mašine ili u režimu by-pass-a uređaja za dijalizu, uzorkovanje nije izvršeno. Svaki uzorak, sadržao je 15 ml istrošenog rastvora dijalizata koji je sakupljan u posudu i čuvan na sobnoj temperaturi oko tri sata pre nego što je transportovan u istraživačku laboratoriju (Slika 9).



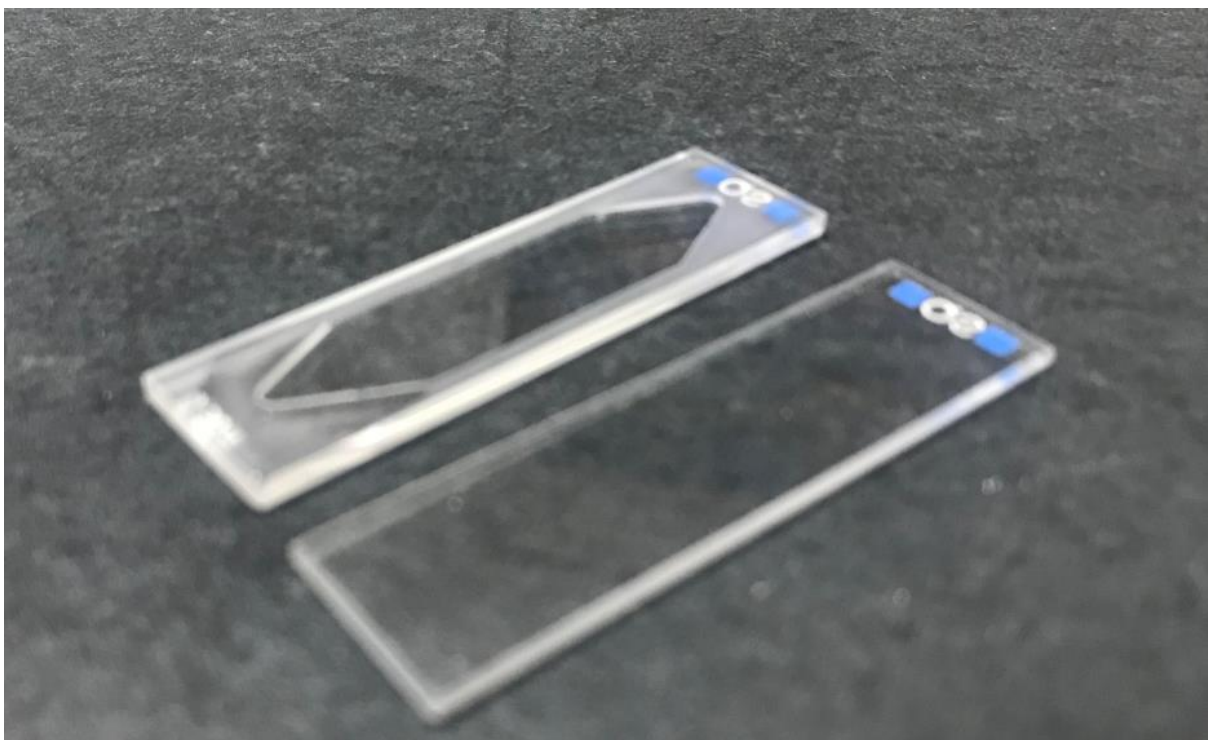
Slika 9. Uzorak otpadnog dijalizata

3.2 Snimanje uzoraka dijalizata

VIS-NIR spektri apsorbance uzoraka su mereni dan nakon HD tretmana. Apsorpcioni spektar svakog uzorka meren je tri puta. Uzorak otpadnog dijalizata sniman je u kivetama izrađenim od kvarca sa optičkim putem od 1mm. Slika 10 i Slika 11 prikazuju datu kvarcnu kivetu.



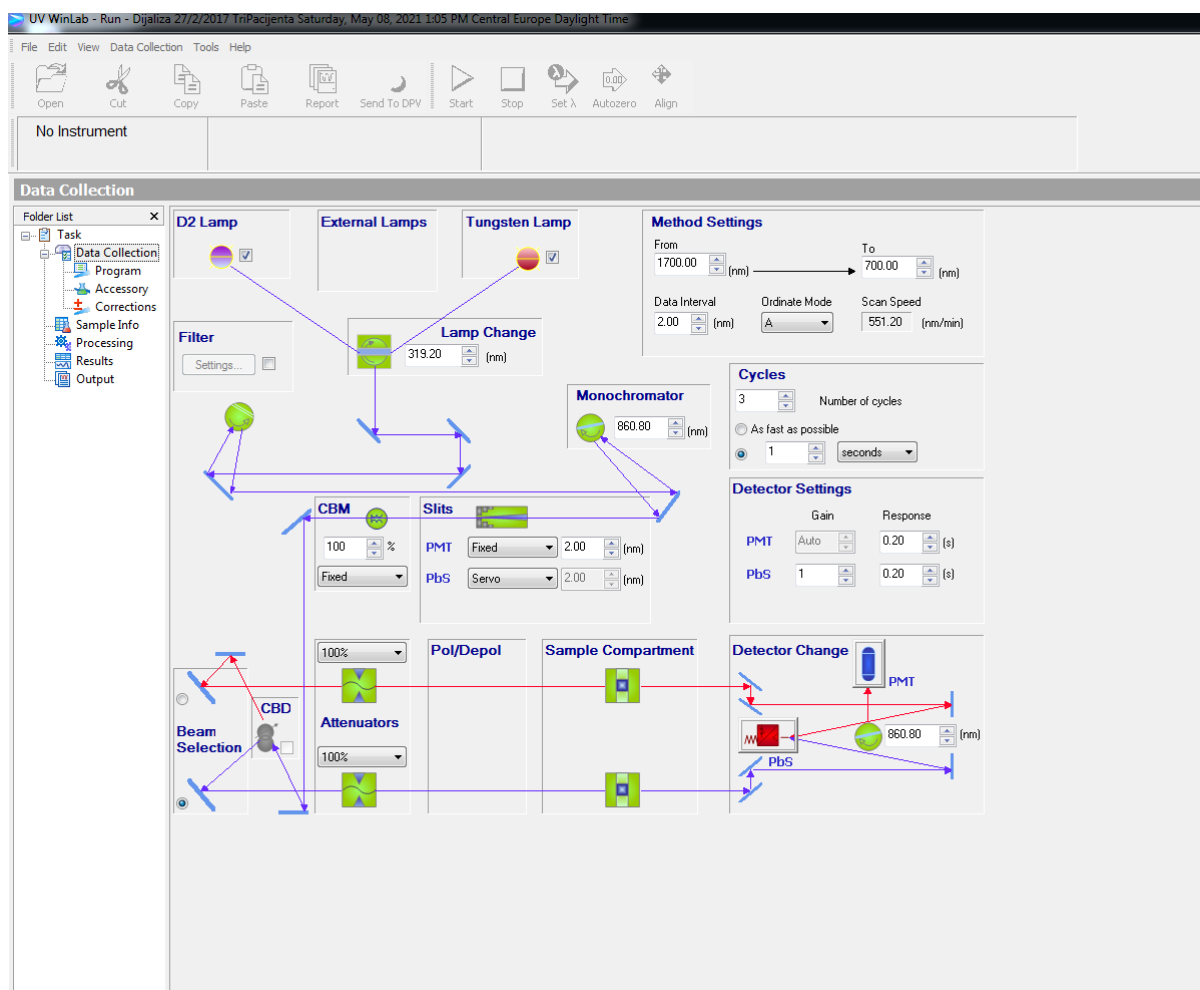
Slika 10. Uzorak otpadnog dijalizata koji se nalazi u kiveti



Slika 11. Kvarcna kiveta optičkog puta od 1mm

Ovo je dalo skup podataka od ukupno 2259 spektara od svih prikupljenih uzoraka, dok su uzorci dijelizata iz 15. minuta kada je pacijentima uzorkovana i krv posedovali matricu podataka od 315 spektara. Svaki uzorak sniman je tri puta u režimu tri uzastopna skena. Prilikom obučavanja veštačke neuronske mreže korišćeni su samo spektri koji su uzorkovani u 15. minutu, jer su za dati minut posedovani parametri krvi.

UV-VIS-NIR spektri su registrovani pomoću spektrometra Lambda 950 (Perkin Elmer). Ovaj spektrometar je opremljen standardnom halogenom lampom i (PbS) detektorom. Oblast talasne dužine od interesa je bio 700-1700 nm, a rezolucija je podešena na 2 nm (Slika 12).



Slika 12. Prikaz okruženja programa spektrometra 950

Instrument je povezan sa PC-jem kog kontoliše operativni sistem Windows 7 i softerskog paketa Perkin Elmer UV VIN LAB Ekplorer.

4 Methode

4.1 Bliska infracrvena spektroskopija

Bliska infracrvena spektroskopija predstavlja brzu i nedestruktivnu metodu koja pokriva opseg talasnih dužina od srednje infracrvene oblasti sve do vidljivog regiona elektromagnetnog spektra. Osnivačem moderne NIR spektroskopije smatra se Karl Norris koji je prepoznao potencijal nove grane spektroskopije u industrijskoj praksi (Norris et al. 1982). Tehnika se ubrzano razvija uz pomoć hemometrijske obrade podataka i razvoja novih konfiguracija spektrometra sa optičkim vlaknima. NIR spektroskopija je doživela veliki razvoj i mnoge grane industrije poput farmaceutske, industrije koja se bavi testiranjem materijala i kontrolom kvaliteta i procesa, danas su gotovo nezamislive bez upotrebe NIR spektroskopije. NIR spektroskopija je posebno zastupljena u farmaceutskoj industriji, zahvaljujući prednostima koje ima u odnosu na ostale spektroskopske metode, jednostavne pripreme uzorka, i mogućnosti predikcije određenih karakteristika uzorka na osnovu samo jednog spektra (Reich 2005).

Američko društvo za testiranje materijala (ASTM) definisalo je NIR opseg kao opseg talasnih dužina koji se prostire od 780-2526 nm, ili ukoliko taj opseg definišemo u talasnim brojevima od 12820 cm^{-1} - 3959 cm^{-1} . Najvažnije apsorpcione trake u toj oblasti potiču od overtonova i kombinacionih traka fundamentalnih vibracija funkcionalnih grupa -CH, -NH, -OH i -SH (Ciurczak 2001), kombinacione trake predstavljaju rezultat vibracionih interakcija i prostiru se između 1900 nm i 2500 nm (Reich 2005).

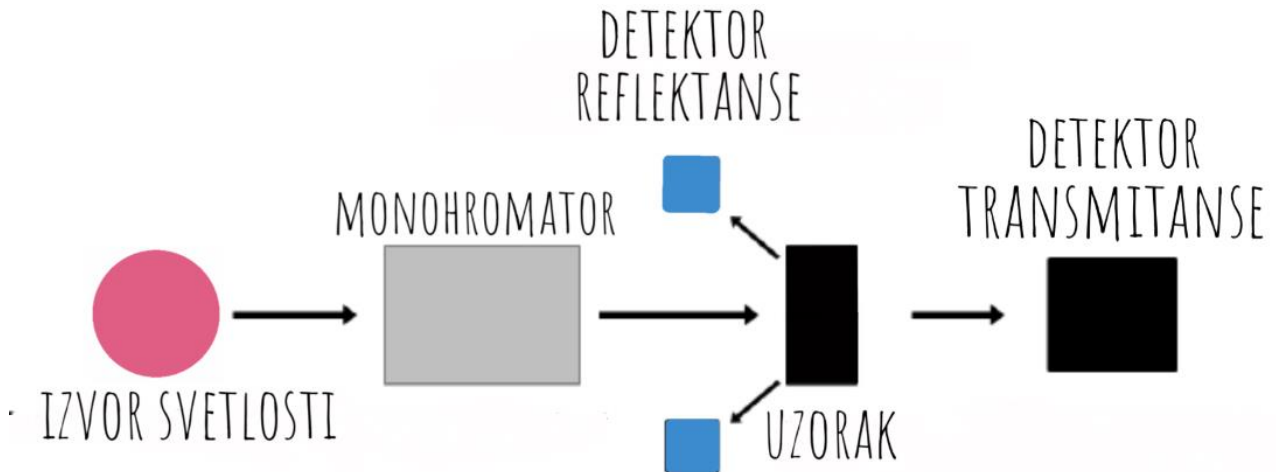
Hemijske veze koje učestvuju u vezivanju atoma vodonika su od izuzetne važnosti jer funkcionalne grupe interaguju sa drugim funkcionalnim grupama putem vodoničnih veza formirajući kompleksniju molekularnu mrežu. Proteini kao jedni od najkompleksnijih makromolekula, putem vodoničnih veza mogu da interaguju sa molekulima vode koja ih okružuje putem vodoničnih veza. Ipak kako je srednji infracrveni region (mid-IR, 2500-25000 nm, ili 4000 cm^{-1}) osetljiv na H₂O molekule, veoma je teško garantovati precizan broj hidrosilnih grupa i apsorbovanih H₂O molekula putem spektra (Takeuchi et al. 2006).

NIR apsorpcione trake su široke, preklapaju se i uglavnom su 10-100 puta slabije od odgovarajućih fundamentalnih apsorpcionih traka u srednjoj infracrvenoj oblasti. Ove karakteristike ograničavaju NIR spektroskopiju, jer nije moguća jednostavna identifikacija apsorpcionih traka preko položaja u spektru, već su za obradu podataka neophodne *data mining* metode. Međutim, mali apsorpcioni koeficijenti omogućuju veliku dubinu penetracije svetlosti pa je neophodno podešavanje debljine uzorka. Ova pojava predstavlja prednost, jer je moguće vršiti analizu uzoraka koji jako apsorbuju svetlost, i onih koji svetlost rasejavaju i to u modu transmitanse ili reflektanse, bez posebne pripreme uzorka. Signali koji se dobijaju od uzorka su dvojake prirode, oni poseduju informaciju o hemijskim i fizičkim karakteristikama uzorka jer potiču i od rasejanja i od apsorpcije svetlosti. Ova pojava predstavlja veliku prednost jer se samo jednim snimanjem mogu dobiti informacije o hemijskim i fizičkim karakteristikama uzorka. Sa druge strane ova pojava je nekada i problem, jer rasejanje koje se pojavljuje kao posledica fizičkih karakteristika uzorka predstavlja značajan analitički problem (Reich 2005).

NIR spektroskopija je najbolja analitička metoda za analiziranje bioloških uzoraka. Jedni od najvažnijih metabolita kao što je to urea (Hall et al. 1992), kreatinin (Shaw et al. 1996), krvi proteini (Domján et al. 1994), holesterol (Bittner et al. 1995), i hemoglobin (Williams et al. 1982) ispitivani su putem NIR spektroskopije.

4.1.1 Instrumentacija i priprema uzorka

NIR spektrometar se sastoji od izvora svetlosti, monohromatora, držača uzorka, detektora koji omogućava merenja transmitanse i reflektanse i odgovarajućeg softverskog paketa (Reich 2005). Slika 13 je shematski prikaz instrumentacije za blisku infracrvenu spektroskopiju, dok je Slika 14 prikazan uređaj korišćen u ovom istraživanju.



Slika 13. Shema eskperimentalne instalacije za blisku infracrvenu spektroskopiju (Reich 2005)



Slika 14. Infracrveni spektrometar Lambda 950

Analize koje se vrše uz pomoć bliske infracrvene spektroskopije mogu se podeliti na *On line* analize i *Off line* analize. Laboratorijske analize najčešće predstavljaju *off line* merenja, vršenje kontrole kvaliteta, i spektralne analize koje zahtevaju visoku senzitivnost. U ovoj vrsti ispitivanja brzina vršenja analiza ne predstavlja presudan faktor. Postoji veliki broj konfiguracija koje vrše razdvajanje polihromatskog NIR spektralnog regiona na monohromatske frekvencije. Koju tehnologiju ćemo odabrati zavisi od potrebne senzitivnosti, pouzdanosti i jednostavnosti za upotrebu (Reich 2005).

Akvizicioni mod diktira svojstvo uzorka koji se ispituje. Transparentni materijali se uvek ispituju u modu transmitanse (Reich 2005).

4.1.2 Teorija hemometrijske obrade podataka

S obzirom da su NIR spektri sastavljeni od širokih, preklapajućih i nedovoljno definisanih apsorpcionih traka koje sadrže hemijsku i fizičku informaciju o svim komponentama uzorka, to je analitička informacija spektra zapravo multivarijacione prirode. Za kvalitativnu ili kvantitativnu analizu NIR spektra, neophodna je primena matematičkih i statističkih metoda, a koje su neophodne za ekstrakciju relevantnih informacija odnosno redukciju irelevantnih informacija (Reich 2005).

4.1.3 Preprocesiranje podataka

Neželjeni efekti koji utiču na tačnost informacija, kao što su varijacije u optičkom putu ili rasejavanje svetlosti često se javljaju u snimljenim spektrima. Slučajni izvori šuma se javljaju kao posledica promenljivih karakteristika uzorka, instrumenata, postavke ili nekih slučajnih događaja koji utiču na krajnju tačnost informacija. Zbog svih navedenih parametara javlja se potreba za preprocesiranjem podataka i spektara, i izvlačenja iz njih samo onih bitnih i značajnih. Neposredni izlaz iz spektrometra na računaru se predstavlja u vidu sirovog spektra i prvi korak ka analizi podataka je preprocesiranje podataka u cilju uklanjanja neželjenih uticaja na spektar (Reich 2005).

4.2 Metode učenja

Mašinsko učenje predstavlja primenu matematičkih formulacija na način na koji posmatramo ljudski proces učenja. Očekujući da je sam svet reprezentacija matematičkih i statističkih formulacija, algoritmi mašinskog učenja nastoje da saznaju određene zakonitosti iz ograničenog broja opservacija.

Učenje dolazi u mnogo različitih oblika, u zavisnosti od algoritma i njegovih ciljeva. Alatke za mašinsko učenje možemo podeliti na tri glavne grupe na osnovu njihove svrhe:

- Nadzirano učenje
- Učenje bez nadzora
- Osnaženo učenje (reinforcement learning)

Metoda nadziranog učenja biće primenjena u datom istraživanju. Nadzirano učenje se dešava kada algoritam uči od primera podataka i odgovarajućih odgovora cilja koji se mogu sastojati od numeričkih vrednosti ili oznaka nizova, kao što su klase ili oznake, kako bi kasnije predvideli tačan odgovor kada se algoritmi susreću sa novim primerima. Moramo razlikovati probleme regresije, čiji je cilj numerička vrednost, i probleme klasifikacije, čiji je cilj kvalitativna varijabla, kao što je klasa ili oznaka.

Centralna ideja procesa učenja je da možemo predstaviti stvarnost koristeći matematičku funkciju. Možemo izraziti realnost i svu njenu izazovnu kompleksnost u smislu nepoznatih matematičkih funkcija koje algoritmi mašinskog učenja pronalaze i čine korisnim. Ovaj koncept je osnovna ideja za sve vrste algoritama mašinskog učenja.

Cilj nadgledanog klasifikatora je da dodeli klasu primeru nakon što je ispitao neke karakteristike samog primera. Takve karakteristike se nazivaju osobinama, a mogu biti i kvantitativne (numeričke vrednosti) ili kvalitativne (etikete sa nizovima). Da bi se klasifikacija ispravno dodelila, klasifikator mora prvo ispitati određeni broj poznatih primera (primeri koji već imaju klasu koja im je dodeljena), od kojih je svaki popraćen istim vrstama karakteristika kao primeri koji nemaju klase. Faza obuke podrazumeva posmatranje mnogih primera klasifikatora koji mu pomažu da nauči tako da može dati odgovor u smislu klase kada kasnije vidi primer bez prethodno dodeljene klase.

Klasifikator mašinskog učenja gradi svoje kognitivne sposobnosti stvarajući matematičku formulaciju koja uključuje sve date karakteristike na način koji stvara funkciju koja može razlikovati jednu klasu od druge.

Tokom optimizacije, algoritam pretražuje među mogućim varijantama kombinaciju parametara kako bi pronašao najbolji koji omogućava pravilno mapiranje između karakteristika i klase tokom treninga. Ovaj proces procenjuje mnoge potencijalne ciljne funkcije među onima koje algoritam učenja može pogoditi. Skup svih potencijalnih funkcija koje algoritam učenja može shvatiti naziva se prostor hipoteze.

Prostor hipoteze mora da sadrži sve varijante parametara svih algoritama mašinskog učenja koje želimo da mapiramo u nepoznatu funkciju kada rešavamo problem klasifikacije. Različiti algoritmi mogu imati različite prostore hipoteze. Ono što je zaista važno jeste da prostor hipoteze sadrži ciljnu funkciju (ili njenu aproksimaciju).

Funkcija ocenjivanja funkcioniše tako što poredi predviđanja algoritma sa stvarnim rezultatom zabeleženim u stvarnom svetu. Upoređivanjem predviđanja sa njegovom realnom vrednošću pomoću funkcije troškova određuje se nivo greške algoritma. Pošto je to matematička formulacija,

funkcija troška izražava nivo greške u numeričkoj formi. Ako treba da se izabere funkcija troška, objašnjenja i primeri mašinskog učenja uvode niz funkcija grešaka za regresiju i klasifikaciju, koje obuhvataju greške srednjeg kvadrata, tačnost, preciznost, i oblast ispod krive (AUC).

4.2.1 Validacija mašinskog učenja

Primeri (u obliku skupova podataka) i algoritam mašinskog učenja ne osiguravaju da je rešavanje problema učenja moguće. Na primer, ukoliko algoritam razlikuje nivo šećera u krvi pacijenta na dijalizi mora posedovati dobre primere za obučavanje, tj stvarne vrednosti šećera u krvi. Zatim se vrši treniranje klasifikatora za tačnu predikciju na osnovu nekog algoritma mašinskog učenja koji bi mogao da prikaže verovatnoću nivoa šećera u krvi. Naravno, izlaz je verovatnoća - ne apsolutna sigurnost.

Algoritmu se postavlja problem i pružaju primeri, sa svakom pažljivo označenom oznakom ili klasom koju bi algoritam trebao naučiti, računar trenira algoritam neko vreme, i na kraju se dobija rezultat koji pruža odgovor ili verovatnoću.

4.2.2 Generalizacija modela

Generalizacija je sposobnost da se iz podataka koji su na raspolaganju uče opšta pravila koja se mogu primeniti na sve druge podatke. Podaci van uzorka stoga postaju bitni za utvrđivanje da li je učenje iz podataka moguće i u kojoj meri. Prvo se mora uzeti u obzir da algoritam može razumno pretpostaviti odgovor.

Matematika je najbitniji činilac mašinskog učenja, ona može da opiše veliki deo realnog sveta koristeći jednostavnu notaciju, i to je suština mašinskog učenja jer svaki algoritam učenja ima određenu sposobnost da predstavlja matematičku formulaciju. Neki algoritmi, kao što je linearna regresija, eksplicitno koriste specifičnu matematičku formulaciju za predstavljanje kako se odgovor odnosi na skup prediktivnih informacija. Neki drugi sofisticirani algoritmi, kao što su stabla odlučivanja, nemaju eksplicitnu matematičku formulaciju, ali su toliko prilagodljivi da se mogu jednostavno podesiti da približe veliki opseg formulacija. Najjednostavniji primer poseduje odgovor y , prediktor x , sa formulacijom:

$$y = \beta_1 x + \beta_0$$

U jednostavnoj situaciji odgovora predviđenog samo jednom promenljivom, model je savršen jer se naši podaci raspoređuju kao linija. Međutim, šta se dešava ako to nije slučaj, ukoliko kao odgovor posedujemo krivu. Kada tačke podsećaju na liniju ili oblak, javlja se greška kada je rezultat dat u vidu ravne linije, prema tome, mapiranje koje pruža prethodna formulacija je neprecizno. Međutim, greška se ne pojavljuje sistematski već nasumično, jer su neke tačke iznad preslikane linije, a druge ispod nje. S obzirom na jednostavnost mapiranja odgovora, algoritam teži da sistematski precenjuje ili potcenjuje pravila koja se nalaze iza podataka, što predstavlja njegovu pristrasnost. Pristrasnost (*eng. bias*) je karakteristična za jednostavnije algoritme koji ne mogu da izraze složene matematičke formulacije.

Kao što su isuviše jednostavne formulacije problem, automatski pribegavanje mapiranju vrlo zamršenih formulacija ne pruža uvek rešenje. Stoga, baš kao što jednostavnost može stvoriti neprikladan odgovor, rešenje se može predstaviti uz pomoć previše složenog mapiranja. U tom slučaju, problem sa složenim mapiranjem je posedovanje isuviše parametara, i u nekim ekstremnim slučajevima, algoritam može imati više parametara nego što podaci imaju primera. Tada algoritam počinje da memoriše sve u podacima - ne samo signale, već i slučajni šum, greške i sve specifične karakteristike uzorka. Problemi postaju očigledni kada se radi sa podacima van uzorka, problem

overfitting-a nastaje kada je algoritam previše naučio iz podataka, od tačke mapiranja oblika krive i pravila koja ne postoje, kao što je prikazano na slici (Slika 15). Svaka manja promena u proceduri ili u podacima o obuci pruža pogrešna predviđanja.



Slika 15. Problem overfittinga (Problem overfitting-a n.d.)

4.2.3 Trening, Validacija i Testiranje modela

Može se napraviti test na podacima koje mašinski algoritam nikada nije video ranije. Međutim, čekanje na nove podatke nije uvek izvodljivo u smislu vremena i troškova. Kao prvo jednostavno rešenje, podaci se dele u skupove za obuku i testove. Uobičajena podela je od 25 do 30 procenata za testiranje i preostalih 75 do 70 procenata za obuku. Podaci se sastoje od odgovora i karakteristika u isto vreme, zadržavajući korespondenciju između svakog odgovora i njegovih karakteristika.

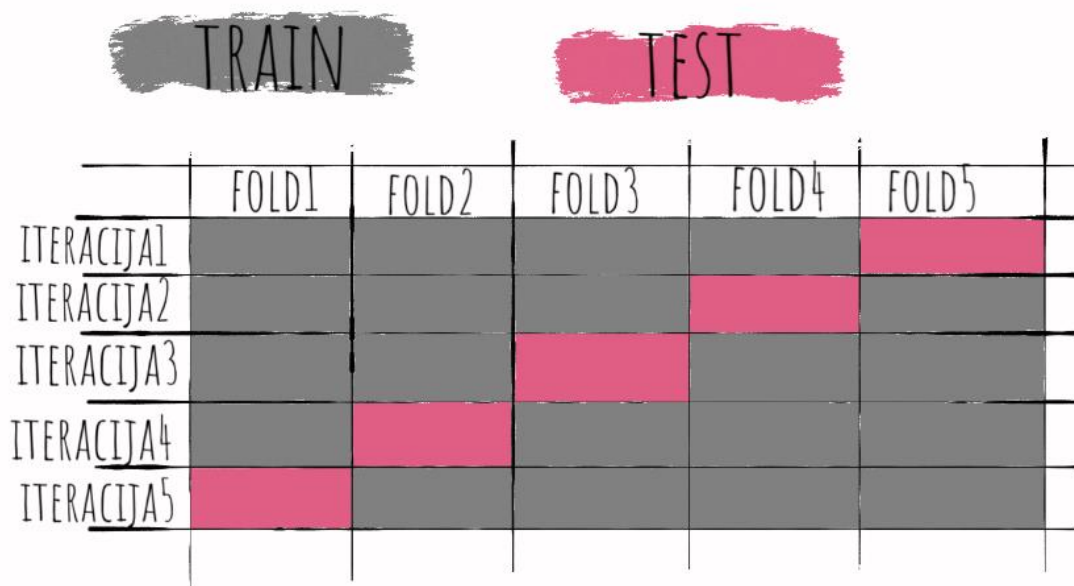
Podela se vrši slučajno, bez obzira na početno poravnanje podataka. U suprotnom, test neće biti pouzdan, jer bi naručivanje moglo prouzrokovati precenjivanje (kada postoji neka značajna distribucija) ili podcenjivanje (kada se distribucija previše razlikuje). Kao rešenje, osigurava se da se distribucija test seta ne razlikuje mnogo od raspodele obuke, i da se sekvencijalno uređivanje događa u podeljenim podacima. Kada je broj primera n visok, kao što je $n > 10,000$, sasvim pouzdano se stvara nasumično podeljeni skup podataka. Kada je skup podataka manji, upoređivanje osnovnih statističkih podataka kao što su srednja vrednost i varijacija u odgovoru i karakteristikama u setovima za obuku i testiranje pomažu u shvatanju da li je test set neprikladan.

4.2.4 Kros Validacija

Značajan problem sa razdvajanjem skupa na trening i test je to što se unosi pristranost u testiranje jer se smanjuje veličina podataka o obuci u uzorku.

Prilikom podele podataka postoji verovatnoća da će se korisni primeri zadržati izvan obuke. Ponekad su podaci toliko složeni da test set, iako je očigledno sličan skupu za obuku, nije stvarno sličan jer su kombinacije vrednosti različite (što je tipično za visoko dimenzionalne skupove podataka).

Ova pitanja doprinose nestabilnosti rezultata uzorkovanja kada skup nema mnogo primera. Rizik od razdvajanja podataka na nepovoljan način takođe objašnjava zašto podela na trening i test skup nije adekvatna za mašinsko učenje. Unakrsna validacija predstavlja rešenje ovog problema. Ona se zasniva na slučajnom razdvajanju, ali pri tome se podaci dele na broj k-foldova jednake veličine. Zatim, svaki fold se održava kao test set, a ostali se koriste za trening. Svaka iteracija koristi različit fold kao test, koji proizvodi procenu greške. Nakon završenog testa na jednom koraku u odnosu na ostale, koji se koriste kao trening, zadržava se uzastopni fold, različit od prethodnog, a procedura se ponavlja kako bi se proizvela druga procena greške. Proces se nastavlja dok se svi k-foldovi ne iskoriste kao test set i tada se računa prosečna procena greške (rezultat unakrsne validacije). Slika 16 pokazuje kako ovaj proces funkcioniše.

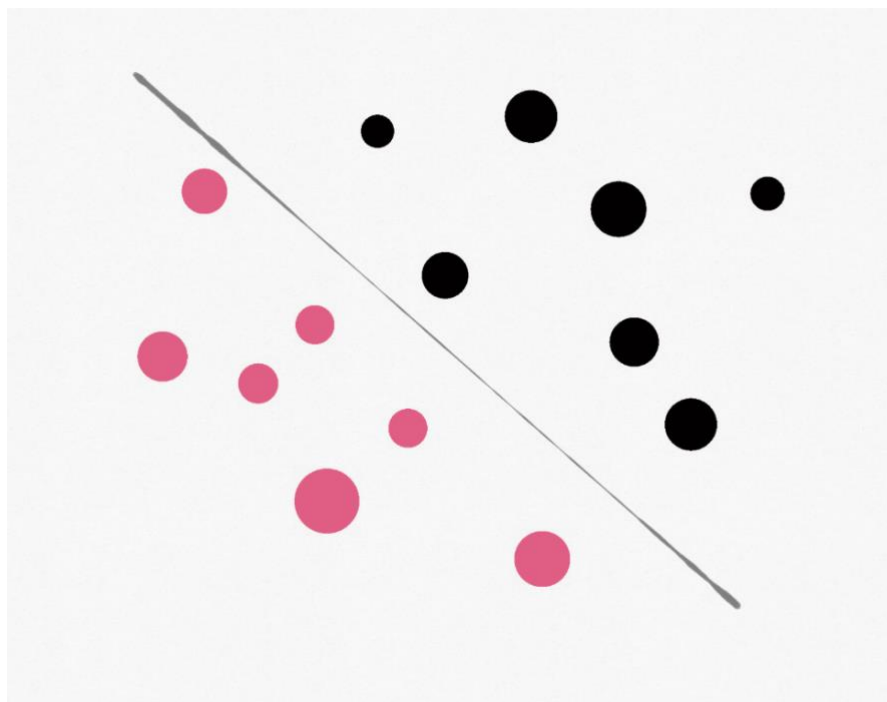


Slika 16. Kros validacija

Ova procedura pruža sledeće prednosti: pruža pouzdane rezultate bez obzira na broj primera, jer povećanjem broja korišćenih foldova, zapravo se povećava veličina seta za trening (veći k , veći skup treninga, smanjena pristrasnost). Razlike u distribuciji za pojedinačne primere nisu toliko značajne.

4.2.5 Granica razdvajanja

Ako su primeri projektovani na kartezijanskoj ravni, perceptron nije ništa drugo nego linija koja pokušava da razdvoji pozitivnu klasu od negativne. Linija razdvajanja je samo jedna od beskonačnih mogućih linija koje se nalaze na ravni. Faza ažuriranja se definiše tako što primorava liniju da se približi pogrešno klasifikovanoj tački. Korišćenje više iteracija za definisanje grešaka postavlja liniju na tačnu granicu između dve klase (Slika 17).



Slika 17. Granica razdvajanja Perceptron

Uprkos pametnom algoritmu, perceptron je uskoro pokazao svoje granice, ukoliko dve klase nisu imale granicu razdvajanja, algoritam nije mogao da pronađe rešenje i zadržao bi infinitivno ažuriranje.

Sledeći korak javio se u vidu Stabala Odlučivanja (eng. Decision Tree). Stabla odlučivanja imaju dugu istoriju. Prvi algoritam te vrste datira iz 1970-ih, ali ukoliko razmotrimo eksperimente i prvo originalno istraživanje, upotreba stabala odlučivanja seže još ranije (oni su stari koliko i perceptron). Kao osnovni algoritmi, stabla odluka su uživala dugu popularnost zbog svog intuitivnog algoritma. Takođe su izuzetno jednostavni za upotrebu. Sve ove karakteristike čine ih efikasnim i privlačnim bez ikakvog razmišljanja u odnosu na modele koji zahtevaju složene matematičke transformacije matrice ulaznih podataka ili izuzetno precizno podešavanje njihovih hiper-parametara.

4.2.6 Predviđanje ishoda razdvajanjem podataka u Stablu Odlučivanja

Ansambli se zasnivaju na nedavnoj ideji (formulisanoj oko 1990. godine), ali koriste stare algoritme, kao što su stabla odlučivanja, koji su bili deo mašinskog učenja od 1950. godine zbog njihove lakoće korišćenja i razumevanja. Stablo odluka je poželjan algoritam zbog sledećih karakteristika:

- Može da rukuje sa mešovitim tipovima ciljnih varijabli i prediktora.
- Može da zanemari suvišne varijable i izabere samo relevantne.
- Posедуje jednostavu vizualizacija procesa predviđanja

Imajući u vidu niz pozitivnih karakteristika, algoritam se ipak ne koristi toliko često kao napr. SVM.

Granica odlučivanja u stablu odlučivanja je veoma neprecizna i njen oblik je izuzetno grub i kvadratan.

Kada je problem regresija, tehnika dobija rezultate iz ansambla. Međutim, kada Stablo odluke rešava zadatke klasifikacije, tehnika može koristiti ansambl kao sistem glasanja, birajući najčešći odgovor kao izlaz za sve njegove replikacije. Kada se koristi skup za regresiju, standardna devijacija, izračunata iz svih procena ansambla za jedan primer, pruža procenu koliko je algoritam pouzdan u predviđanju (Bishop 2006).

Koristeći uzorak posmatranja kao polaznu tačku, algoritam vraća pravila koja generišu izlazne klase (ili numeričke vrednosti pri radu kroz problem regresije) tako što dele ulaznu matricu na manje i manje particije dok proces ne pokrene pravilo za zaustavljanje. Takvo vraćanje od specifičnih ka opštim pravilima tipično je za ljudsku inverznu dedukciju, koju tretira logika i filozofija. Algoritam je uvek pohlepan kada treba da izabere svoj sledeći potez kako bi maksimizirao rezultat u svakom koraku u procesu optimizacije, bez obzira na to šta bi se moglo dogoditi u sledećim koracima. Drugim rečima, algoritam maksimizuje trenutni korak bez osvrta na postizanje globalne optimizacije.

Podela se vrši da bi se primenio jednostavan princip: Svaka podela inicijalnih podataka mora olakšati predviđanje ciljnog ishoda, koji se odlikuje različitom i povoljnijom raspodelom klasa (ili vrednosti) od originalnog uzorka. Algoritam kreira particije razdvajanjem podataka. On određuje razdvajanje podataka tako što prvo procenjuje karakteristike, a zatim vrednosti u karakteristikama koje mogu da donesu maksimalno poboljšanje posebne statističke mere koja igra ulogu funkcije troška.

Određeni broj statističkih merenja određuju kako dolazi do razdvajanja u stablu odlučivanja. Podela se mora poboljšati na originalnom uzorku, ili u drugom mogućem rascepu, kada se predviđanje čini bezbednijim. Među najčešće korišćenim merenjima su *gini impurity*, *information gain*, and *variance reduction* (za probleme regresije).

4.2.7 Naive Bayes

Naive Bayes, još jedan osnovni algoritam učenja, sličniji je prethodno raspravljenom perceptronu nego stablu odlučivanja. Kao perceptron i stablo odlučivanja, *Naive Bayes* je istorijski algoritam koji se koristi od 1950-ih, iako pod različitim imenima i malo drugačijim oblicima. *Naive Bayes* je poznat po tome što je efikasan algoritam za učenje iz teksta. S obzirom na njegovu jednostavnost i činjenicu da radi sa malom preradom, on je postao osnova za većinu tekstualnih problema u mašinskom učenju pre testiranja složenih rešenja.

Kao i kod perceptrona, *Naive Bayes* zahteva vrednosti koje su verovatnoće ishoda datog određenim kontekstom (uslovna verovatnoća). *Naive Bayes* računa verovatnoće, i stoga zahteva tipične operacije sa verovatnoćom.

Sumiranjem vrednosti ili množenjem verovatnoća, svaki deo informacije tretira se kao poseban doprinos odgovoru. To je nerealna pretpostavka ponekad zato što stvarnost ukazuje na svet međusobnih veza. Međutim, uprkos nedostatku realizma, *Naive Bayes* može nadmašiti najsloženije tehnike. Da biste posedovali adekvatan odgovor, algoritam funkcioniše na sledeći način:

1. Povezuju karakteristike sa svakom od mogućih klasa.
2. Množi sve verovatnoće vezane za svaku nastalu klasu.
3. Normalizuje verovatnoće tako što se svaka od njih deli njihovom ukupnom sumom.
4. Uzima klasu sa najvećom verovatnoćom kao odgovor.

Irelevantne karakteristike mogu uticati na rezultate. Kada radite sa nekoliko primera sa mnogim karakteristikama, slučajna verovatnoća može zaista da pogorša rezultat. *Naive Bayes* zahteva više vremena za predviđanje nego za trening.

4.2.8 KNN algoritmi

Niz statističkih algoritama, koji se zovu particioni algoritmi, pomažu da se istraže dimenzije podataka oko početnih primera agregiranjem onih koji su slični. Među algoritmima particija, K-means su najpoznatiji i popularniji. Obično se dobijaju dobra rešenja koristeći bliskost sličnih primera u prostoru podataka.

Algoritam pretpostavlja da podaci imaju grupe koje se nazivaju klasteri. Takođe se pretpostavlja da su grupe sačinjene od sličnih primera, sa početnim primerom, nazvanim prototip ili centroid, u centru klastera. K-means ne dozvoljavaju nepravilne oblike, što može biti slabost tehnike jer stvarni svet nije uvek geometrijski oblikovan. K-means funkcioniše sa numeričkom merom, Euklidovim rastojanjem. Svi podaci koji se koriste moraju biti u obliku broja koji predstavlja metričku meru.

Bez obzira da li je problem pogoditi broj ili klasu, ideja strategije učenja K-najbližih suseda (engl. *K-nearest neighbor* - KNN) algoritma je uvek ista. U određenom smislu, KNN se često definiše kao spor algoritam. Biti spor algoritam podrazumeva da je KNN prilično brz na treningu, ali veoma spor u predviđanju. To takođe podrazumeva da je algoritam prilično memorijski intenzivan zato što uskladišti podatke u memoriji. KNN lako može rešavati problem sa stotinama oznaka, dok drugi algoritmi učenja moraju definisati različit model za svaku oznaku.

4.2.9 SVM algoritam

Support vector machines (SVM) algoritmi poseduju neverovatne sposobnosti koje čine ovaj algoritam jednim od najpoznatijih u mašinskom učenju.

Nerazdvojjivost klasa može biti problem prilikom klasifikacije primera dve klase na tačan način i kada ne postoji pravac koji prati preciznu granicu između različitih klasa. Skup algoritama mašinskog učenja pružaju određena rešenja u takvim problemima.

- KNN: Prilagođava se nelinearnim granicama između klasa koristeći malu numeričku vrednost koeficijenta k .
- Logistička regresija: Rešava problem procenjujući verodostojnost postojanja u određenoj klasi, dopuštajući tako procenu čak i ako razlikovanje klasa nije moguće zbog delimičnog preklapanja.

Staba odlučivanja (eng. Decision trees) nemaju problem sa nelinearnošću jer algoritam gradi svoje granice klasifikacije koristeći višestruka pravila koja lako mogu da oponašaju kompleksne krive. Isto važi i za neuronske mreže, koje prirodno stvaraju karakteristične transformacije i nelinearne aproksimacije tako što povezuju različite slojeve neurona (po ceni visoke varijabilnosti procene kada se proces obuke ne vodi pažljivo). S obzirom na već širok spektar mogućih opcija, bilo je potrebno kreirati drugi tip algoritma mašinskog učenja, kao što je SVM, kako bi se rešio problem nerazdvojjivosti.

SVM, je stvorena od strane matematičara Vladimira Vapnika i njegovih kolega koji su radili u AT&T laboratorijama tokom 1990-ih godina. Iako su mnogi stručnjaci za mašinsko učenje u početku bili skeptični prema algoritmu zato što nije bio sličan nijednom drugom postojećem pristupu, SVM je brzo stekao uspeh zahvaljujući svom radu u mnogobrojnim problemima prepoznavanja slika, kao što je unos rukopisom, koji je bio izazov za tadašnju zajednicu za mašinsko učenje. Danas, SVM poseduje široko rasprostranjenu upotrebu među naučnicima koji se bave podacima, koji ga primenjuju na neverovatnim nizom problema, od medicinske dijagnoze do prepoznavanja slike i tekstualne klasifikacije. Tehnika je donekle ograničena u svojoj primenljivosti na velikim podacima zbog nedostatka skalabilnosti kada su primeri i karakteristike suviše brojni.

Matematika koji koristi algoritam je složena, ali ideja na kojoj se temelji algoritam je jednostavna. SVM postavlja liniju razdvajanja u sredinu margine (opisana najčešće kao maksimalna margina ili optimalna hiperravan margine), a primeri u blizini linije (tako da su deo granica) su vektori podrške (support vectors).

Vektori podrške su zapravo primeri predstavljeni kao tačke u prostoru karakteristika. U stvari, da bi se definisala pozicija tačke u prostoru, moraju se navesti njene koordinate u svakoj dimenziji kao niz brojeva, koji je vektor. Margina hiperravni zavisi od vektora podrške, i promenom bilo koje od njih menjamo marginu i hiperravan koju ona definiše.

Margina, razdvajanje hiperravni i vektori podrške su ključni termini koji se koriste za definisanje SVM-a. Vektori za podršku odlučuju o najboljoj mogućoj margini, kako u slučaju linearno odvojivih, tako i u slučaju, i nerazdvojivih klasa. Strategija SVM-a je vrlo jednostavna: treba tražiti najveću marginu razdvajanja. Uzorkovane vrednosti se menjaju, ponekad čak od uzorka do uzorka.

Algoritam ne može da poseduje saznanje da li će uzastopni uzorak biti sličan onome koji se koristi za učenje, pa zadržavanje najlošije margine omogućava SVM-u fleksibilnost u prostoru karakteristika kada radi sa uzastopnim uzorcima. Pored toga, posmatranjem granica klasa, SVM nije

pod uticajem udaljenih tačaka (suprotno linearnoj regresiji). Algoritam određuje marginu koristeći samo primere postavljene na granicama.

Kada je reč o matematičkoj formulaciji, SVM se može definisati sa formulacijom perceptrona, nad kojim su primenjena određena ograničenja, odnosno algoritam pokušava da dobije liniju razgraničenja prema određenim pravilima.

Budući da algoritam deli klase u prostoru karakteristika koristeći liniju razdvajanja (ili hiperravan, kada imamo više od dve dimenzije), idealno, proširivanjem formule perceptrona, sledeći izraz bi bio tačan za svaki primer y :

$$y(x^T w + b) \geq M$$

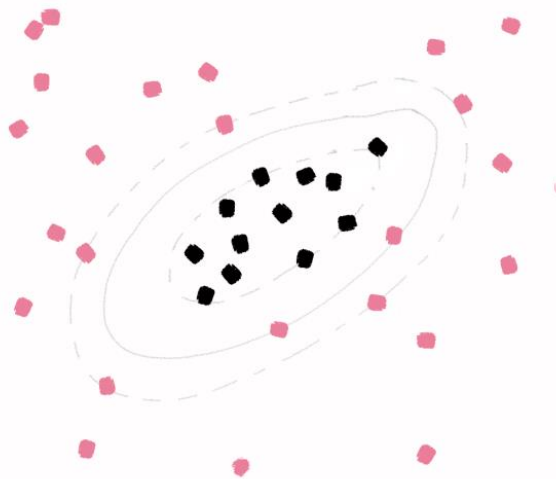
U ovom izrazu, vektorsko-vektorskog množenja transponovanog vektora svojstva x vektorom koeficijenta w sumira se sa konstantnom biasom (b). On pruža jednu vrednost čiji je znak indikativan za klasu. Budući da y može biti samo -1 ili $+1$, možemo imati vrednost jednaku ili veću od nule. U prethodnom izrazu, M je ograničenje koje predstavlja marginu: To je pozitivna i najveća moguća vrednost da bi se obezbedilo najbolje razdvajanje predviđenih klasa.

Potrebno je razmotriti završno pitanje koje se odnosi na proces optimizacije SVM algoritama koji je prethodno opisan. Pošto su klase retko linearno odvojive, možda nije uvek moguće da se svi primeri obuke nađu na udaljenosti jednakoj ili većoj od M . U ovom slučaju, neophodno je razmotriti sledeći izraz:

$$y(x^T w + b) \geq M(1 + \epsilon_i)$$

Svaki primer ima vrednost epsilon koja je uvek veća ili jednaka nuli, na takav način da se ϵ pretvara u vrednost koja ispravlja pogrešnu klasifikaciju određenih vektora. Ako je primer ispravno klasifikovan, onda je $\epsilon = 0$. Vrednosti ϵ između 0 i 1 ukazuju na to da je primer na desnoj strani linije razdvajanja, ali je ušao u marginu. Konačno, kada je ϵ iznad 1 , slučaj je pogrešno klasifikovan i nalazi se na drugoj strani optimalne razdvajajuće hiperravni. ϵ dozvoljava algoritmu da ispravi neprilagođene primere tako da ih proces optimizacije prihvati.

SVM je matematički zahtevan algoritam. Kada se rešava problem optimizaciju SVM-a, koristi se hiperravan za particionisanje koja poseduje najveću udaljenost od granice klasa. Ako klase nisu linearno razdvojive, potraga za optimalnim razdvajanjem hiperravni dozvoljava greške klasifikacije.

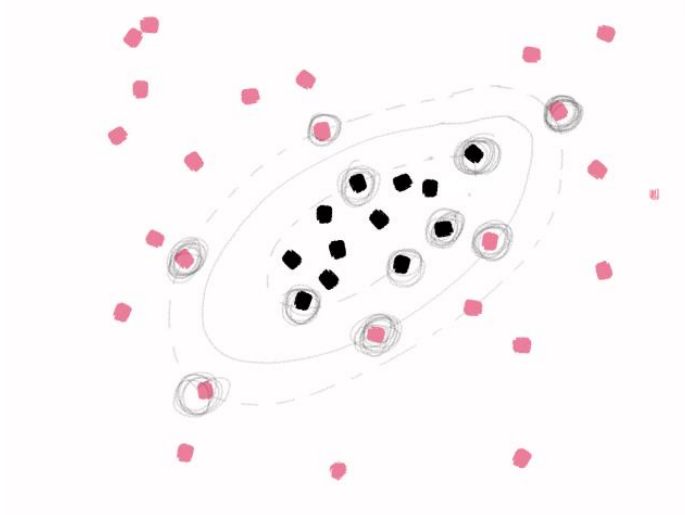


Slika 18. Nelinearno odvojive tačke

Kao posledica ovih ograničenja, SVM je usvojio drugi način, nazvan kernel funkcija, za redefinisane prostor karakteristika bez zauzimanja više memorije ili povećanja broja izračunavanja. Funkcije kernela se oslanjaju na kalkulacije, koje su čak i matematički zahtevnije od SVM. Kao sredstvo za razumevanje načina na koji funkcionišu, moglo bi se reći da funkcije kernela projektuju originalne karakteristike u višedimenzionalni prostor kombinujući ih na nelinearni način. Oni to rade na implicitan način, jer ne pružaju SVM-u novi prostor za učenje (kao što bi to učinila polinomna ekspanzija). Umesto toga, oni se oslanjaju na vektor koji SVM može da koristi direktno a zatim da fituje nelinearnu razdvajajuću hiperravan, dati problem prikazuje Slika 18.

U svojim implementacijama, SVM nudi prilično veliki raspon nelinearnih kernela. To su: Linear, Radial Basis Function, Polinom, parametri oblika, Sigmoid. Najčešće se koristi samo jedan od njih RBF (*eng. Radial Basis Function*) koji je uobičajen za korišćenje jer je brži od drugih kernela. Pored toga, on može mapirati i aproksimirati gotovo bilo koju nelinearnu funkciju, koju prikazuje Slika 19.

RBF kreira marginu oko svakog vektora podrške, crtanjem mehurića u prostoru karakteristika. Rezultujuća margina i hiperravan koji prolazi kroz nju mogu pokazati vrlo krivudave granice, pokazujući da algoritam može biti prilično fleksibilan.



Slika 19. RBF margina

Polinomni i sigmoidni kerneli nisu toliko prilagodljivi kao RBF, tako da pokazuju više pristranosti, ali su oba nelinearna transformacija razdvajajuće hiperravni.

Da bismo ispravno potvrdili rezultate modela, prvo moramo odvojiti 30 posto primera koji će se koristiti kao test skup (Mueller et al. 2016).

4.3 ROC kriva za procenu medicinskih dijagnostičkih testova

Savremena medicina najčešće koristi dijagnostičke testove sa binarnim ishodom (pozitivni/negativni rezultati testa), dok konvencionalni pristup procene dijagnostičkog testa koristi osetljivost (*eng. sensitivity*) i specifičnost (*eng. specificity*) kao mere tačnosti testa (Swets et al. 1979). Osetljivost i specifičnost variraju između različitih pragova (*eng. threshold*) i osetljivost je obrnuto proporcionalna specifičnosti (John et al. 1989; Linnet et al. 1987; Swets et al. 1979)

Dijagram odnosa vrednosti senzitivnosti i vrednosti specifičnosti oduzete od 1 naziva se *kriva operativnih karakteristika prijemnika (ROC)* (*eng. receiver operating characteristic*), a površina ispod krive AUC (*engl. area under curve*), koristi se kao efektivna mera tačnosti.

Ova kriva igra centralnu ulogu u proceni dijagnostičke sposobnosti testova kako bi se dijagnostikovalo stvarno stanje pacijenata (Hanley et al. 1982). Pretragom objavljenih publikacija otkriva se da je ova analiza široko korišćena u kliničkoj epidemiologiji za procenu dijagnostičkih sposobnosti biomarkera (Kumar et al. 2011). Ovaj prediktivni model se takođe uobičajeno koristi za procenu rizika bilo kog nepovoljnog ishoda zasnovanog na pacijentovom profilu u medicinskim istraživanjima.

4.3.1 Mere kvaliteta i tehnike evaluacije klasifikacije

U ovom delu fokusiraćemo se na procenu uspešnosti određenog klasifikatora, kroz evaluaciju parametara, kao što su to tačnost, preciznost, odziv i F-mera. Prilikom evaluacije potrebno je koristiti nezavistan skup podataka, podatke koji nisu korišćeni prilikom učenja klasifikatora. Ukoliko klasifikator pokazuje loše rezultate na skupu podataka koji se koriste za test, a dobro na trening podacima, očigledno da na tom skupu podataka dolazi do problema overfitting-a, ili problema prilagođavanja modela. Moć mašinskog učenja je velika i za svaki trening skup može se naći model koji ga u potpunosti opisuje. Proces evaluacije se sastoji u poređenju stvarne klase sa klasom koju je predložio klasifikator. Na taj način dolazi se do tačno i netačno klasifikovanih podataka, prva tačka koja se razmatra prilikom evaluacije procesa klasifikacije je matrica konfuzije (*eng. Confusion matrix*).

Za svaku instancu koju želimo da klasifikujemo razlikujemo četiri moguća ishoda, koja možemo primeniti za skup pacijenata koji boluju od neke bolesti, i mogući ishodi klasifikacije su sledeći:

1. TP – Vrednost "stvarno pozitivno" (*eng. true positive*) predstavlja broj pacijenata koji boluju od bolesti i koje je klasifikator prepoznao kao pacijente koji su oboleli.
2. FP – Vrednost "lažno pozitivno" (*eng. false positive*) predstavlja broj pacijenata koji nisu oboleli ali koje je klasifikator prepoznao kao pacijente koji su oboleli od date bolesti.
3. TN – Vrednost "stvarno negativno" (*eng. true negative*) predstavlja broj pacijenata koji nisu oboleli i koje je klasifikator prepoznao kao pacijente koji nisu oboleli od date bolesti.
4. FN – Vrednost "lažno negativno" (*eng. false negative*) predstavlja broj pacijenata koji su oboleli od date bolesti ali koji su svrstati u grupu pacijenata koji nisu oboleli. U sličaju klasifikacije pacijenata, najveći oblik greške.

Matrica Konfuzije prikazana je tabelom:

| <i>Matrica konfuzije</i> | | <i>Predviđeno</i> | |
|--------------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | | Negativno | Pozitivno |
| <i>Stvarno</i> | Negativno | TN | FP |
| | Pozitivno | FN | TP |

Tačnost (*eng. accuracy*) klasifikatora je mera koja pruža procenat uspešno klasifikovanih pacijenata. Možemo dobiti tačnost rezultata pomoću scikit-learn, paketa u Pythonu, koja uzima kao ulazne podatke stvarne oznake i predviđene oznake. Tačnost definišemo na sledeći način:

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

Za neke primere klasifikacije tačnost (*eng. accuracy*) klasifikacije je dovoljna mera za određivanje uspešnosti klasifikacije, međutim za mnoge primere klasifikacije, tačnost (*eng. accuracy*) nam ne može dati informacije koje su nam potrebne. Uglavnom to su primeri kod kojih je jedna klasa značajno manja od druge, tj. poseduje manje primera. Tada bismo najveću tačnost dobili svrstavanjem svih instanci u grupu koja poseduje mnogobrojne primere.

Preciznost (*eng. precision*) je mera koja pruža informaciju o udelu stvarno pozitivnih instanci. Od primera koji su selektovani kao pozitivni koji procenat od njih je zaista pozitivan. Preciznost je deo predviđenih pozitivnih događaja koji su zapravo pozitivni kao što je prikazano u nastavku:

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}$$

Odziv (*eng. recall*) je mera koja je suprotna preciznosti. Od primera koji su stvarno pozitivni, posmatra broj koji je dodeljen klasi koja je označena kao pozitivna.

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

Kombinovanjem ove dve mere dobijena je F1 mera:

F1 predstavlja harmonijsku sredinu odziva (*eng. recall*) i preciznosti (*eng. precision*), sa višom ocenom koja predstavlja bolji model. F1 se izračunava pomoću sledeće formule:

$$F1 = \frac{2}{\frac{1}{precision} + \frac{1}{recall}} = \frac{2 * (precision * recall)}{precision + recall}$$

F1 je harmonična sredina preciznosti i recall-a i kreće se od vrednosti 1.0 do 0.0. Najbolji rezultat je 1.0, a najlošiji je 0.0. Uopšteno govoreći, F1 rezultati su niži od mera tačnosti, jer F1 kao ulaz koristi preciznost i odziv prilikom računanja svoje vrednosti. Kao pravilo, prosek F1 se koristi za poređenje modela klasifikatora, a ne globalne tačnosti.

4.4 Regresija

Regresija ima dugu istoriju u različitim domenima: statistici, ekonomiji, psihologiji, društvenim naukama i političkim naukama. Osim što je sposobna za širok spektar predviđanja, uključujući numeričke vrednosti, binarne i višestruke klase, verovatnoće i podatke o brojanju, linearna regresija takođe pomaže da razumemo razlike između grupa.

Bez većine statističkih svojstava, regresija ostaje jednostavan, razumljiv, ali efikasan algoritam za predviđanje vrednosti i klasa. Brzo treniranje, jednostavna implementacija u bilo kojem programskom jeziku, linearna i logistička regresija prvi su izbor većine praktičara mašinskog učenja kada grade modele za dobijanje sofisticiranih rešenja.

$$y = \beta X + \alpha$$

U ovom izrazu, y je vektor vrednosti odgovora, X je matrica koja sadrži samo numeričke vrednosti. Grčko slovo *alfa* (α) predstavlja pristrasnost, koji je konstanta, dok je *beta* (β) vektor koeficijenata koje model linearne regresije koristi sa pristrasnošću za kreiranje predviđanja.

Kada algoritam poseduje više od jedne karakteristike (višestruka linearna regresija), algoritam ne koristiti jednostavnu koordinatnu ravan sazdanu od x i y . Ukoliko posedujemo prostor sa četiri karakteristike regresiona formulacija, je:

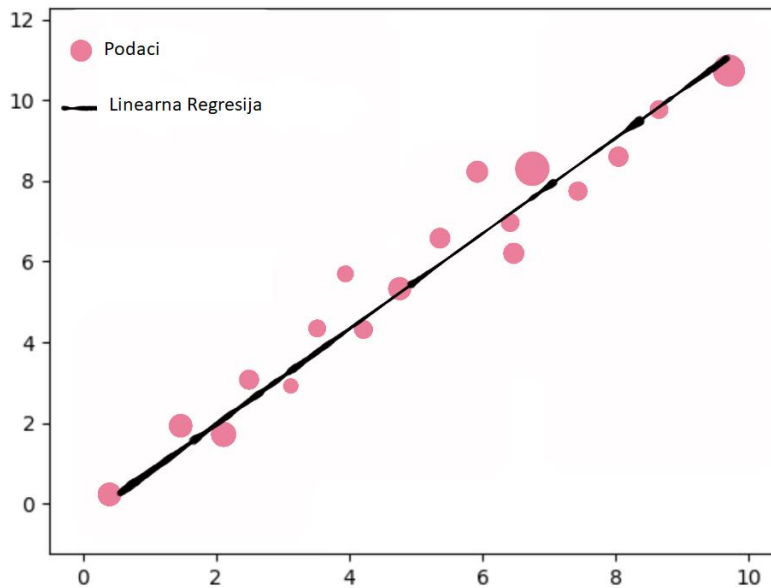
$$y = x_1b_1 + x_2b_2 + x_3b_3 + x_4b_4 + x_5b_5 + b$$

Ova složena formula, koja postoji u višedimenzionalnom prostoru, više nije linija, već ravan sa toliko dimenzija kao i prostor. Ovo je hiperravan, a njegova površina određuje odzivne vrednosti za svaku moguću kombinaciju vrednosti u dimenzijama karakteristika.

Koristeći algoritam gradijentnog spuštanja (eng. gradient descending), linearna regresija može da pronade najbolji skup β koeficijenata kako bi minimizirala funkciju troškova koju pruža kvadratna razlika između predviđanja i realnih vrednosti:

$$J(w) = \frac{1}{2n} \sum (X_w - y)^2$$

Algoritam nastoji da pronade minimalne moguće vrednosti rešenja za razliku između realnih ciljnih vrednosti i predviđanja izvedenih iz linearne regresije. Rezultati optimizacije se izražavaju grafički kao vertikalne udaljenosti između tačaka podataka i linije regresije. Linija regresije predstavlja varijablu odgovora. Prilikom sabiranja kvadratnih udaljenosti, suma je uvek najmanja moguća (nijedna druga kombinacija β neće rezultirati nižom greškom). Slika 20 shematski prikazuje problem linearne regresije.



Slika 20. Linearna regresija

4.5 Klasifikacija

Rešenje problema koji uključuje binarni odgovor (model mora birati između dve moguće klase) zahteva kodiranje vektora odgovora kao niza jedinica ili nula (ili pozitivnih i negativnih vrednosti, kao što to čini perceptron).

Sposobnost da se izvuku korisne informacije skrivene u velikoj količini podataka naziva se rudarenje podataka (eng. Data mining) (Vlahos et al. 2004). Osnova data mininga je mašinsko učenje (ML) (Witten et al. 2016) i veštačka inteligencija (Ranschaert et al. 2019).

Za analizu podataka primenjeno je nekoliko klasifikacionih algoritama: *Random Forest*, *Logistička regresija*, *KNN*, *Support Vector Machine*, *Decision Tree Classifier*, i *Gaussian Naive Bayes*. Ove metode klasifikatora su korišćene na istom skupu podataka sa unakrsnom validacijom i procenom AUC (Area Under the Curve). Rezultati su upoređeni između različitih metoda. Spektri su normalizovani korišćenjem SNV (eng. *standard normal variance*) metode. U konstrukciji modela izabran je klasifikacioni pristup. Diskriminatorne moći ML modela za klasifikaciju prikazane su ROC (eng. *receiver operating characteristic curve*) krivama. Tada predikcija postaje binarni (da / ne) problem klasifikacije. Sa računarske tačke gledišta, problemi klasifikacije su lakši i efikasniji za rešavanje nego regresija.

4.5.1.1 Random Forest

RF (eng. Random Forest) koristi ansambl „drveća“ odluka kako bi došao do zaključka. Pored toga, ona primenjuje slučajne uzorke i karakteristike iz skupa podataka za svako stablo. Svako stablo odlučivanja pruža rešenje, a rezultati velikog broja stabala treba da se približe najtačnijim rezultatima. Ansambl se sastojao od 200 stabala odlučivanja. Korišćen kriterijum „entropije“.

4.5.1.2 K-nearest neighbors algoritam

KNN klasifikuje podatke na osnovu najbliže tačke u višedimenzionalnom prostoru, koja se uspostavlja u fazi obuke. Najbolji rezultati su dobijeni kada su korišćena četiri ($K = 4$) suseda. Udaljenost između tačaka izračunata je u Euklidovoj metrici.

4.5.1.3 Support-vector machine

SVM je pristup mašinskog učenja koji deluje kao ne-probabilistički binarni linearni klasifikator (Cortes and Vapnik 1995). SVM koristi tačke podataka u ravni podrške koja razdvaja podatke u skladu sa ciljnom promenljivom. Površina razdvajanja je podržana sa tačkama podataka za koje posedujemo najveću marginu. Zbog velikog broja varijabli u ovom skupu podataka, površina razdvajanja je zapravo hiperravan. Parametar regulacije (C) je postavljen na 0.1. Ovaj parametar određuje veličinu margine. Niže vrednosti C upućuju algoritam na pronalaženje maksimalne udaljenosti između tačaka podataka kako bi se postavila hiperravan za razdvajanje.

4.5.1.4 Logistic Regression

Logistička regresija je klasifikator koji koristi sigmoidnu funkciju kako bi odvojio binomijalnu varijablu cilja na osnovu vrednosti svojstava. C je postavljen na 0.1. Vrednost *Solver* je bila postavljena na "liblinear".

4.5.1.5 Gaussian Naïve Bayes

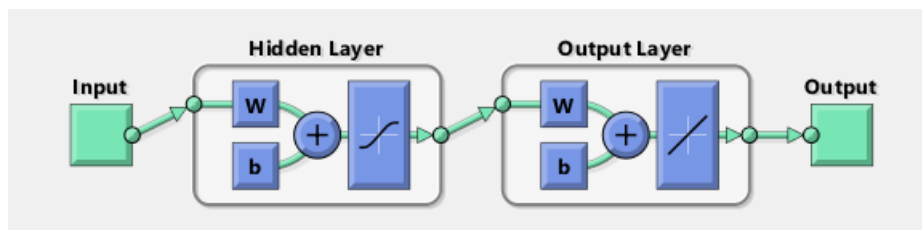
Gaussian Naive Bayes klasifikator se zasniva na Bayes-ovoj teoremi, a prethodna verovatnoća je postavljena na "None".

4.5.1.6 Cross-Validation

Korišćena je stratifikovana unakrsna validacija (CV - eng. *cross-validation*) sa 10 foldova. Termin 'stratifikovani' sugerise da je svaka podela podataka za obuku i testiranje, stvorena na takav način da su proporcije klase (u ovom slučaju 0 i 1) približno iste veličine u svakom koraku. Algoritmi su procenjivani korišćenjem ROC krive i uz korišćenje AUC rezultata. ROC kriva u kombinaciji sa AUC je uobičajena metoda koja se koristi za procenu dijagnostičkog potencijala klasifikatora u kliničkoj primeni. Veća vrednost AUC-a označava veću sposobnost predviđanja.

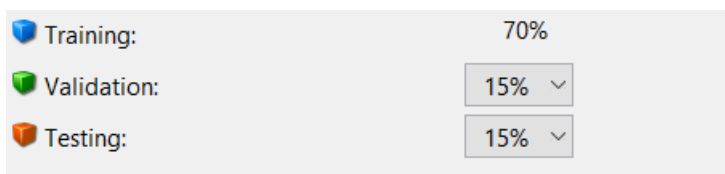
4.6 Parametri mašinskog učenja

Za formiranje ANN-a mreže i njenu obuku korišćen je NFTOOL Matlab® programa (Slika 21).



Slika 21. Shema neuronske mreže korišćene prilikom istraživanja

Kao ulaz u datu mrežu korišćen je NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti, dok su se kao target vrednosti koristile vrednosti analize krvi. Podaci su nasumično podeljeni u tri grupe, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% za testiranje, dok je preostalih 15% korišćeno za validaciju (Slika 22). Podaci obuke koriste se za prilagođavanje težine mreže radi minimiziranja vrednosti greške, generalizacija mreže vrši se korišćenjem podataka za validaciju. Obuka date mreže prestaje kada generalizacija mreže ne nastavi svoje poboljšavanje, na šta ukazuje porast srednje kvadratne greške uzoraka podataka za validaciju.



Slika 22. Podela podataka na skup za obuku, testiranje i validaciju

Neuronska mreža koja se koristi za uklapanje funkcije, je dvoslojna feedforward mreža, sa Sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i funkcijom linearnog prenosa u izlaznom sloju. Najbolji rezultati postignuti su pomoću tri skrivena neurona. Obuka mreže se nastavlja sve dok se greška validacije nije smanjila tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije).

Postoje brojni algoritmi koji se mogu koristiti za obuku mreže, poput Bayes-ove regularizacije i Scaled Conjugate Gradient algoritmi. U ovom istraživanju koristi se funkcija Levenberg – Markuardt. Ova funkcija treninga ažurira vrednosti težine mreže i pristranosti prema Levenberg-Markuardt metodi optimizacije. Svojstva konvergencije Levenberg-Markuardt (LM) bolja su od konvencionalnog backpropagation algoritma (Wali et al. 2020).

Postoji niz rešenja zasnovanih na mašinskom učenju koja pružaju podršku lekarima i medicinskim radnicima. ML pruža prednosti za prepoznavanje složenih korelacionih odnosa između ulaznih promenljivih i izlaznih vrednosti. Smanjujući upotrebu suvišnih informacija u ulaznim promenljivim tokom procesa obuke, algoritmi ML daju izlazne vrednosti, dozvoljavajući upotrebu malih uzoraka podataka obuke, ML jednostavno koristi razne oblike medicinskih podataka koji mogu biti latentne prirode. Mašinsko učenje je prepoznato kao korisno sredstvo za donošenje odluka i u dijagnozi i u lečenju (Alsheref et al. 2019; Martínez-Martínez et al. 2014).

4.6.1 Koeficijent korelacije

R takođe poznat kao koeficijent korelacije, je mera koja se kreće od 0 do 1. Vrednost R možete izračunati koristeći sledeću formulu:

$$R = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}}$$

R – Korelacioni koeficijent

x_i – Vrednost datog uzorka x

\bar{x} – Srednja vrednost x uzorka

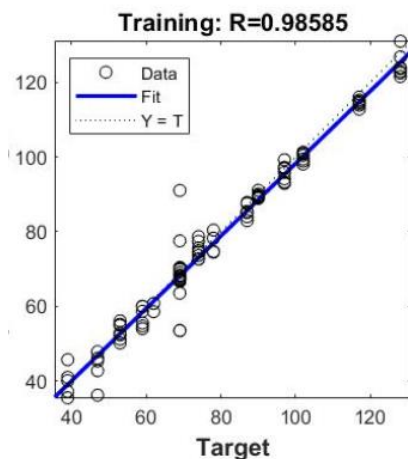
y_i – Vrednost datog uzorka y

\bar{y} – Srednja vrednost y uzorka

R vrednosti preko 0,90 su veoma retke i ponekad su čak i indikatori problema kao što su *snooping* podataka ili *leaking*.

Izračunavanje R na istom skupu podataka koji se koristi za obuku je uobičajeno u statistici. U mašinskom učenju testiranje rezultata se vrši na podacima koji se ne koriste za obuku. Složeni algoritmi mogu zapamtiti podatke, a ne učiti iz njih.

Koeficijent korelacije (R-vrednost) kao povratnu vrednost pruža korelaciju između rezultata i target vrednosti odnosno izmerenih vrednosti datih analita u krvi (Slika 23). Korelacija se smatra odličnom ukoliko je $R > 0,95$, vrlo dobrom ako je $R > 0,90$ i $< 0,95$, dobrom ako je $R > 0,80$ i $< 0,60$, a lošom ako je $R < 0,60$.



Slika 23. Korelacioni koeficijent sa vrednošću od 0.98

5 Rezultati

Celokupni skup podataka sadržao je 2259 spektara, dok je skup 15-og minuta sadržao 315 spektara. Prilikom obučavanja veštačkih neuronskih mreža korišćen je opseg talasnih dužina od 700-1700 nm petnaestog minuta hemodijalize. Dati spektri povezani su sa parametrima određivanim u krvi. Izvršena je klasifikacija i regresija datog skupa. Klasifikacija je izvršena u Python programskom paketu, gde je klasifikatoru dodeljena vrednost 0 ukoliko je dati parametar krvi imao normalnu vrednost, dok je klasifikatoru dodeljena vrednost 1 ukoliko je vrednost datog parametra bila povišena. Nakon toga izvršena je obuka i testiranje DT, KNN, RF, SVM, NB, LR na matrici podataka otpadnog dijalizata u 15. minutu dijalize. Regresija je izvršena uz pomoć programskog paketa Matlab®. Tom prilikom spektar otpadnog dijalizata povezan je sa vrednostima krvi za koju je dati spektar bio povezan, korišćen je Levenberg – Markuardt i Bayesian algoritam. Tabela 3 prikazuje broj spektara klasifikatora, dok Tabela 4: Broj spektara korišćen u regresiji prikazuje broj spektara koji su korišćeni u regresiji.

Tabela 3: Broj spektara klasifikatora

| | | |
|-------------------|-----|-----|
| Klasifikacija | 0 | 1 |
| Hematokrit | 153 | 126 |
| Hemoglobin | 261 | 18 |
| Eritrociti | 252 | 27 |
| Fe | 27 | 108 |
| MCV | 8 | 260 |
| MCHC | 153 | 117 |
| TIBC | 117 | 18 |
| CRP | 81 | 36 |
| Albumin | 136 | 170 |
| ALP | 9 | 116 |
| ALT | 54 | 90 |
| Bikarbonati | 270 | 18 |
| Trombociti | 18 | 261 |
| Urea | 314 | 324 |
| Mokraćna kiselina | 270 | 45 |
| Na | 36 | 288 |
| K | 126 | 189 |
| Ca | 198 | 126 |
| Mg | 100 | 44 |

Tabela 4: Broj spektara korišćen u regresiji

| | Ukupan broj spektara |
|-------------------|----------------------|
| Korelacija | |
| Glukoza | 207 |
| Hematokrit | 270 |
| Hemoglobin | 270 |
| Eritrociti | 315 |
| Fe | 126 |
| MCV | 270 |
| MCHC | 270 |
| TIBC | 135 |
| CRP | 117 |
| Albumin | 297 |
| ALP | 125 |
| ALT | 144 |
| Bikarbonati | 280 |
| Trombociti | 270 |
| Kreatinin | 316 |
| Urea | 638 |
| Mokraćna kiselina | 270 |
| Na | 315 |
| K | 315 |
| Ca | 270 |
| Mg | 144 |

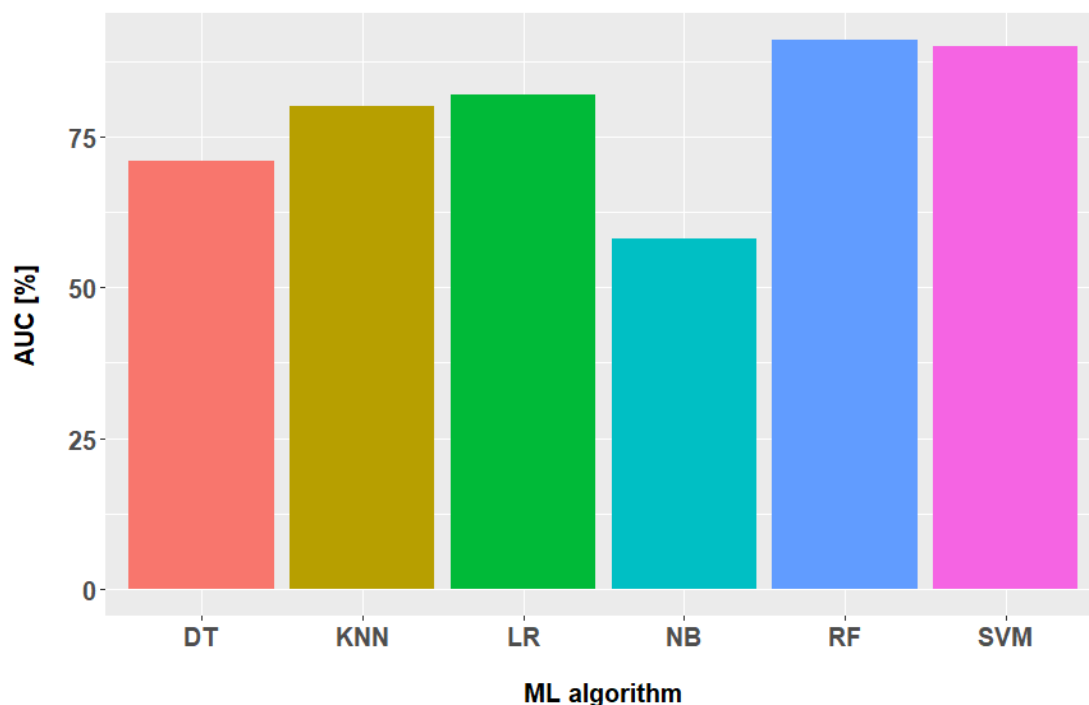
5.1 Rezultati predikcije hiperglikemije pacijenata na hemodijalizi

5.1.1 Parametri klasifikacije glukoze

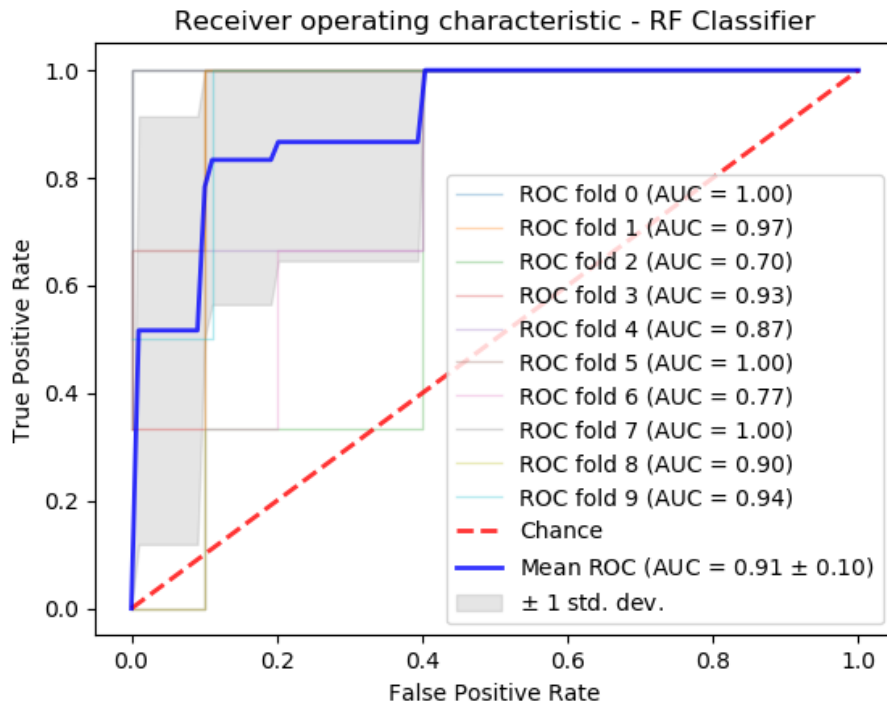
Podaci su unakrsno validirani kako bi se kompenzovao relativno manji skup podataka. Korišćen je stratifikovani CV sa 10 foldova. Za algoritme procenjivanja korišćene su ROC krive i AUC vrednosti.

Prilikom korišćenja KNN tehnike, korišćen je $k=4$ broj suseda. Ovaj metod klasifikuje podatke na osnovu najbliže tačke u višedimenzionalnom prostoru, koja se uspostavlja u fazi obuke. Udaljenost između tačaka izračunata je u Euklidovoj metrici (parametri - minkovski, $p = 2$).

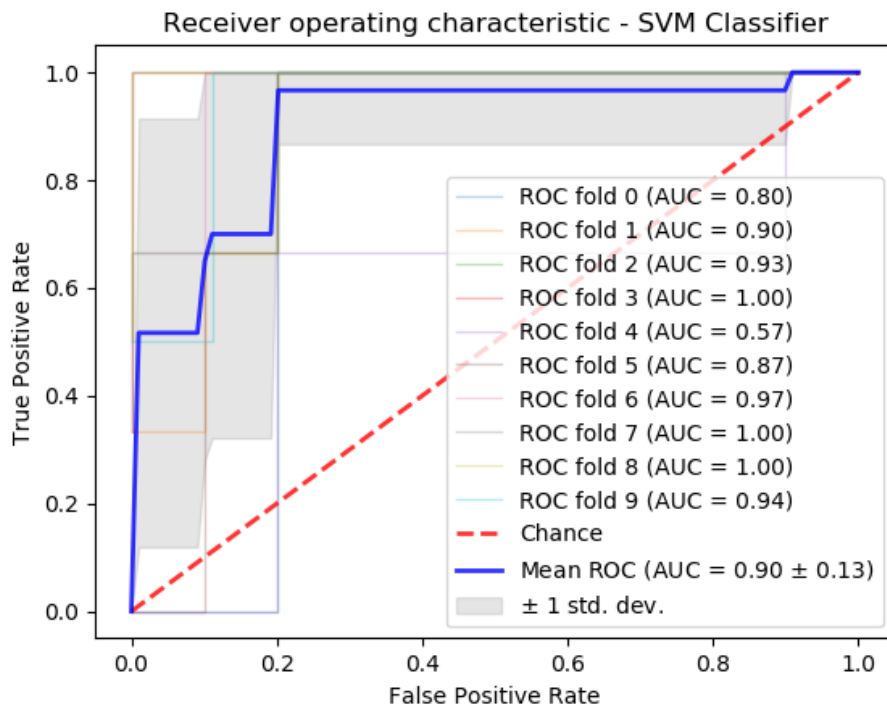
Prema ROC krivoj i AUC kriterijumu najbolji model postignut je koristeći RF algoritam. Najbolji rezultati postignuti su primenom RF, SVM, i LR sa tačnošću respektivno od 91%, 90%, 82%. KNN sa AUC od 80%, dok su Decision Tree i Naïve Bayes posedovali lošije rezultate između 71% i 58%. Rezultate prikazuje Slika 24.



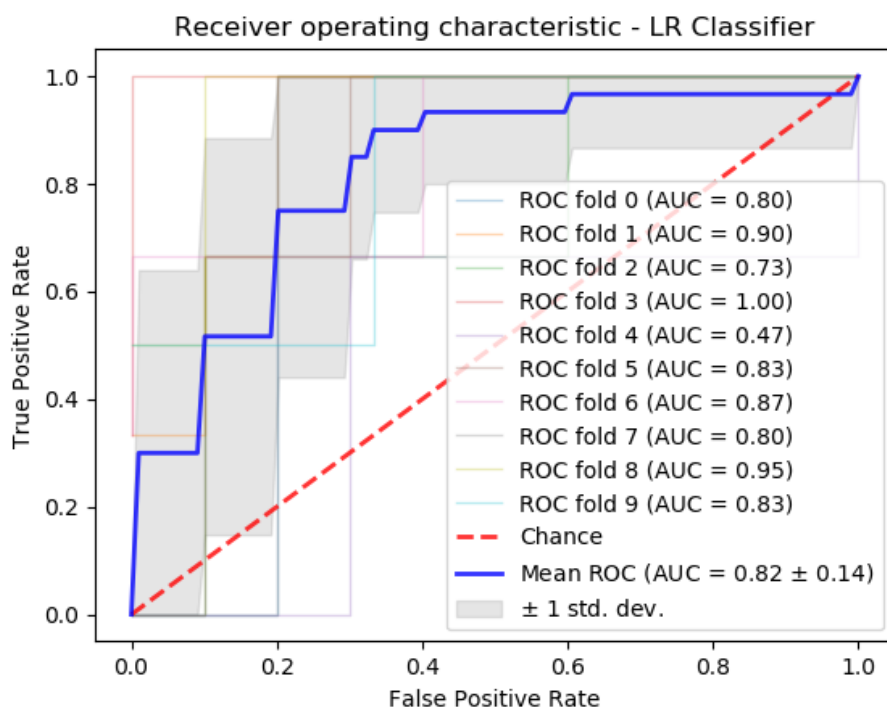
Slika 24. AUC vrednost klasifikacije glukoze



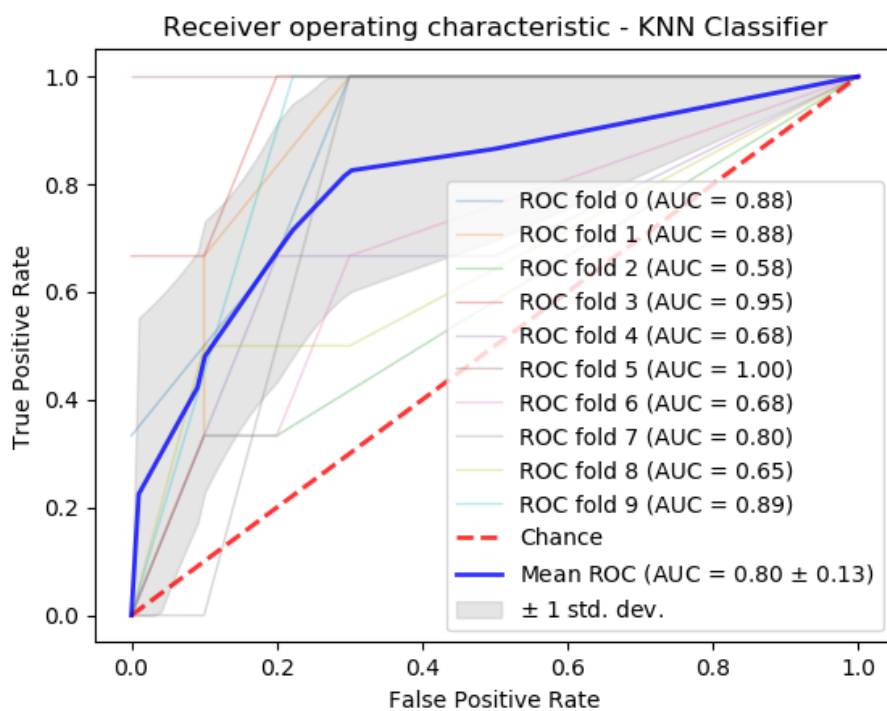
Slika 25. AUC vrednost RF klasifikacija glukoze



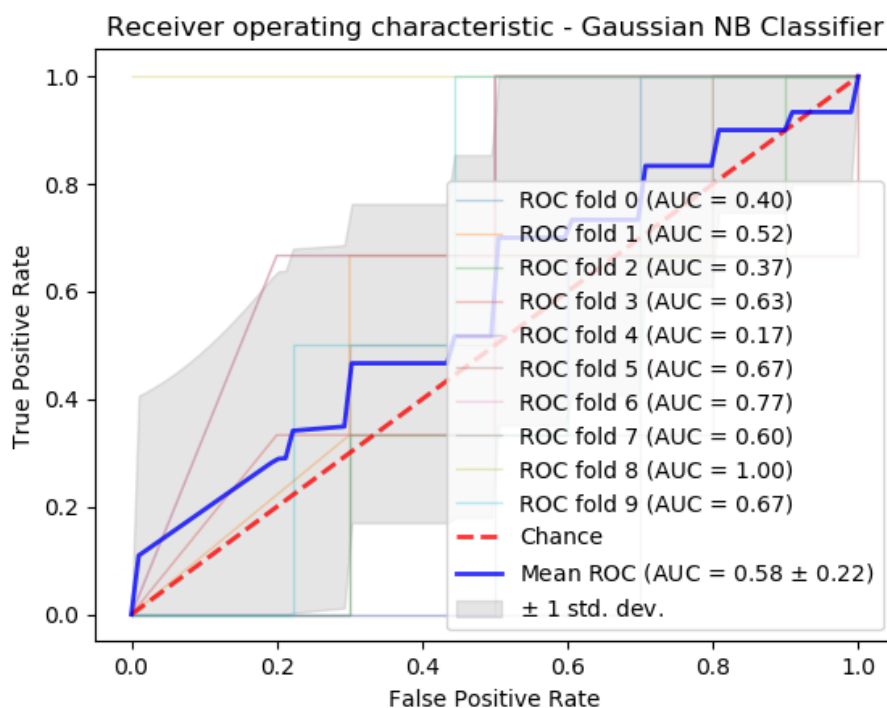
Slika 26. AUC vrednost SVM klasifikacija glukoze



Slika 27. AUC vrednost LR klasifikacija glukoze



Slika 28. AUC vrednost KNN klasifikacija glukoze



Slika 29. AUC vrednost NB klasifikacija glukoze

5.1.2 Parametri korelacije glukoze

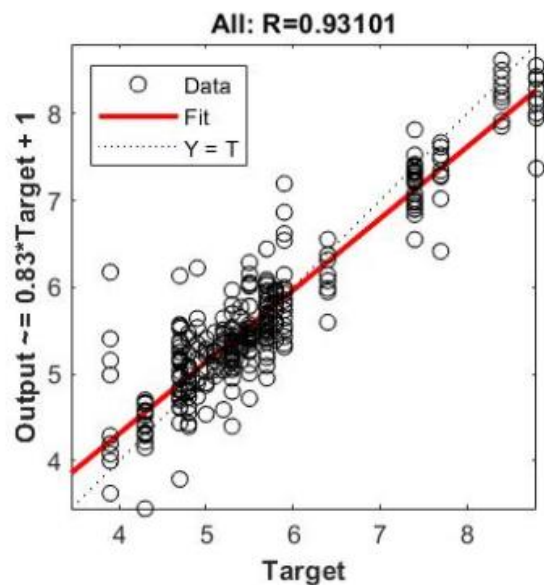
Za formiranje veštačke neuronske mreže i njenu obuku korišćen je NFTOOL opcija Matlab® programa. Neuronska mreža koja se koristi za uklapanje funkcija je dvoslojna mreža, sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i funkcijom linearnog prenosa u izlaznom sloju.

Podaci test skupa nemaju uticaj na proces obuke i pružaju nezavisno merilo performansi mreže tokom i posle treninga. Trening mreže je započet sa 2, a završen je sa 10 skrivenih neurona. Neuroni skrivenog sloja se povećavaju kada mreža nije pružala odgovarajuće performanse. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona četiri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina i različitih početnih uslova.

Kao ulaz koristi se NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti, a kao izlaz uzimaju se parametri krvne slike. Kao ulaz u mrežu korišćen je NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti, a kao izlaz koncentracija glukoze u krvi. Bajesova funkcija regularizacije koristila se za trening mreže.

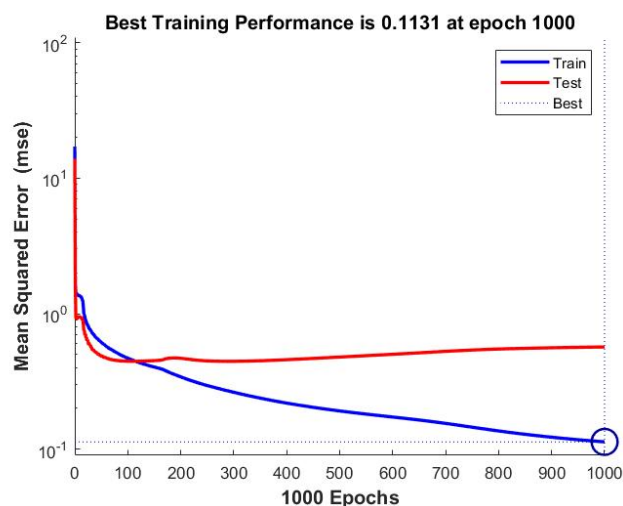
Pomoću ovih podešavanja ulazni vektori i ciljni vektori nasumično su podeljeni u setove za obuku (207 uzoraka) i test (90 uzoraka).

Slika 30 prikazuje grafikon regresije između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije glukoze u krvi pacijenta tokom sesije hemodijalize (talasne dužine od 900-1300 nm, R^2 treninga = 0,96, R^2 testa = 0,67, R^2 svih = 0,93, ukupan broj spektara bio je $N = 297$). Prosečna koncentracija glukoze u krvi pacijenata bila je $5,72 \pm 1,61$ mmol / l (Slika 30).

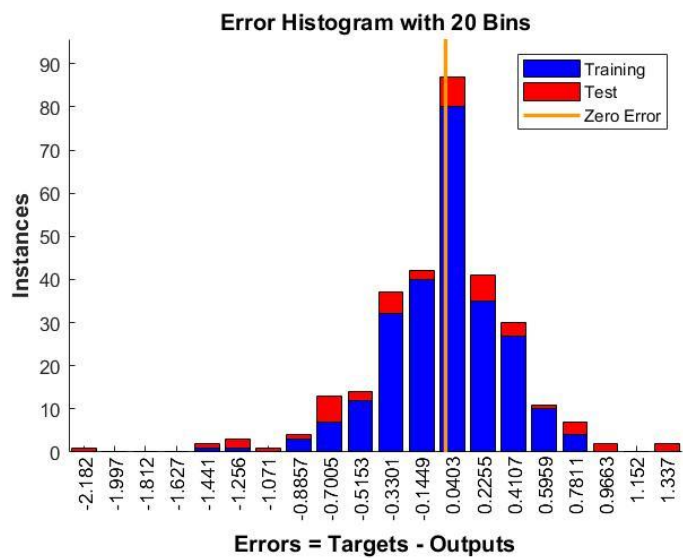


Slika 30. Grafikon regresije između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije glukoze u krvi pacijenta tokom sesije hemodijalize

Slika 31 predstavlja rezultate postignute tokom treninga i testa sa MSE (eng. Mean squared error) vrenošću tokom epoha. Najbolje performanse treninga postignute su u epohi 1000, sa najmanjim MSE od 0,1131. Jednačina koja se odnosi na predviđene i izmerene vrednosti je Izlaz = 0,83 * Target Vrednost + 1. Slika 32 prikazuje raspodelu greške treninga prilikom obučavanja mreže.



Slika 31. Grafikon performansi tokom treninga Srednja kvadratna greška (MSE) treninga prikazani su u odnosu na broj ponavljanja obuke (epoha)

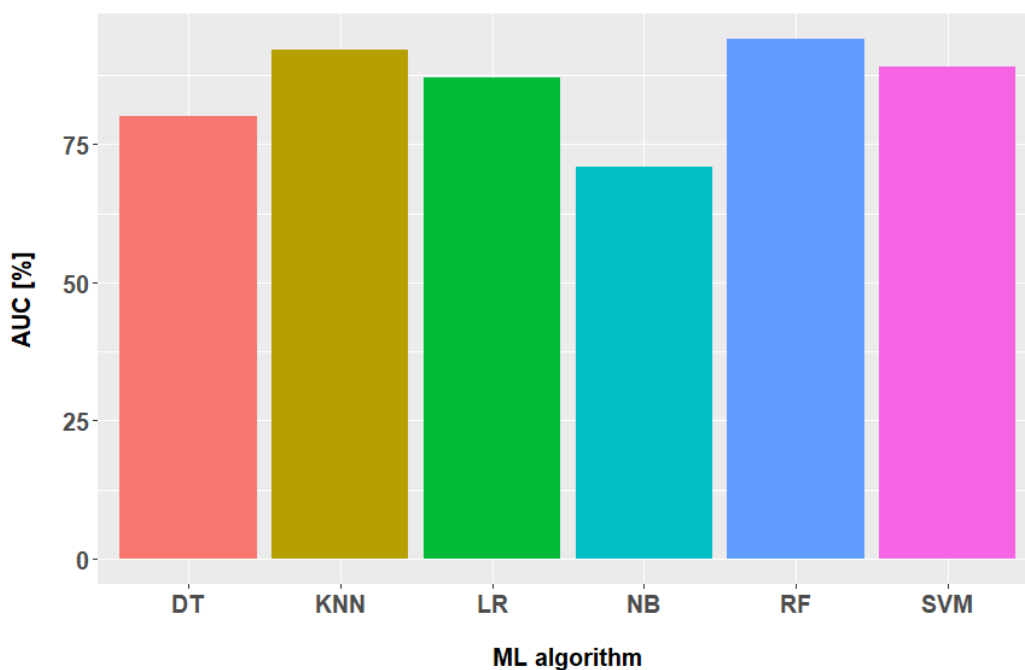


Slika 32. Raspodela greške treninga prilikom obučavanja mreže

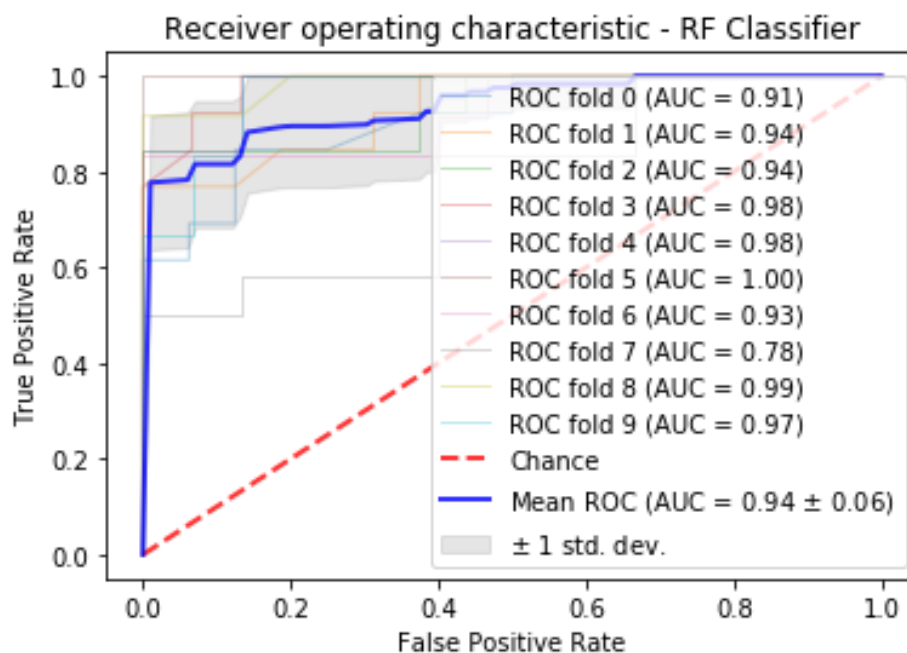
5.2.1 Parametri klasifikacije Hematokrita

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti hematokrita u krvi koja se kretala u opsegu 0-0.35 l/l što predstavlja nižu vrednost od normalne dok je opseg vrednosti 0.35-0.55 l/l hematokrita u krvi pacijenta klasifikovana kao optimalna i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Zatim je izvršena obuka, i testiranje svih šest algoritama ML: DT, KNN, LR, NB, RF i SVM, na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv iz koje je određena vrednost hematokrita. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Minimalna vrednost hematokrita tokom studije iznosila je 0,267 l/l, dok je maksimalna vrednost hematokrita bila 0,390 l/l, srednja vrednost hematokrita bila je 0,340 l/l. Vrednost hematokrita koja je bila manja od 0.35 l/l posedovalo je 153 spektra, dok je vrednost od 0.35-0.55 l/l posedovalo 126 spektara, što pruža informaciju da ne posedujemo neuravnoteženost klasa. Maksimalna vrednost hematokrita je bila 0.39 l/l, minimalna vrednost je bila 0.267 l/l dok je prosečna vrednost bila 0.34 l/l. AUC vrednosti različitih algoritama prikazuje Slika 34.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC od 0.94 (Slika 35).



Slika 34. AUC vrednost klasifikacije Hematokrit



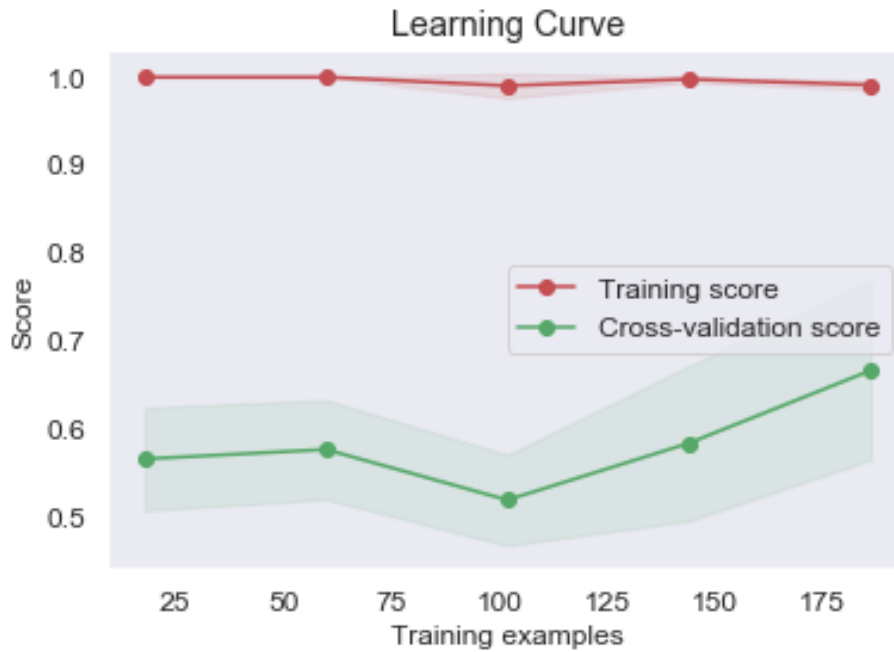
Slika 35. AUC vrednost Hematokrit, Random Forest klasifikator

Random Forest klasifikatora iznosila je 0.94, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.85. Tabela 5 pruža informaciju o klasifikacionom izveštaju za RF klasifikator.

Tabela 5: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest Klasifikator, Hematokrit

| | PRECISION (PRECIZNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|---|---------------------------------|-----------|----------------|
| 0 | 0.79 | 0.96 | 0.97 | 27 |
| 1 | 0.96 | 0.76 | 0.85 | 29 |
| MICRO AVG | 0.86 | 0.86 | 0.86 | 56 |
| MACRO AVG | 0.87 | 0.86 | 0.86 | 56 |
| WEIGHTED AVG | 0.88 | 0.86 | 0.86 | 56 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.857, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.88, na primeru preciznosti možemo videti da se vrednosti micro-average i macro-average neznatno razlikuju. *Weighted recall* poseduje vrednost od 0.86.

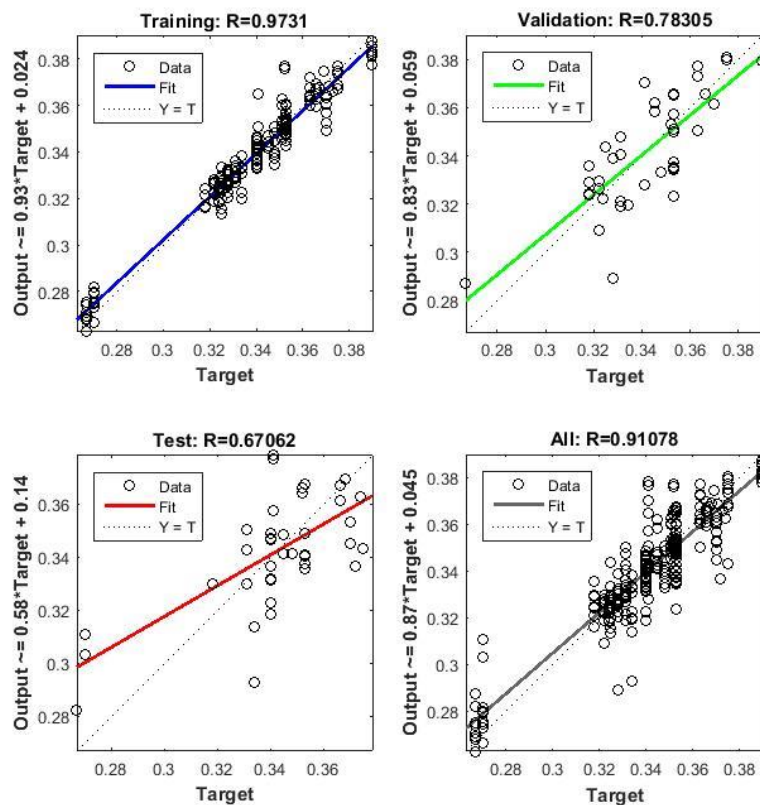


Slika 36. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Hematokrit

Slika 36 prikazuje da kriva učenja na obučavajućem skupu poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva cross-validacije poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke, čak sa dodavanjem novih primera ona konvergira ka krivi treninga i svoj maksimum postiže pri 175 primera obuke. Pri tome kriva unakrsne validacije pokazuje grešku usled varijacije, od samog početka obuke. Krive su iscrtane sa srednjim rezultatima, međutim varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije. Vidimo da se rezultati obuke i testiranja nisu približili, ali oni konvergiraju jedan ka drugom. Potencijalno ovaj model bi mogao imati koristi od više podataka obuke.

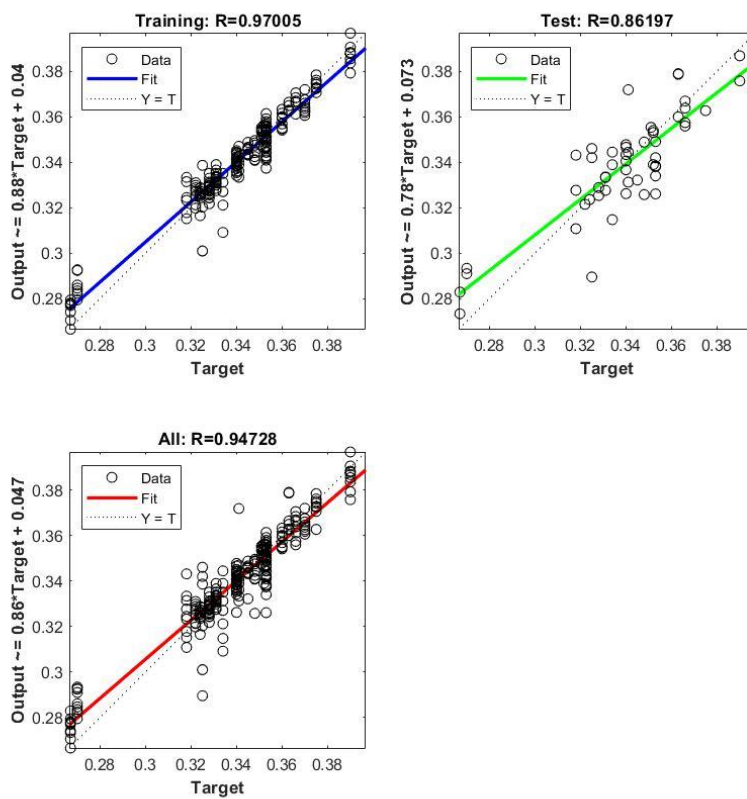
5.2.2 Parametri regresije hematokrita

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže se nastavlja sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), algoritam Levenberg-Marquardt se koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori podeljeni su nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 37 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije hematokrita u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,90, broj spektra korišćen za trening je N = 270).



Slika 37. Hematokrit Regresija

Još jednom je formirana ANN i izvedene je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Podaci skupa testova nemaju uticaja na proces treninga. Ovaj set pruža nezavisno merilo performansi mreže tokom i nakon treninga. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 38 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije hematokrita u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,94, broj spektra korišćen za trening je N = 270).

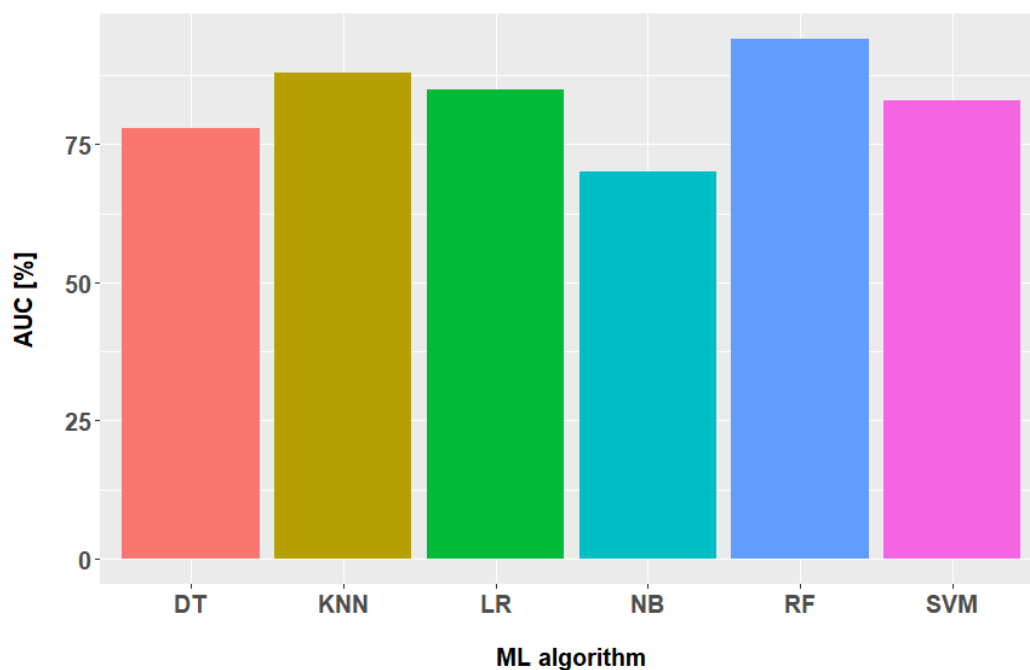


Slika 38. Hematokrit Regresija Bayesian algoritam

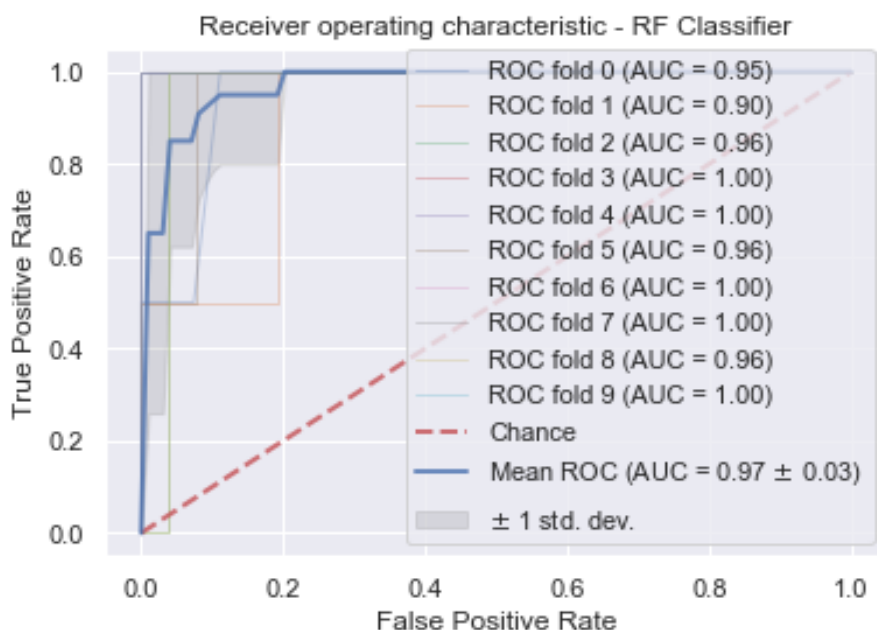
5.2.3 Parametri klasifikacije hemoglobina

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti hemoglobina u krvi koja se kretala u opsegu 0-110 g/l što predstavlja nižu vrednost od normalne dok je opseg vrednosti 110-120 g/l hemoglobina u krvi pacijenta klasifikovana kao optimalna i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Vrednost hemoglobina kod pacijenata na hemodijalizi mora se održavati u uskim granicama koje se nalaze u opsegu od 110-120 g/l. Iako se optimalna vrednost u krvi kreće u granicama od 115-165 g/l, pacijenti na hemodijalizi pate od hronične anemije. Maksimalna vrednost hemoglobina prilikom istraživanja iznosila je 119 g/l, minimalna vrednost hemoglobina iznosila je 82 g/l, dok je srednja vrednost hemoglobina iznosila 105 g/l. Zatim je izvršena obuka i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost hemoglobina. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Vrednost hemoglobina koja je bila manja od 110 g/l posedovao je 261 spektar, dok je vrednost od 110-120 g/l posedovalo samo 18 spektara, što pruža informaciju da postoji mogućnost pojave neuravnoteženosti klasa, i da moramo obratiti pažnju na micro-average i macro-average vrednosti. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 39.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.97 (Slika 40).



Slika 39. AUC vrednost klasifikacije Hemoglobin



Slika 40. AUC vrednost Hemoglobin, RF klasifikator

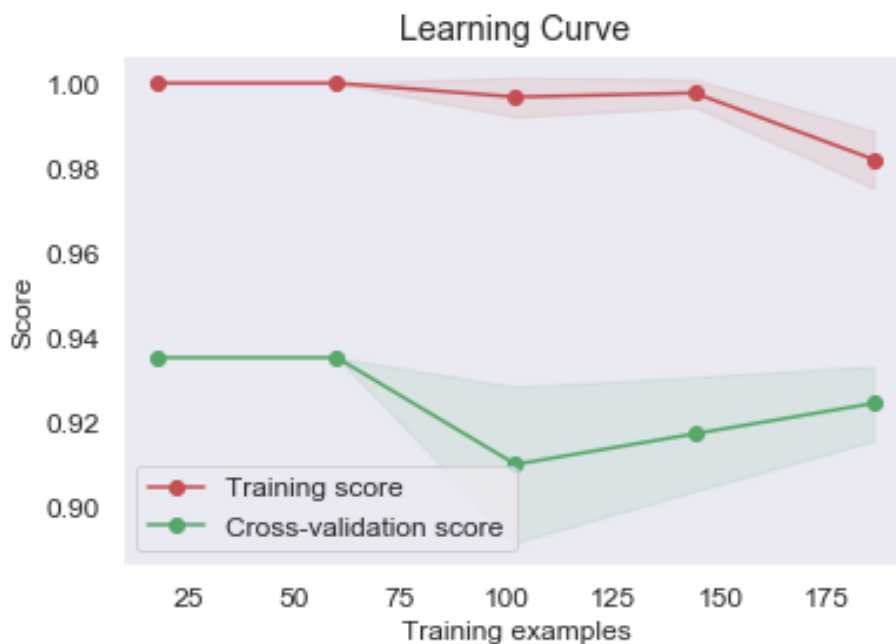
AUC vrednosti RF klasifikatora iznosila je 0.97, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.910. Tabela 6 pruža informaciju o klasifikacionom izveštaju za RF klasifikator.

Tabela 6: Klasifikacioni izveštaj za RF klasifikator, Hemoglobin

| | PRECISION (PRECIZNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|---------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.91 | 1 | 0.95 | 50 |
| 1 | 1 | 0.17 | 0.29 | 6 |
| MICRO AVG | 0.91 | 0.91 | 0.91 | 56 |
| MACRO AVG | 0.95 | 0.58 | 0.62 | 56 |
| WEIGHTED AVG | 0.92 | 0.91 | 0.88 | 56 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.910, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.92, na primeru preciznosti možemo videti da je vrednost micro-average i macro-average približna, jer poseduju vrednosti od 0.91 i 0.95. Posebno je važna činjenica da je macro-average vrednost preciznosti viša od micro-average, jer u slučaju neuravnoteženosti klasa, macro-average pruža bolju sliku jer sve klase posmatra sa istom težinom.

Micro-average za odziv poseduje vrednost od 0.91, dok macro-average poseduje vrednost 0.58.



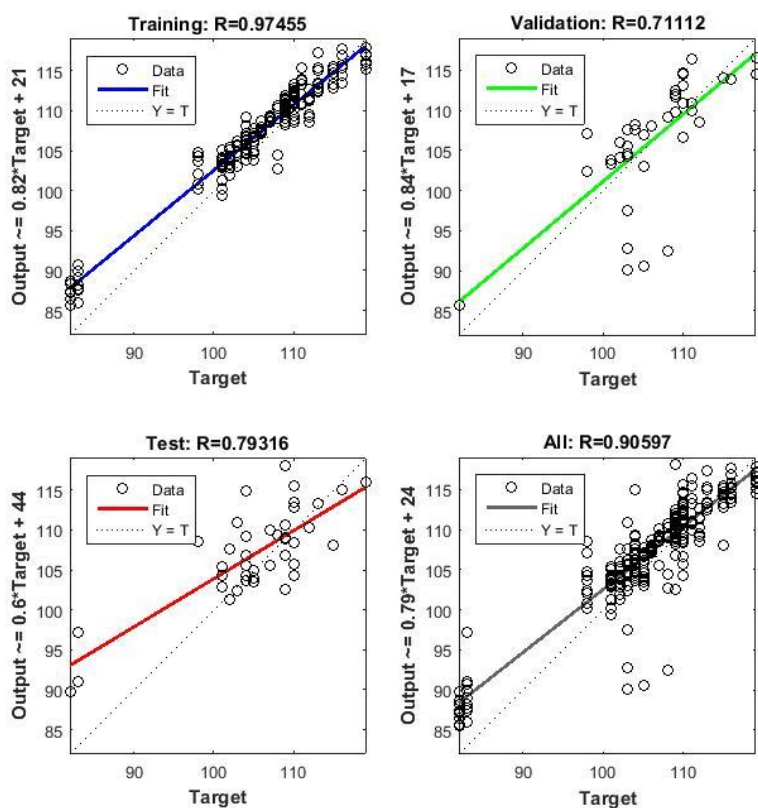
Slika 41. Kriva učenja za RF klasifikator, Hemoglobin

Slika 41 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke, sa tim što sa 150-im primerom obuke dolazi do blage konvergencije ka trening krivi, i rezultat treninga se smanjuje nakon 150 primera obuke. Kriva unakrsne validacije, poseduje konstantan rezultat do 50. primera obuke nakon čega divergira ka krivi treninga sa pojavom varijanse, nakon 100 rezultata treninga dolazi do ponovne kongerencije ka krivi učenja.

Pri tome kriva unakrsne validacije pokazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije, koja se pojavljuje nakon 75. uzorka treninga. Krive su iscrtane sa srednjim rezultatima, varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije. Ako model pati od greške zbog varijanse, onda će biti više varijabilnosti oko unakrsnog validiranog rezultata. Vidimo da se rezultati obuke i testiranja nisu približili, ali oni konvergiraju jedan ka drugom.

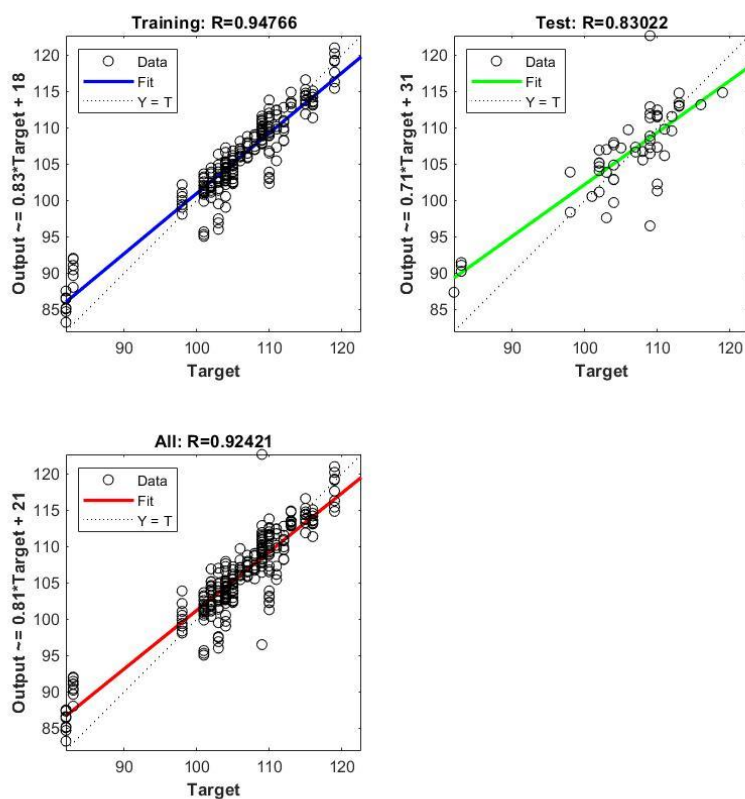
5.2.4 Parametri regresije hemoglobina

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže se nastavlja sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), algoritam Levenberg-Marquardt koristi se za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način: 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 42 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije hemoglobina u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700nm, $R_{all} = 0,90$, broj spektra korišćen za trening je $N = 270$).



Slika 42. Regresija Hemoglobin

Još jednom je formirana ANN i izvedene je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Podaci skupa testova nemaju uticaja na proces treniga. Ovaj set pruža nezavisno merilo performansi mreže tokom i nakon treniga. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 43 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije hemoglobina u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700nm, Rall = 0,92, broj spektra korišćen za trening je N = 270).

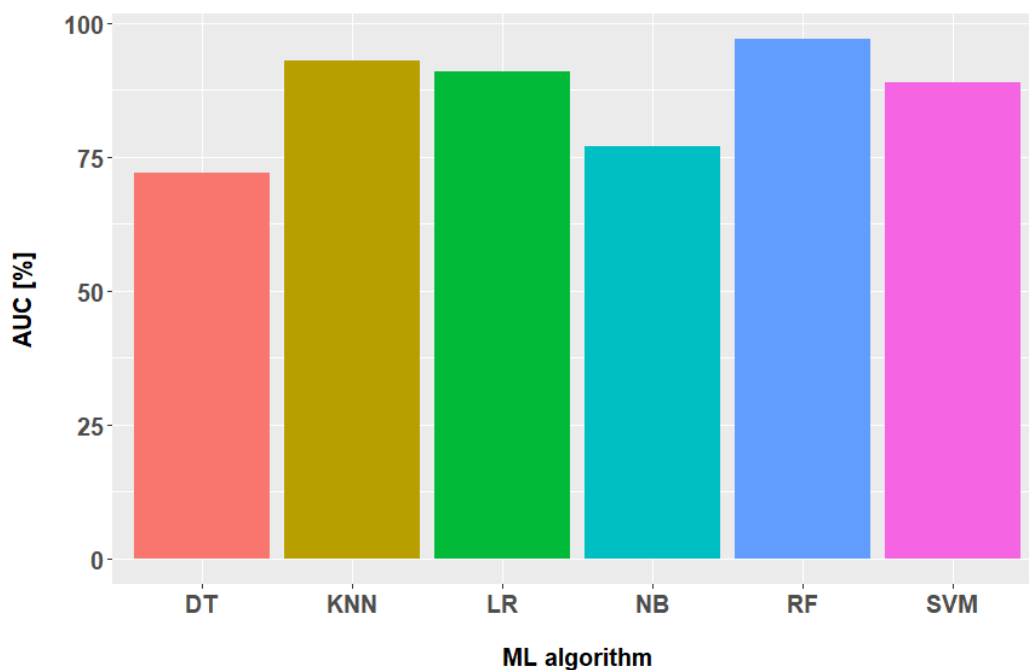


Slika 43. Regresija Hemoglobin Bayesian algoritam

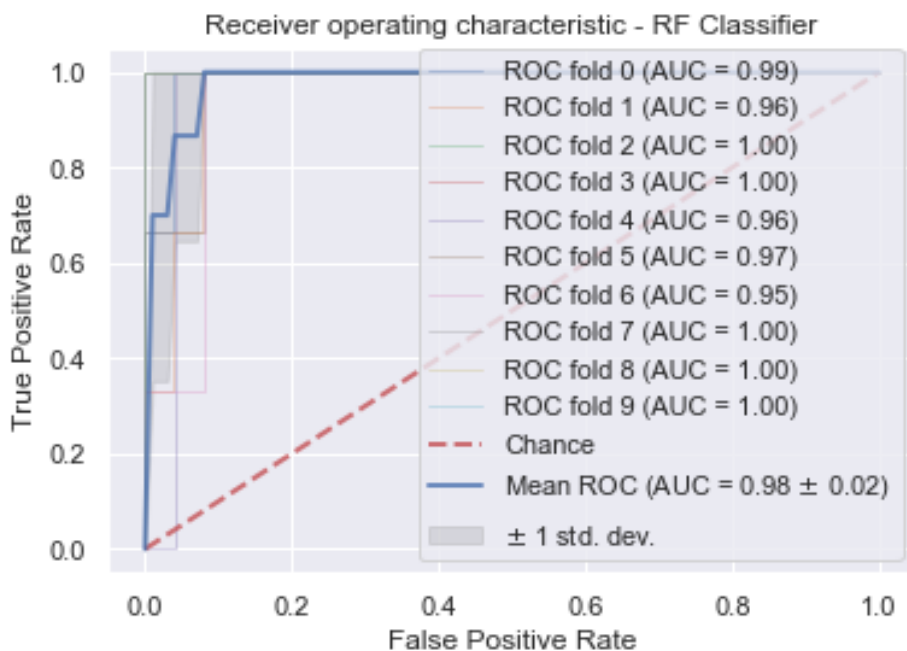
5.2.5 Parametri klasifikatora eritrocita

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednostima eritrocita u krvi koje su se kretala u opsegu $0-3.8 \times 10^{12}$ što predstavlja nižu vrednost od normalne dok je opseg vrednosti $3.8-6 \times 10^{12}$ eritrocita u krvi pacijenta klasifikovan kao optimalan i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Vrednost eritrocita kod pacijenata na hemodijalizi mora se konstantno pratiti usled hronične anemije kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršeno je obučavanje i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost broja eritrocita. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Grupa pacijenata čiji je broj eritrocita bio manji od $0-3.8 \times 10^{12}$ posedovala je 252 spektra, dok je grupa pacijenata čiji je broj eritrocita bio u opsegu $3.8-6 \times 10^{12}$ posedovala samo 27 spektara, što pruža informaciju da postoji mogućnost pojave neuravnoteženosti klasa, i da moramo obratiti pažnju na micro-average i macro-average vrednosti. Većina pacijenata posedovala je vrednost eritrocita u opsegu 3.5×10^{12} , maksimalna zabeležena vrednost broja eritrocita kod pacijenata na hemodijalizi iznosila je 4.17×10^{12} , dok je minimalna vrednost eritrocita iznosila 2.68×10^{12} , dok je srednja vrednost iznosila 3.49×10^{12} . AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 44.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.98 (Slika 45).



Slika 44. AUC vrednost klasifikacije Eritrociti



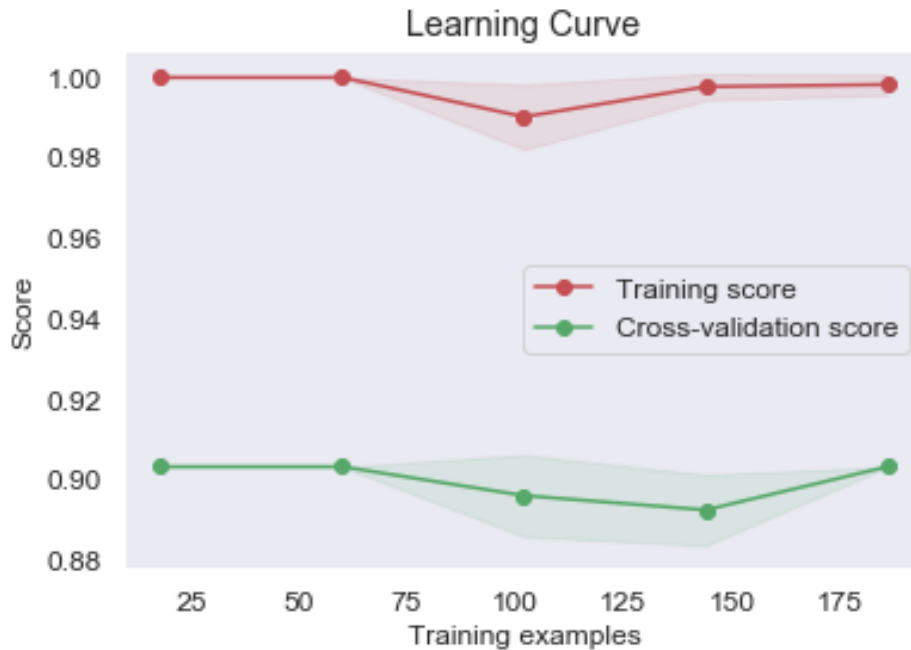
Slika 45. AUC vrednost Eritrociti, RF klasiifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.98, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.946. Tabela 7 pruža informaciju o klasifikacionom izveštaju Random Forest klasifikatora.

Tabela 7: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Eritrociti

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.96 | 0.98 | 0.97 | 51 |
| 1 | 0.75 | 0.60 | 0.67 | 5 |
| MICRO AVG | 0.95 | 0.95 | 0.95 | 56 |
| MACRO AVG | 0.86 | 0.79 | 0.82 | 56 |
| WEIGHTED AVG | 0.94 | 0.95 | 0.94 | 56 |

Na primeru eritrocita, imamo samo 27 spektara pacijenata čiji se broj eritrocita u krvi nalazi u opsegu normale. Tada bismo najveću tačnost dobili svrstavanjem svih instanci u grupu koja poseduje mnogobrojne primere. Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.946, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.94, na primeru preciznosti možemo videti da se vrednosti micro-average i macro-average razlikuju, jer macro average poseduje nižu vrednost od micro-average. *Weighted recall* poseduje vrednost od 0.91.

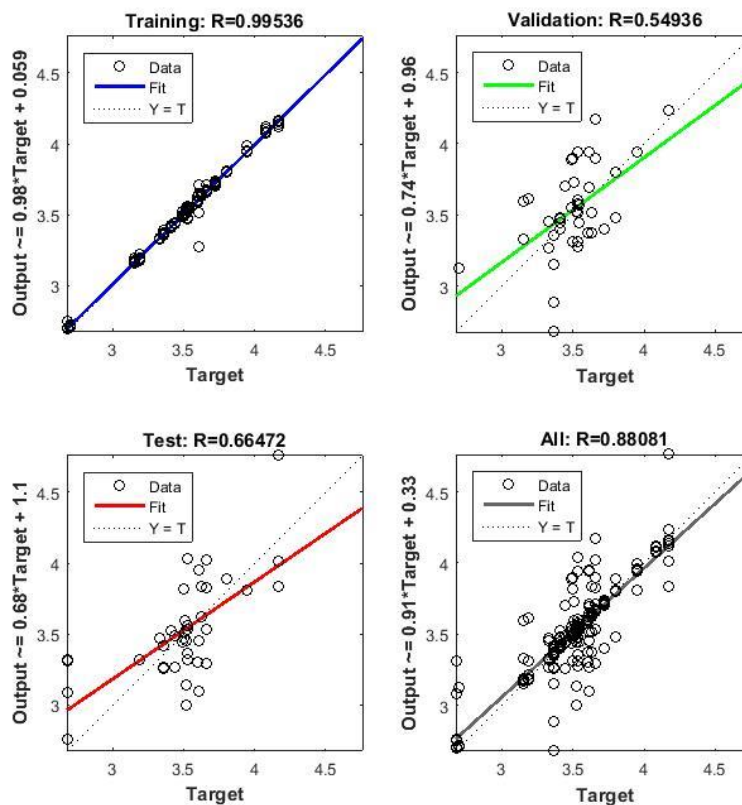


Slika 46. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Eritrociti

Slika 46 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke, sa 50-im primerom obuke dolazi do pojave greške koja potiče od pristrasnosti, koja se smanjuje nakon 125-og primera obuke. Kriva cross-validacije poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke, čak sa dodavanjem novih primera ona konvergira ka krivi treninga, svoj maksimum postiže sa 175 primera obuke. Pri tome kriva unakrsne validacije ne pokazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije, koju je pokazivala od 75-og uzorka treninga. Krive su iscrtane sa srednjim rezultatima, međutim varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije. Ako model pati od greške zbog varijanse, onda će biti više varijabilnosti oko unakrsnog validiranog rezultata. Vidimo da se rezultati obuke i testiranja nisu približili, ali oni konvergiraju jedan ka drugom.

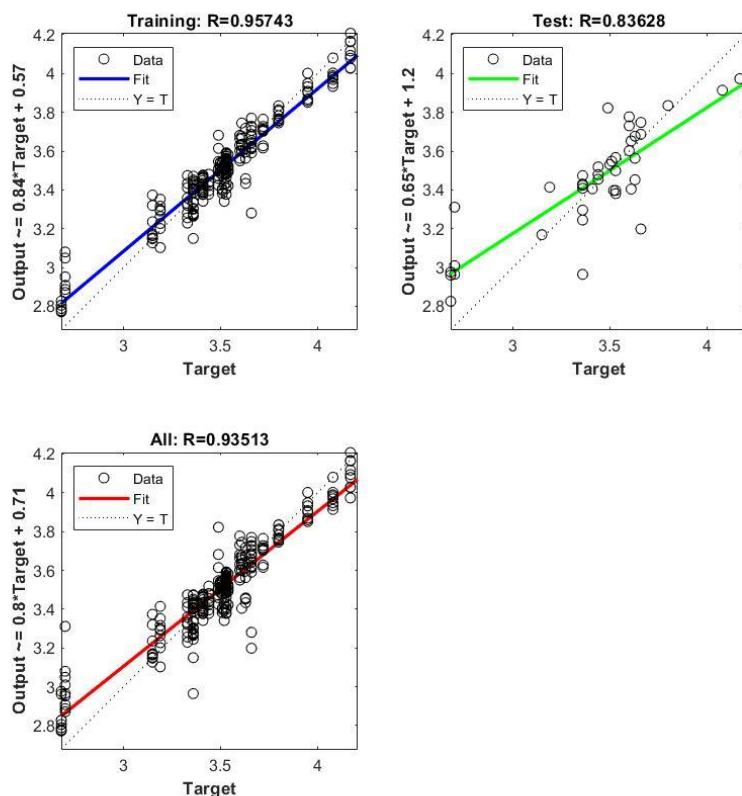
5.2.6 Parametri regresije eritrocita

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori podeljeni su nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 47 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije eritrocita u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700nm, $R_{all} = 0,88$, broj spektra korišćen za trening je $N = 315$).



Slika 47. Regresija Eritrociti

Još jednom je formirana ANN i izvedene je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 48 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije eritrocita u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700nm, Rall = 0,93, broj spektra korišćen za trening je N = 315).

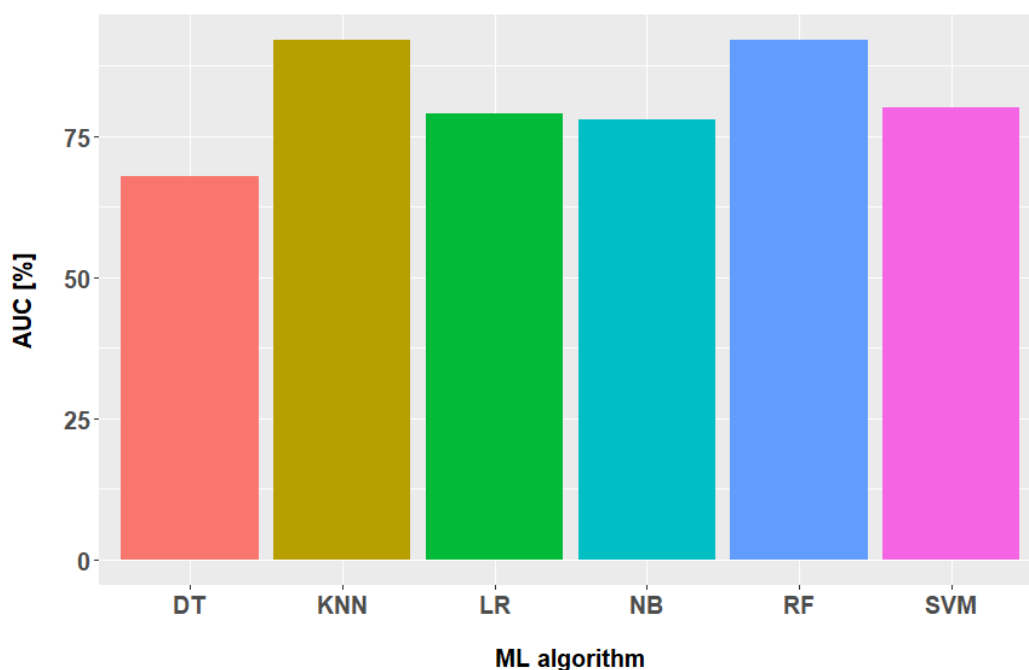


Slika 48. Regresija Eritrciti Bayesian algoritam

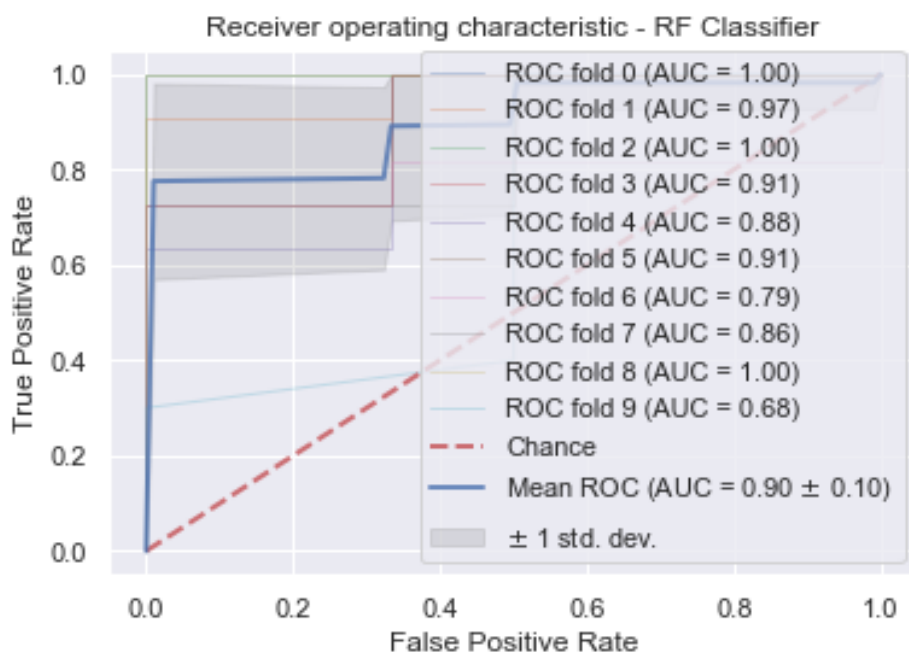
5.2.7 Parametri klasifikacije gvožđa

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti Fe u krvi koja se kretala u opsegu 0-8 umol/l što predstavlja nižu vrednost od normalne vrednosti Fe u krvi, dok je opseg vrednosti 8-30 umol/l Fe u krvi pacijenta klasifikovana kao optimalana i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Vrednost Fe kod pacijenata na hemodijalizi mora se konstantno pratiti usled hronične anemije kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost Fe. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Broj Fe koji je bio manji od 8 umol/l posedovalo je 27 spektara otpadnog dijalizata, dok se 108 spektara nalazilo u opsegu normalnih vrednosti od 8-30 umol/l, što pruža informaciju da postoji mogućnost pojave neuravnoteženosti klasa, i da moramo obratiti pažnju na micro-average i macro-average vrednosti. Maksimalna vrednost Fe u krvi pacijenata u istraživanju iznosila je 19 umol/l, minimalna vrednost je bila 8 umol/l, dok je prosečna vrednost iznosila 11.3 umol/l. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 49.

Kao najuspešnji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.90 (Slika 50).



Slika 49. AUC vrednost klasifikacije Fe



Slika 50. AUC vrednost Fe, RF klasifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.90, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.962. Tabela 8 pruža informaciju o klasifikacionom izveštaju RF algoritma.

Tabela 8: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Fe

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|-------------------------|------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.83 | 1 | 0.91 | 5 |
| 1 | 1 | 0.95 | 0.98 | 22 |
| MICRO AVG | 0.96 | 0.96 | 0.96 | 27 |
| MACRO AVG | 0.92 | 0.98 | 0.94 | 27 |
| WEIGHTED AVG | 0.97 | 0.96 | 0.96 | 27 |

Za neke primere klasifikacije, tačnost je dovoljna mera za određivanje uspešnosti klasifikacije, međutim za mnoge primere klasifikacije, kao što je klasifikacija Fe, tačnost (*eng. accuracy*) ne može dati informacije koje su potrebne. Uglavnom su to primeri kod kojih je jedna klasa značajno manja od druge, tj. poseduje manje primera. Što se može videti na primeru Fe, jer imamo samo 2 pacijenata čiji se broj Fe u krvi nalazi u opsegu normale. Tada bismo najveću tačnost dobili svrstavanjem svih instanci u grupu koja poseduje mnogobrojne primere. Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.962, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.97, na primeru preciznosti možemo videti da je vrednost micro-average i macro-average bitno ne razlikuju, macro average poseduje nižu vrednost od micro-average, ali radi se o razlici od 0.4.

Odziv (*eng. recall*) je mera koja posmatra broj koji je dodeljen klasi koja je označena kao pozitivna. *Weighted recall* poseduje vrednost od 0.96, ono što je posebno značajno je činjenica da u ovom slučaju macro-average poseduje višu vrednost od micro-average, 0.98 u poređenju sa 0.96.

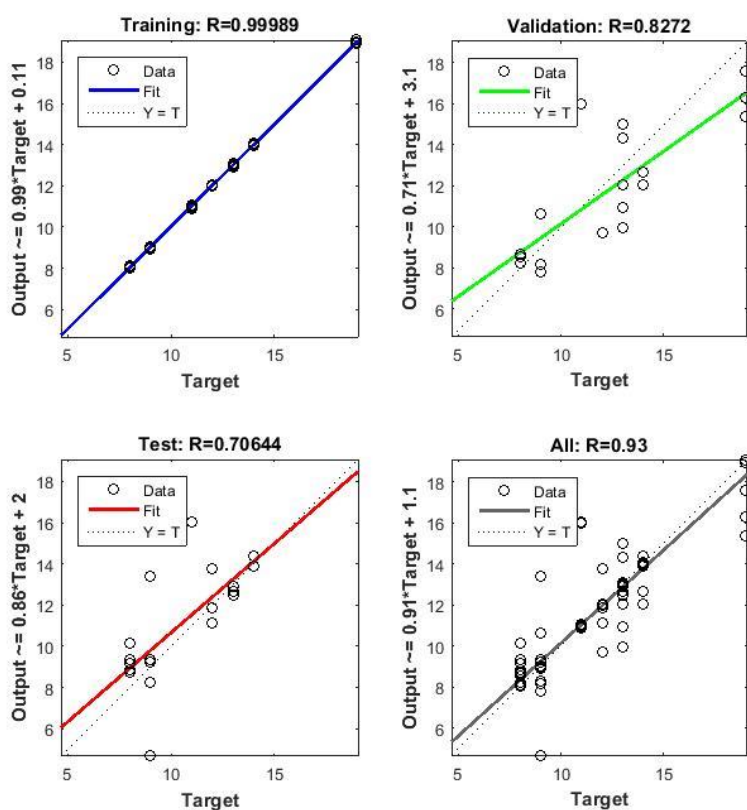


Slika 51. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Fe

Slika 51 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva cross-validacije pokazuje tendenciju pada do 30-og primera obuka, ali i svoj maksimum sa 70-im primerom obuke. Ona poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke, čak sa dodavanjem novih primera ona konvergira ka krivi treninga. Kriva unakrsne validacije pokazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije, koja se javlja nakon 30-og uzorka treninga. Krive su iscrtane sa srednjim rezultatima, međutim varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije.

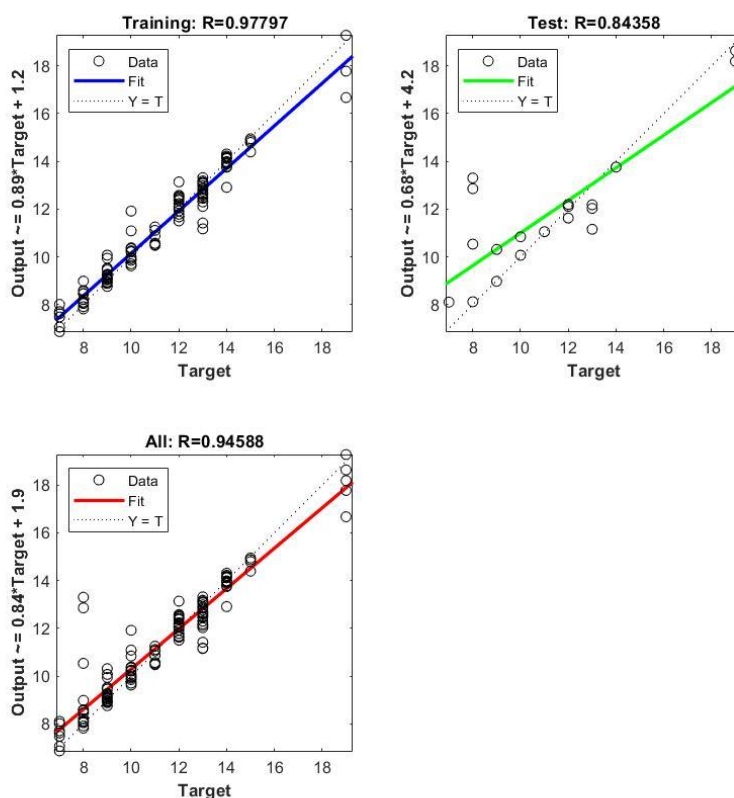
5.2.8 Parametri regresije gvožđa

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne umanja tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori podeljeni su nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 52 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije Fe u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0,93$, broj spektra korišćen za trening je $N = 126$).



Slika 52. Regresija Fe

Još jednom je formirana ANN i izvedene je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 53 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije Fe u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,94, broj spektra korišćen za trening je N = 126).

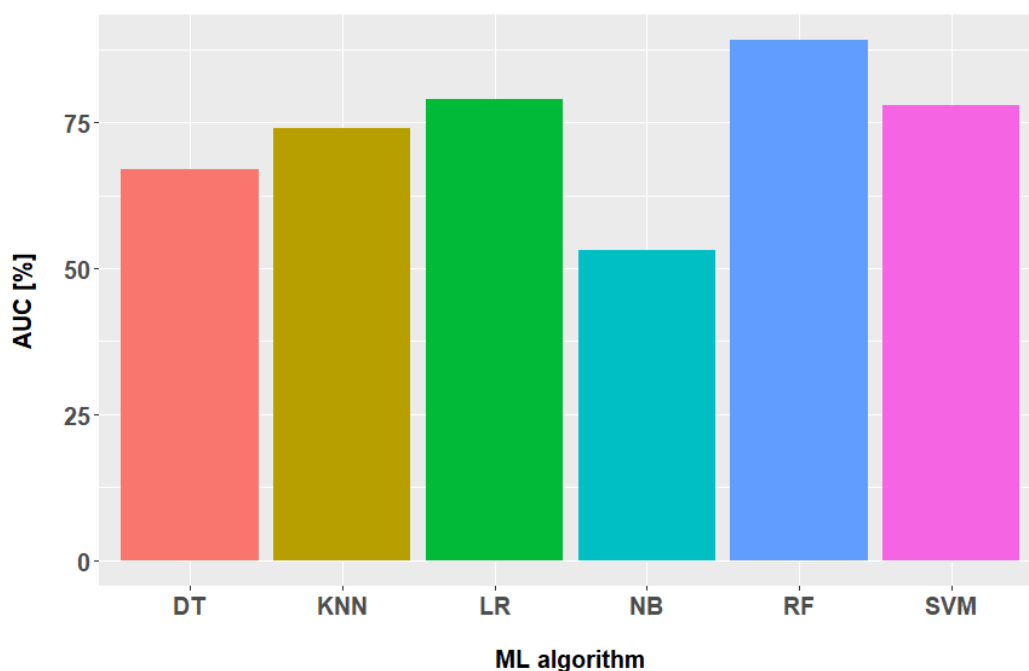


Slika 53. Regresija Fe Bayesian algoritam

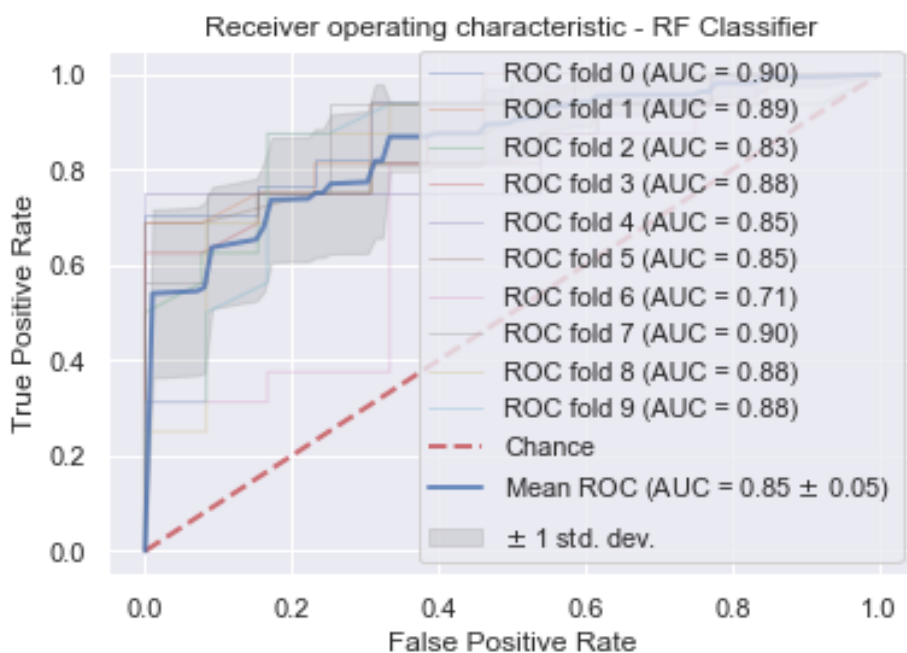
5.2.9 Parametri klasifikacije MCV-a

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti MCV (srednja vrednost zapremine eritrocita) u krvi koja se kretala u opsegu 80-98 fl što predstavlja normalnu vrednost MCV u krvi, dok je opseg vrednosti viši od 98 fl u krvi pacijenta klasifikovana kao povišena vrednost MCV-a i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Vrednost MCV kod pacijenata na hemodijalizi mora se konstantno pratiti usled hronične anemije kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost MCV-a. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Vrednost MCV-a koja je bila u opsegu normalnih vrednosti posedovalo je samo 9 spektara, dok je povišenu vrednost, višu od 98 fl posedovalo 260 spektara otpadnog dijalizata, što pruža informaciju da postoji mogućnost pojave neuravnoteženosti klasa, i da moramo obratiti pažnju na micro-average i macro-average vrednosti. Bilo je očekivano da pacijenti imaju povišenu vrednost MCV-a, jer se povišene vrednosti mogu naći kod anemije (usled nedostatka folne kiseline ili vitamina B12). Prilikom istraživanja, maksimalna vrednost MCV-a u krvi pacijenata na hemodijalizi, iznosila je 104 fl, takođe, minimalna vrednost je iznosila 88 fl, dok je srednja vrednost iznosila 97.7 fl. AUC vrednost klasifikatora prikazuje Slika 54.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.85 (Slika 55).



Slika 54. AUC vrednost klasifikacije MCV



Slika 55. AUC vrednost MCV, RF klasifikator

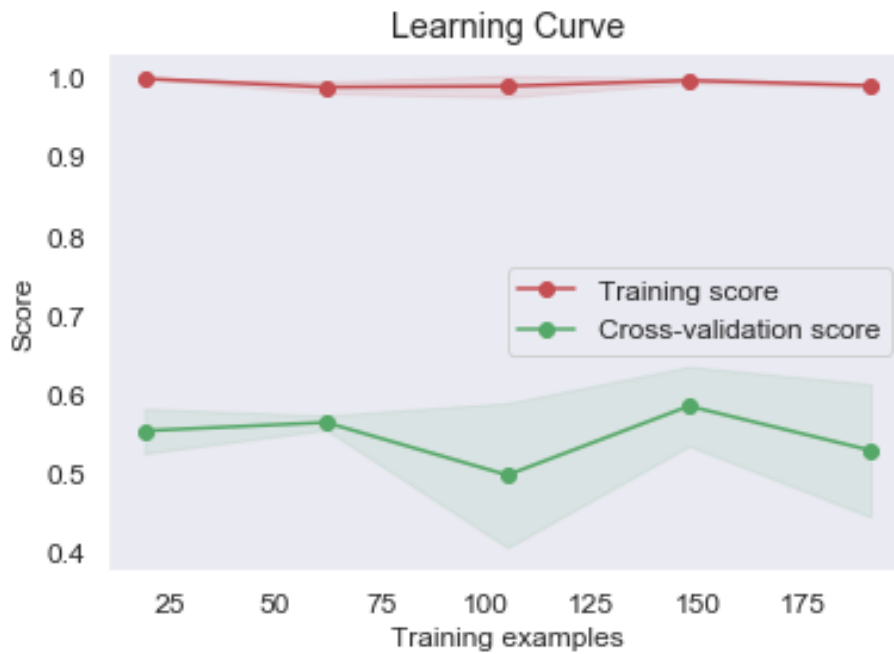
AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.85, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.741. Tabela 9 pruža informaciju o klasifikacionom izveštaju RF algoritma.

Tabela 9: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, MCV

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.71 | 0.74 | 0.73 | 27 |
| 1 | 0.77 | 0.74 | 0.75 | 31 |
| MICRO AVG | 0.74 | 0.74 | 0.74 | 58 |
| MACRO AVG | 0.74 | 0.74 | 0.74 | 58 |
| WEIGHTED AVG | 0.74 | 0.74 | 0.74 | 58 |

Na primeru MCV-a možemo videti da imamo samo 9 spektara pacijenata gde se broj MCV-a u krvi nalazi u opsegu normale. Tada bismo najveću tačnost dobili svrstavanjem svih instanci u grupu koja poseduje mnogobrojne primere. Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.741, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.74, na primeru preciznosti možemo videti da je vrednost micro-average i macro-average ista, što ukazuje da je klasifikator bio uspešan u detektovanju klasa koje su posedovale manje primera. Gotovo iste vrednosti se mogu videti kod odziva i F1 vrednosti.

Weighted recall poseduje vrednost od 0.74, što je identično vrednosti koje je posedovao micro-average i macro-average. U ovom primeru možemo primetiti da preciznost i odziv poseduju vrednost 0.74, pa je posledica toga da i izlaz F1 poseduje vrednost 0.74.

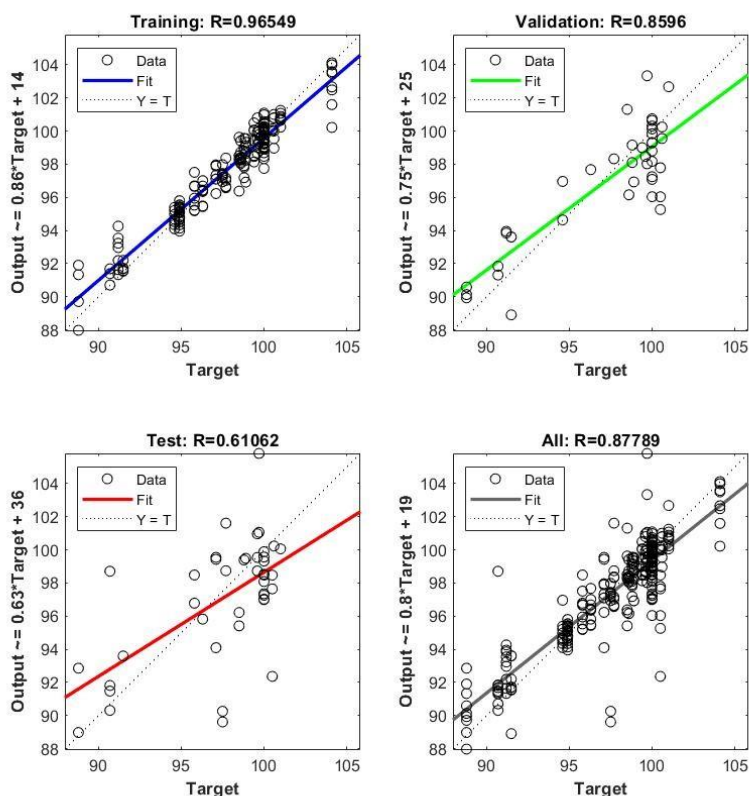


Slika 56. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, MCV

Slika 56 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva unakrsne validacije poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke, čak sa dodavanjem novih primera primećujemo neznatno konvergiranje ka krivi treninga, i ona svoj maksimum postiže pri 150 primera obuke. Pri tome kriva cross-validacije pokazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije, nakon 50-og uzorka treninga.

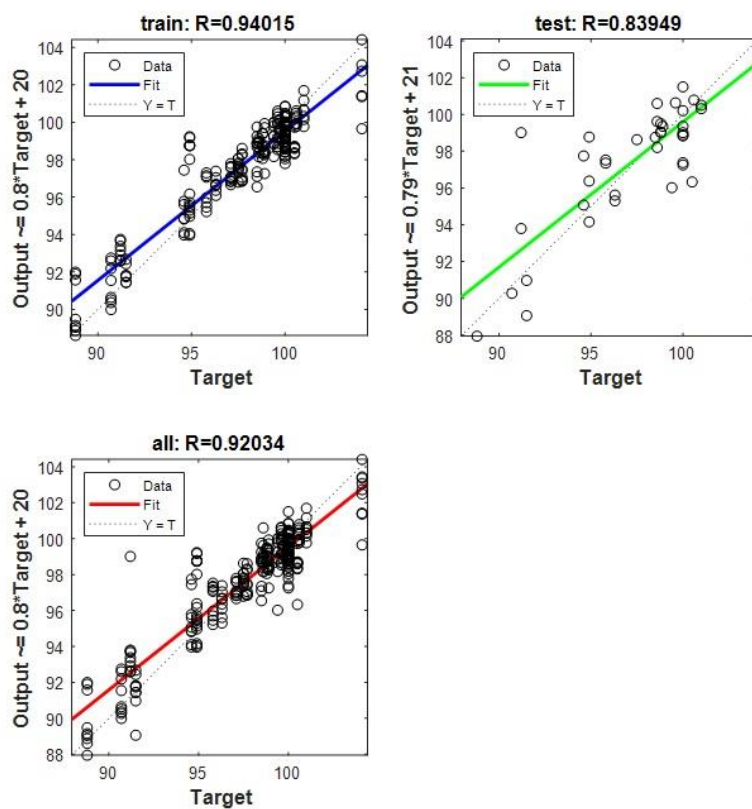
5.2.10 Parametri regresije MCV-a

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne umanja tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za sa trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori podeljeni su nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 57 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije MCV u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0,87$, broj spektra korišćen za trening je $N = 270$).



Slika 57. Regresija MCV

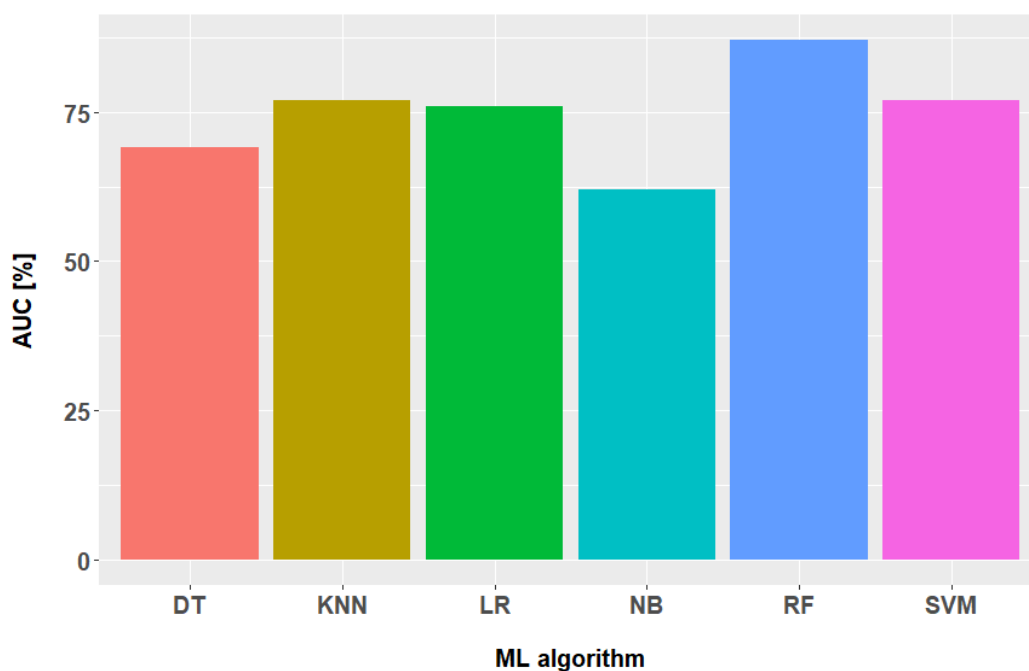
Još jednom je formirana ANN i izvedene je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 58 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije MCV u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,92, broj spektra korišćen za trening je N = 270).



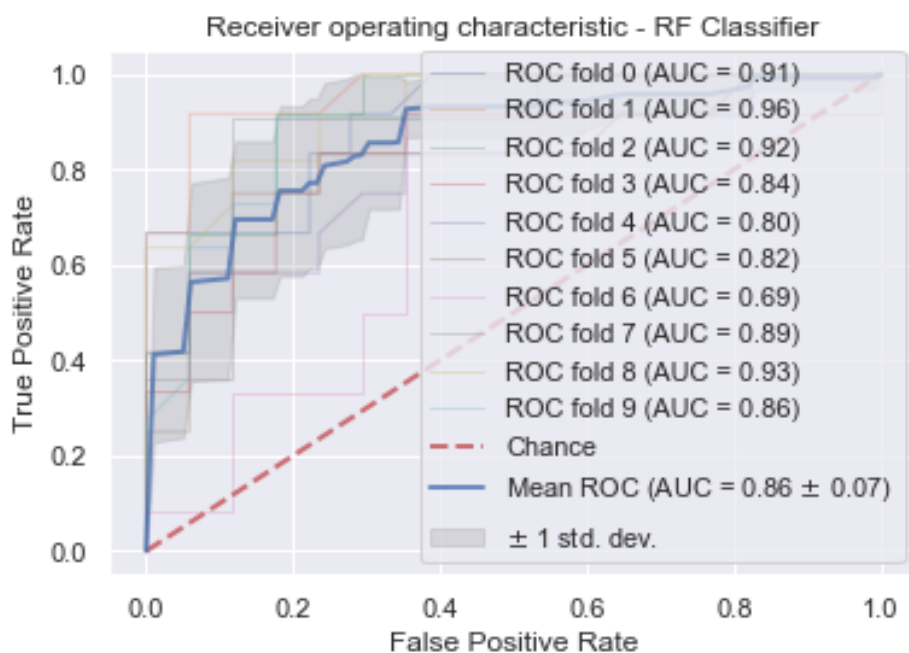
Slika 58. Regresija MCV Bayesian algoritam

5.2.11 Parametri klasifikatora MCHC-a

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti MCHC (srednja koncentracija hemoglobina u eritrocitima) u krvi koja se kretala u opsegu 0-310 g/l što predstavlja smanjenu vrednost MCHC u krvi, dok je opseg vrednosti od 310-350 g/l u krvi pacijenta klasifikovan kao opseg normalnih vrednosti i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Vrednost MCHC-a kod pacijenata na hemodijalizi mora se konstantno pratiti usled hronične anemije kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minutu dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost MCHC-a. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Vrednost MCHC-a koja je bila u opsegu vrednosti od 0-310 g/l posedovalo je 153 spektar, dok je normalnu vrednost, u opsegu od 310-350 g/l posedovalo 117 spektara otpadnog dijalizata, što pruža informaciju da postoji niska verovatnoća za pojavu neuravnoteženih klasa. Prilikom istraživanja, maksimalna vrednost MCHC-a u krvi pacijenata na hemodijalizi, iznosila je 326 g/l, dok je najniža vrednost bila 297 g/l, srednja vrednost je bila 310 g/l. AUC vrednosti prikazuje Slika 59. Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.86 (Slika 60).



Slika 59. AUC vrednost klasifikacije MCHC



Slika 60. AUC vrednost MCHC, RF klasifikator

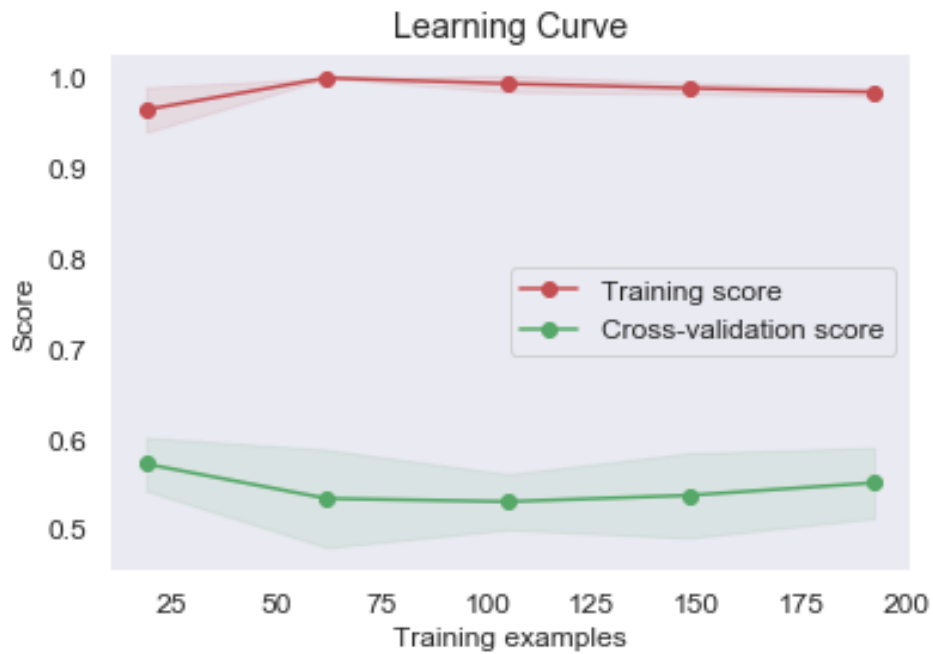
AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.86, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.827. Tabela 10 pruža klasifikacioni izveštaj RF algoritma.

Tabela 10: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, MCHC

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.80 | 0.94 | 0.87 | 35 |
| 1 | 0.88 | 0.65 | 0.75 | 23 |
| MICRO AVG | 0.83 | 0.83 | 0.83 | 58 |
| MACRO AVG | 0.84 | 0.80 | 0.81 | 58 |
| WEIGHTED AVG | 0.84 | 0.83 | 0.82 | 58 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.827, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.84, na primeru preciznosti možemo videti da je vrednost micro-average i macro-average gotovo ista, sa razlikom od 0.01, macro-average je posedovao višu vrednost od micro-average, što ukazuje da je klasifikator bio uspešan u detektovanju klasa koje su posedovale manje primera.

Odziv (*eng. recall*) je mera koja posmatra broj koji je dodeljen klasi koja je označena kao pozitivna. *Weighted recall* poseduje vrednost od 0.83. U ovom primeru možemo primetiti da tačnost i F1 poseduju vrednost od 0.82.

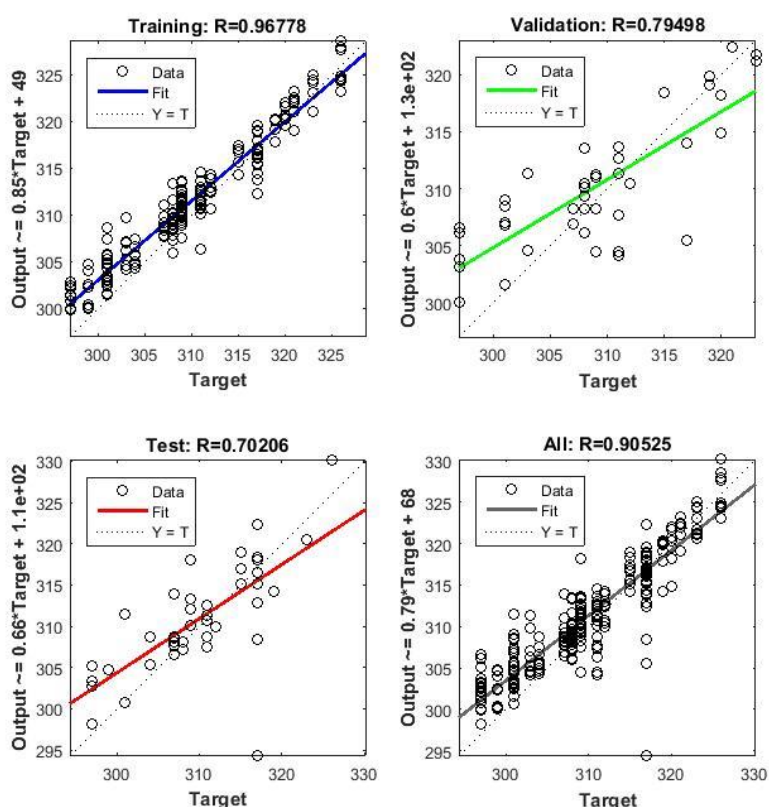


Slika 61. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, MCHC

Slika 61 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva unakrsne validacije konverguje oko rezultata od 0.6, pri tome kriva unakrsne validacije pokazuje grešku nastalu usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije.

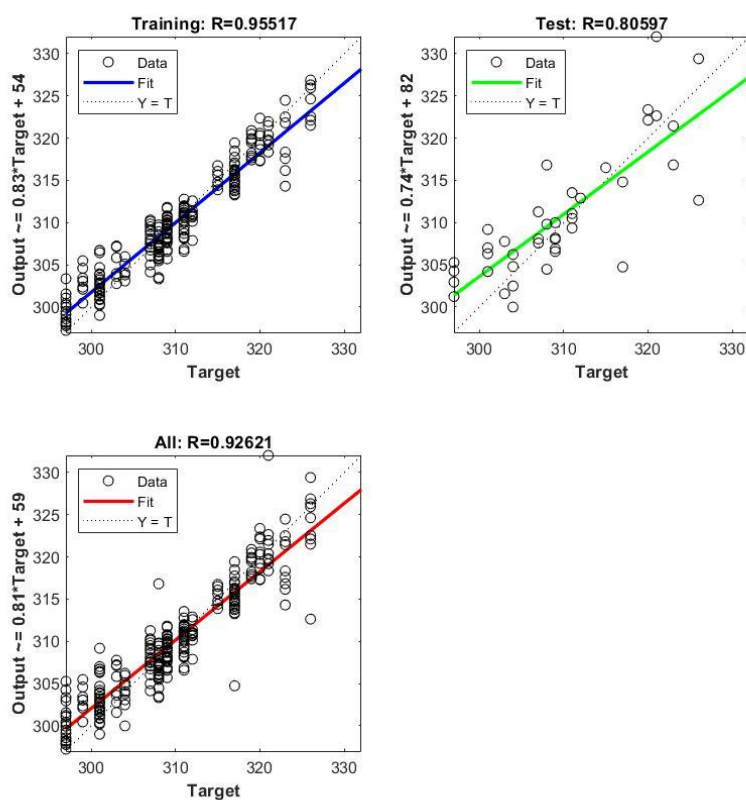
5.2.12 Parametri regresije MCHC-a

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori podeljeni su nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 62 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije MCHC u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,90, broj spektra korišćen za trening je N = 270).



Slika 62. Regresija MCHC

Još jednom je formirana ANN i izvedene je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadnedijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 63 je prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije MCHC u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,92, broj spektra korišćen za trening je N = 270).

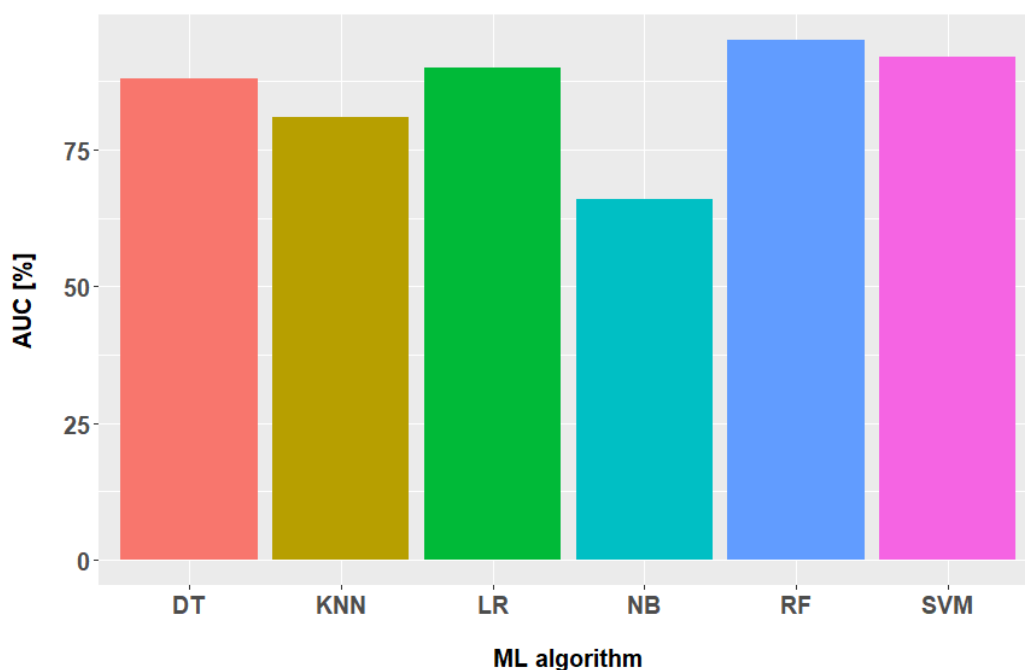


Slika 63. Regresija MCHC Bayesian algoritam

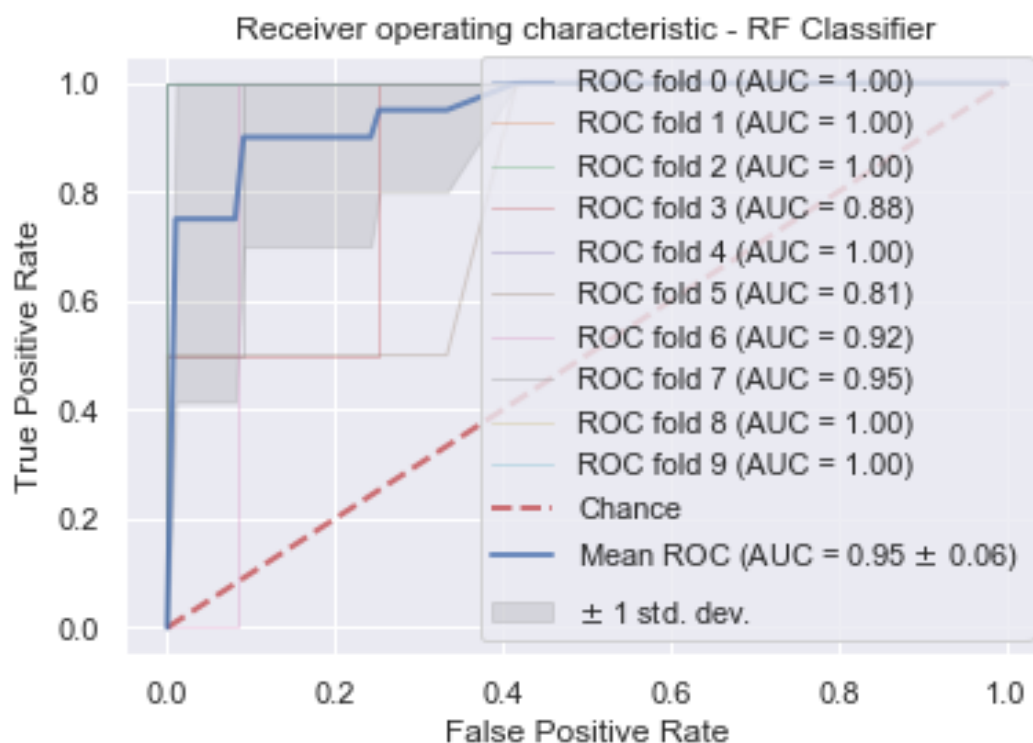
5.2.13 Parametri klasifikatora TIBC-a

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti TIBC-a u krvi koja je bila niža od 49 umol/l, ukoliko je vrednost TIBC-a u krvi pacijenta bila u opsegu 49-74 umol/l klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Vrednost TIBC-a kod pacijenata na hemodijalizi mora se konstantno pratiti usled hronične anemije kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Usled terapije gvožđem, na kojoj su se nalazili pacijenti, nismo imali pacijente koji su imali povišene vrednosti TIBC-a. Samim tim klasifikacija je izvršena na ovaj način. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost TIBC-a. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. TIBC vrednost koja je bila manja od 49 umol/l, posedovalo je 117 spektara, dok je vrednost koja je bila u opsegu od 49-74 umol/l posedovalo 18 spektara, što pruža informaciju da postoji mogućnost pojave neuravnoteženosti klasa, i da moramo obratiti pažnju na micro-average i macro-average vrednosti. Maksimalna zabeležena vrednost TIBC-a iznosila je 54 umol/l, dok je minimalna vrednost TIBC-a iznosila 28 umol/l, srednja vrednost je iznosila 42 umol/l. AUC vrednosti prikazuje Slika 64.

Kao najuspešnji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.95 (Slika 65).



Slika 64. AUC vrednost klasifikacije TIBC-a



Slika 65. AUC vrednost TIBC, RF klasifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.95, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.925. Tabela 11 pruža klasifikacioni izveštaj za RF algoritam.

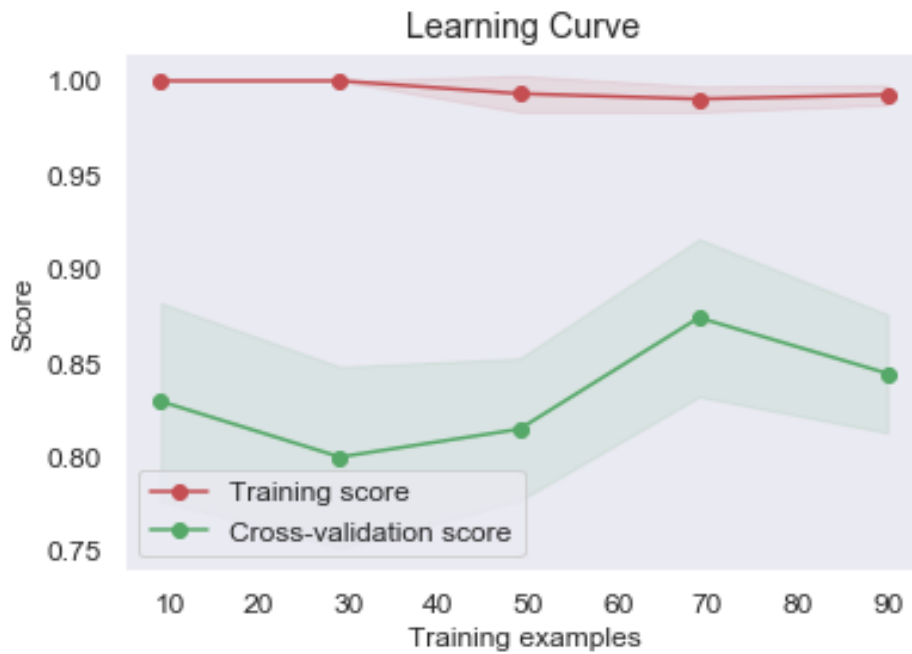
Tabela 11: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, TIBC

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.92 | 1 | 0.96 | 23 |
| 1 | 1 | 0.50 | 0.67 | 4 |
| MICRO AVG | 0.93 | 0.93 | 0.93 | 27 |
| MACRO AVG | 0.96 | 0.75 | 0.81 | 27 |
| WEIGHTED AVG | 0.93 | 0.93 | 0.92 | 27 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.925, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.93, na primeru preciznosti možemo videti da se micro-average i macro-average vrednosti razlikuju, macro-average poseduje višu vrednost od micro-average. Macro average poseduje vrednost od 0.96, dok micro-average poseduje vrednost od 0.93. Neuravnoteženost se može videti u vrednosti odziva i F1 vrednosti.

Weighted recall poseduje vrednost od 0.93, možemo primetiti da se vrednosti micro-average i macro-average vrednosti razlikuju, macro-average poseduje nižu vrednost od micro-average. Macro average poseduje vrednost od 0.75, dok micro-average poseduje vrednost od 0.93.

F1 rezultat je u ovom slučaju neznatno niži od tačnosti, i iznosi 0.92.

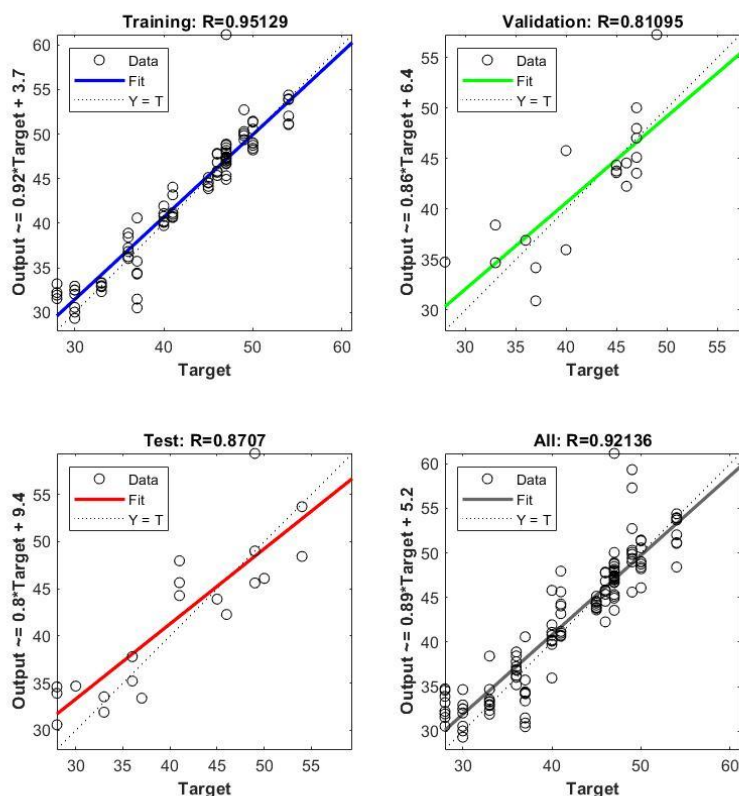


Slika 66. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, TIBC

Slika 66 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva unakrsne validacije pokazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije, koja se javlja već sa prvim primerima obuke. Krive su iscrtane sa srednjim rezultatima, varijabilnost tokom unakrsne validacije prikazana je osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije. Kriva unakrsnevalidacije ne pokazuje tendenciju konvergencije ka krivi treninga.

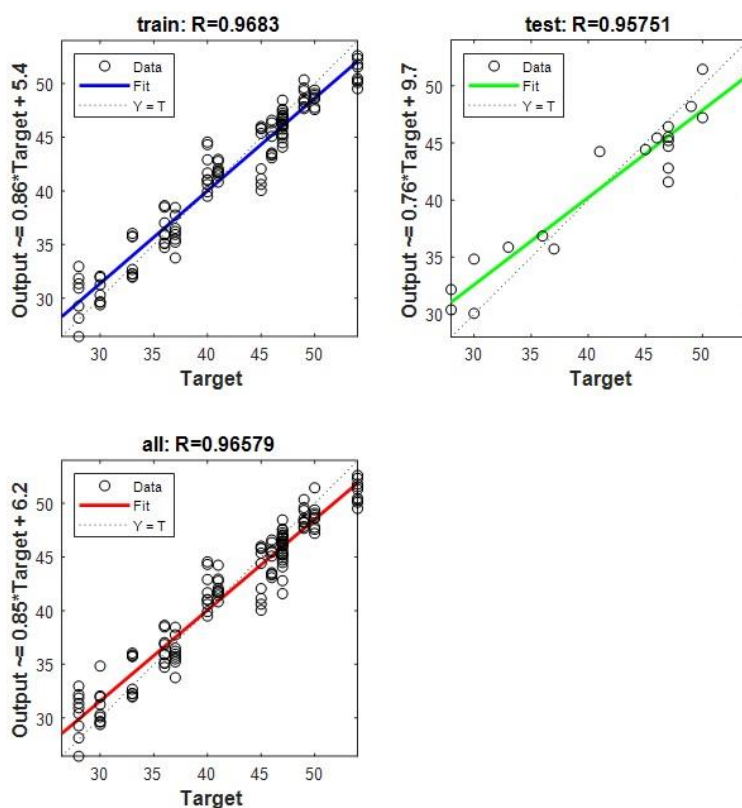
5.2.14 Parametri regresije TIBC-a

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori podeljeni su nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 67 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije TIBC-a u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0,92$, broj spektra korišćen za trening je $N = 135$).



Slika 67. Regresije TIBC

Još jednom je formirana ANN i izvedene je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 68 je prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije TIBC u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,96, broj spektra korišćen za trening je N = 135).



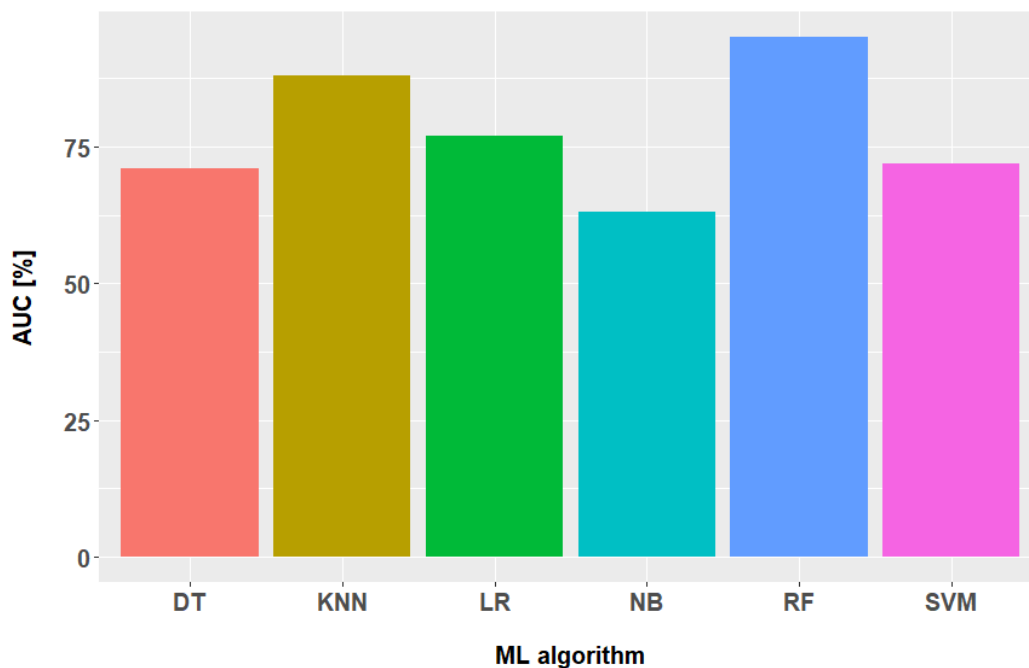
Slika 68. Regresija TIBC Bayesian algoritam

5.3 Rezultati predikcije inflamacije kod pacijenata na hemodijalizi

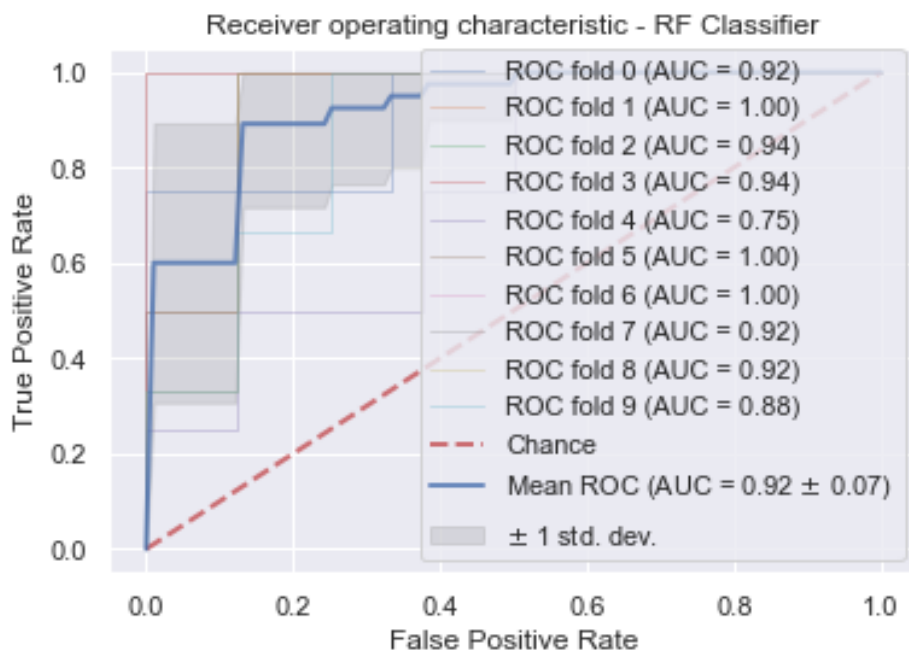
5.3.1 Parametri klasifikatora CRP-a

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti CRP-a u krvi koja je bila niža od 6 mg/l, ukoliko je vrednost CRP-a u krvi pacijenta bila iznad 6 mg/l klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minutu dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost CRP-a. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. CRP vrednost koja je bila manja od 6 mg/l, posedovao je 81 spektar, dok je vrednost koja je bila viša od 6 mg/l posedovalo 36 spektara, što pruža informaciju da ne postoji mogućnost neuravnoteženosti klasa, bez obzira na to moramo obratiti pažnju na micro-average i macro-average vrednosti. Maksimalna zabeležena vrednost CRP-a iznosila je 24 mg/l, dok je minimalna vrednost CRP-a iznosila 0.5 mg/l, srednja vrednost je iznosila 5.5 mg/l. AUC vrednosti prikazuje Slika 69.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.92 (Slika 70).



Slika 69. AUC vrednost klasifikacije CRP



Slika 70. AUC vrednost CRP, RF klasifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.92, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.916. Tabela 12 prikazuje klasifikacioni izveštaj RF algoritma.

Tabela 12: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, CRP

| | PRECISION (PRECIZNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|---------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.89 | 1 | 0.94 | 17 |
| 1 | 1 | 0.71 | 0.83 | 7 |
| MICRO AVG | 0.92 | 0.92 | 0.92 | 24 |
| MACRO AVG | 0.95 | 0.86 | 0.89 | 24 |
| WEIGHTED AVG | 0.93 | 0.92 | 0.91 | 24 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.916, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.93, na primeru preciznosti možemo videti da se vrednosti micro-average i macro-average razlikuju, macro-average je posedovao višu vrednost od micro-average, što ukazuje da je klasifikator bio uspešan u detektovanju klasa koje su posedovale manje primera. Micro-average vrednost je iznosila 0.95, dok je macro-average iznosila 0.92.

Weighted recall poseduje vrednost od 0.92. U ovom primeru možemo primetiti da tačnost i F1 poseduju vrednost 0.91.

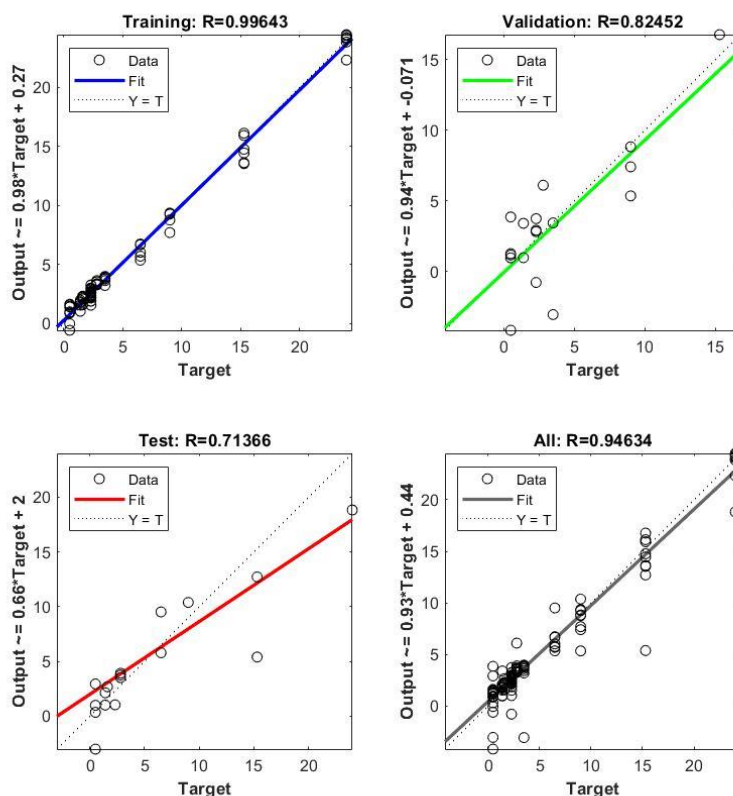


Slika 71. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, CRP

Slika 71 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke, dok kriva unakrsne validacije poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke, sa dodatkom novih primera obuke ona konvergira ka krivi treninga, ali pri tome kriva unakrsne validacije pokazuje grešku usled varijacije, jer poseduje varijabilnost oko rezultata cross-validacije, ova varijabilnost se povećava nakon 30-og primera obuke, obe krive su iscrtane sa svojim srednjim rezultatima, varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije.

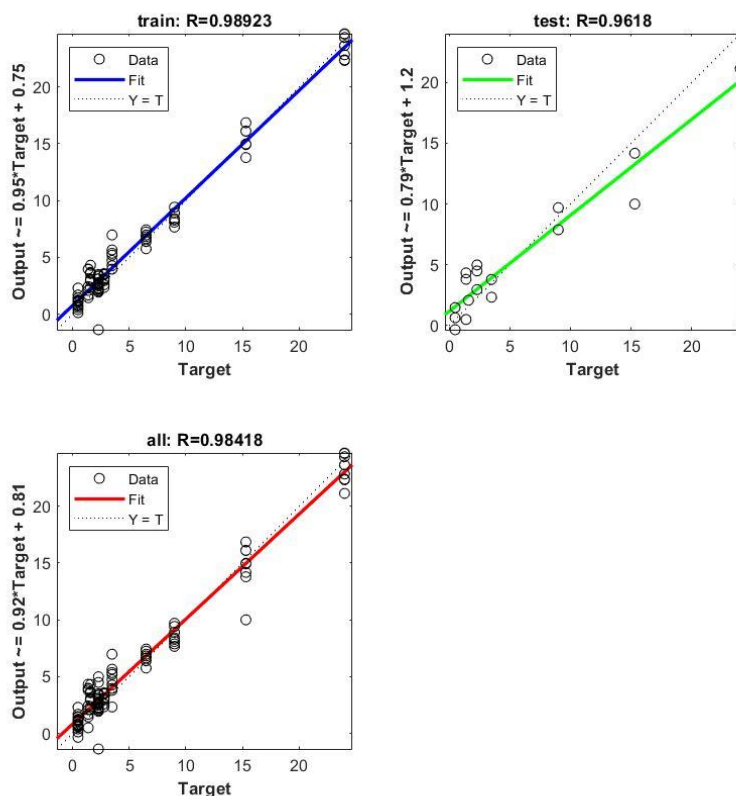
5.3.2 Parametri regresije CRP-a

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 72 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije CRP-a u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,94, broj spektra korišćen za trening je N = 117).



Slika 72. Regresija CRP

Još jednom je formirana ANN i izvedena je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 73 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije CRP-a u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0.98, broj spektra korišćen za formiranje mreže je N = 117).



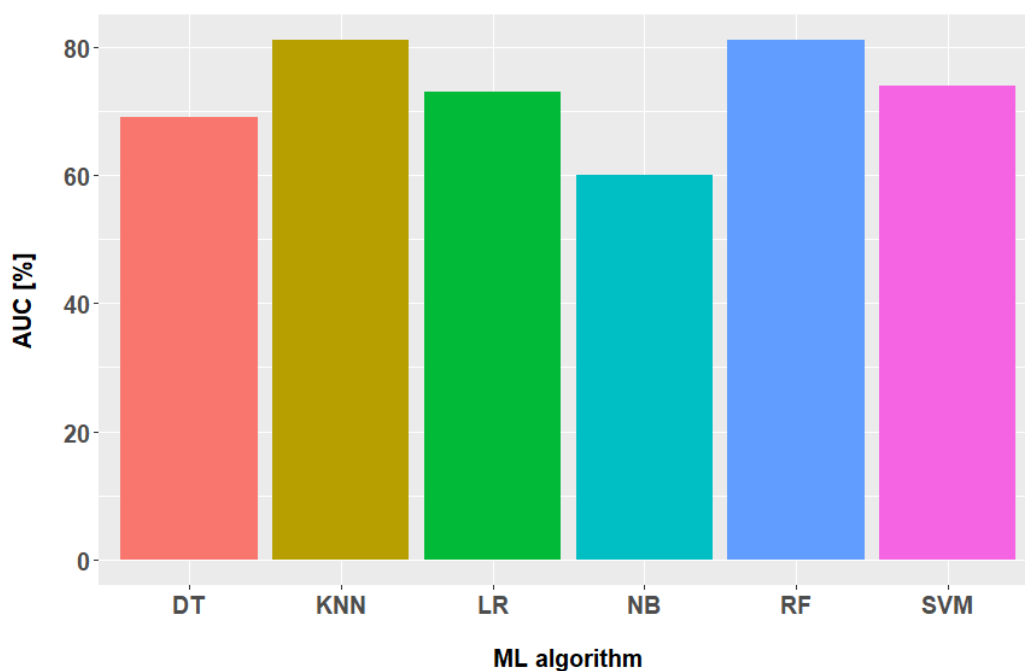
Slika 73. Regresija CRP-a Bayesian algoritam

5.4 Rezultati predikcije albumina kod pacijenata na hemodijalizi

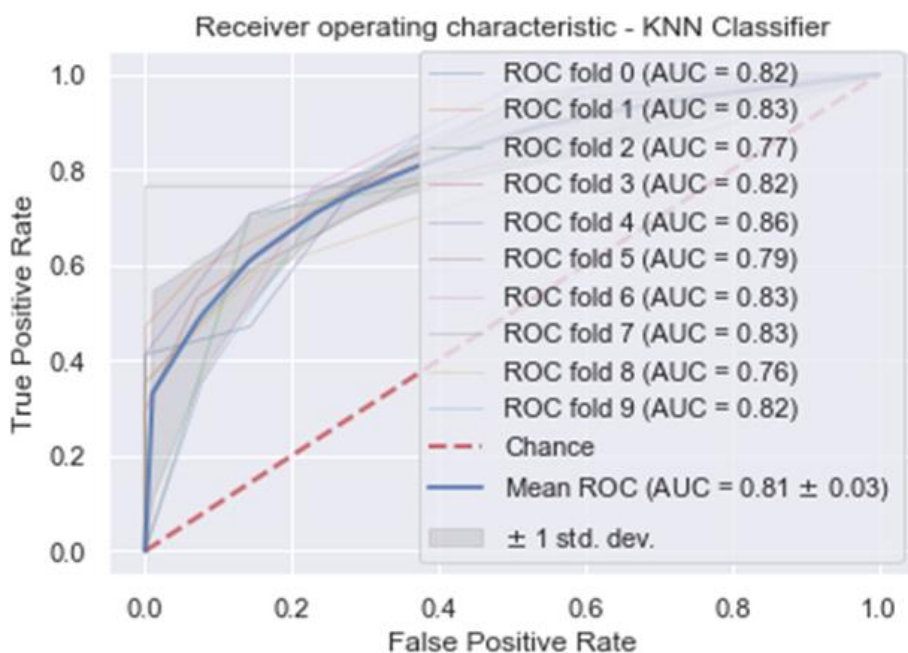
5.4.1 Parametri klasifikatora albumina

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti albumina u krvi koja se kretala u opsegu 0-33 g/l što predstavlja nižu vrednost od normalne dok je opseg vrednosti 33-55 g/l albumina u krvi pacijenta klasifikovana kao optimalna i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Vrednost albumina, najzastupljenijeg proteina krvne plazme, kod pacijenata na hemodijalizi mora se konstantno pratiti usled hronične anemije kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost albumina. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Vrednost albumina koja se nalazila ispod 33 g/l posedovalo je 136 spektara dok je vrednost albumina koja se nalazila u okviru 33-55 g/l posedovalo 170 spektara. Maksimalna zabeležena vrednost albumina kod pacijenata na hemodijalizi, koji su učestvovali u istraživanju, iznosila je 40 g/l dok je minimalna vrednost iznosila 25 g/l, srednja vrednost je iznosila 34 g/l. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 74.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se KNN sa AUC-om od 0.81 (Slika 75).



Slika 74. AUC vrednost klasifikacije Albumina



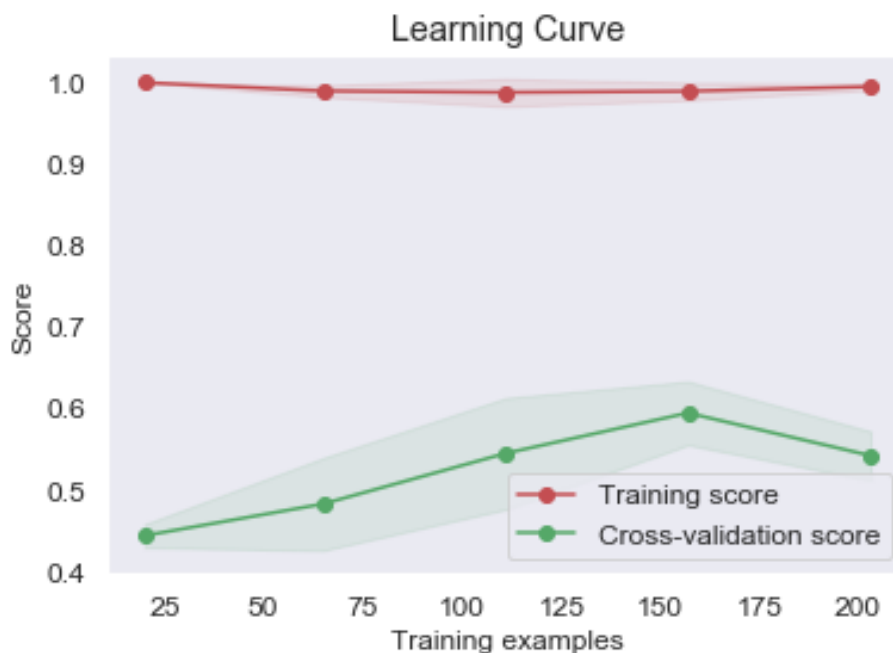
Slika 75. AUC vrednost Albumin, KNN klasifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.81, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.758. Tabela 13 pruža klasifikacioni izveštaj za KNN algoritam.

Tabela 13: Klasifikacioni izveštaj za KNN klasifikator, Albumin

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------|----------------|
| 0 | 0.71 | 0.87 | 0.78 | 31 |
| 1 | 0.83 | 0.65 | 0.73 | 31 |
| MICRO AVG | 0.76 | 0.76 | 0.76 | 62 |
| MACRO AVG | 0.77 | 0.76 | 0.75 | 62 |
| WEIGHTED AVG | 0.77 | 0.76 | 0.75 | 62 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.758, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.77, na primeru preciznosti možemo videti da je vrednost micro-average i macro-average približna, jer poseduju vrednosti od 0.77 i 0.76, što pruža vrednost o udelu stvarno pozitivnih instanci, na datom primeru možemo videti da ne postoji neuravnoteženost klasa. Neuravnoteženost se ne može videti u vrednosti odziva i F1 vrednosti, koje respektivno iznose 0.76 i 0.75.

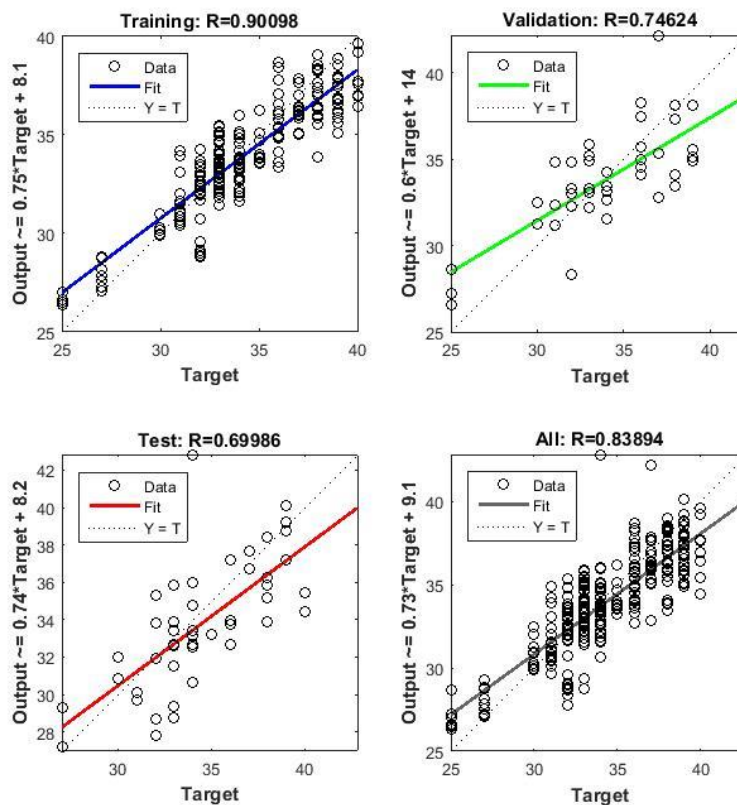


Slika 76. Kriva učenja za Radnom Forest klasifikator, Albumin

Slika 76 prikazati da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke, sa druge strane kriva unakrsne validacije poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke, i svoj maksimum postiže pri 150 trening uzoraka. Pri uzorku koji je veći od 150 trening primera date krive divergiraju jedna od druge. Pri tome kriva unakrsne validacije pokazuje grešku usled varijacije, jer poseduje veću varijabilnost oko rezultata cross-validacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije.

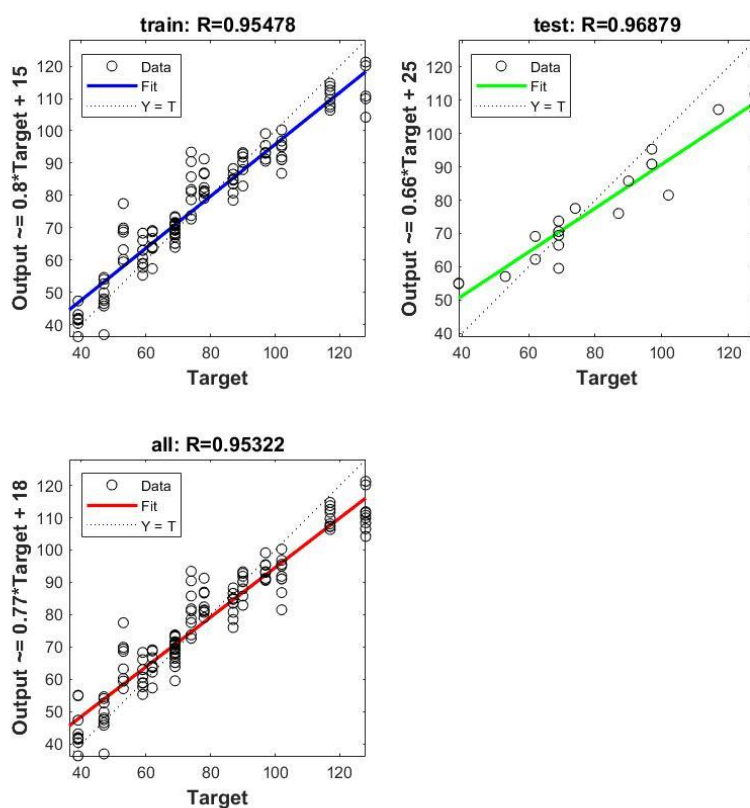
5.4.2 Parametri regresije albumina

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 77 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije albumina u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,83, broj spektra korišćen za trening je N = 297).



Slika 77. Regresija Albumin

Još jednom je formirana ANN i izvedena je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 78 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije albumina u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0.95, broj spektra korišćen za formiranje mreže je N = 297).



Slika 78. Regresija albumin Bayesian algoritam

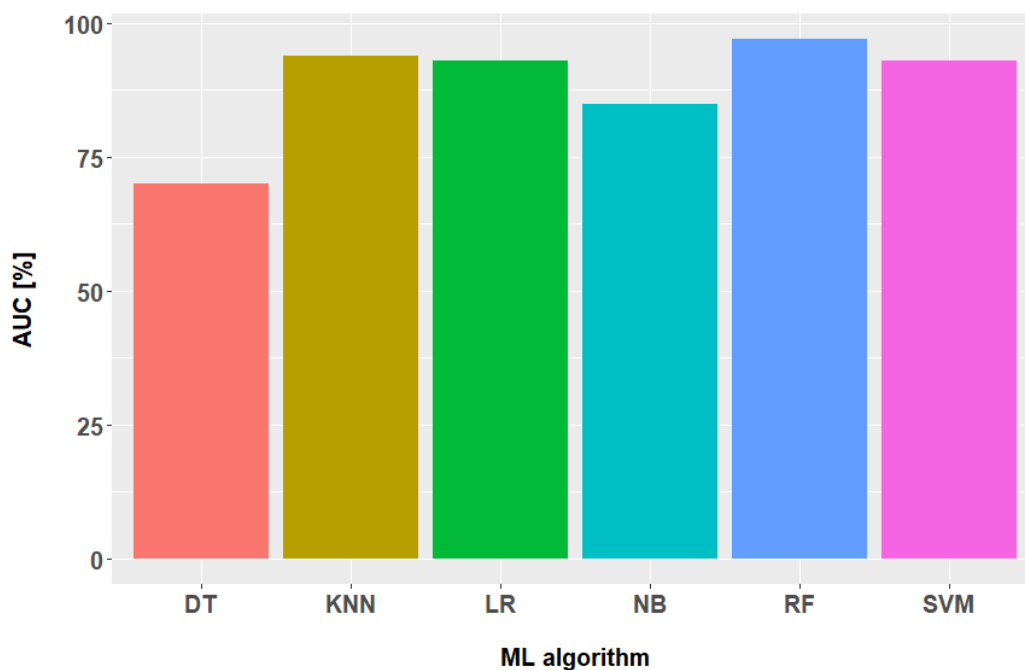
5.5 Rezultati predikcije koštanog metabolizma kod pacijenata na hemodijalizi

5.5.1 Parametri klasifikatora ALP-a

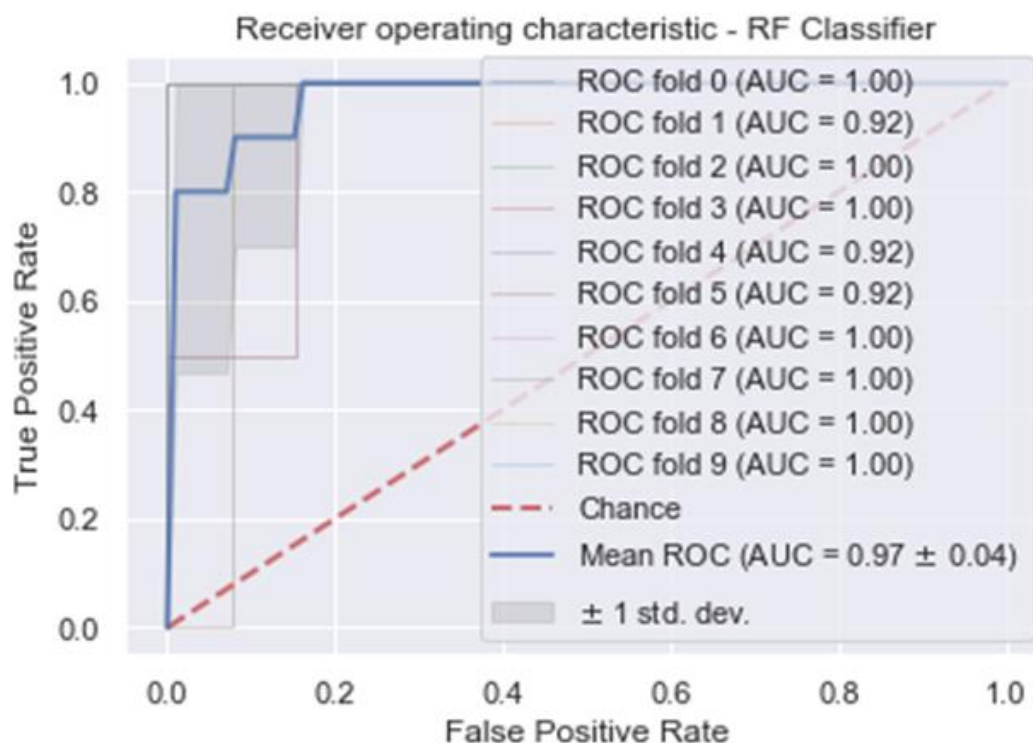
Koncentracija ALP detektovana je u krvi tokom 15 minuta hemodijalize. Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti ALP-a u krvi koja se kretala u opsegu 46-116 IU/L što predstavlja normalni opseg ALP-a u krvi pacijenata, dok je vrednost ALP-a koja je bila viša od 116 IU/L, označena kao povišena vrednost ALP-a u krvi pacijenata i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minutu dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost ALP-a. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm.

ALP koji je bio u opsegu 46-116 IU/L posedovalo je samo 9 spektara, dok je ALP koji je bio viši od 116 UL posedovalo 117 spektara. Maksimalna zabeležena vrednost ALP-a kod pacijenata na hemodijalizi iznosila je 128 IU/L, dok je minimalna vrednost bila 39 IU/L, srednja vrednost je iznosila 77 IU/L. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 79.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.97 (Slika 80).



Slika 79. AUC vrednost klasifikacije ALP



Slika 80. AUC vrednost ALP, RF klasifikator

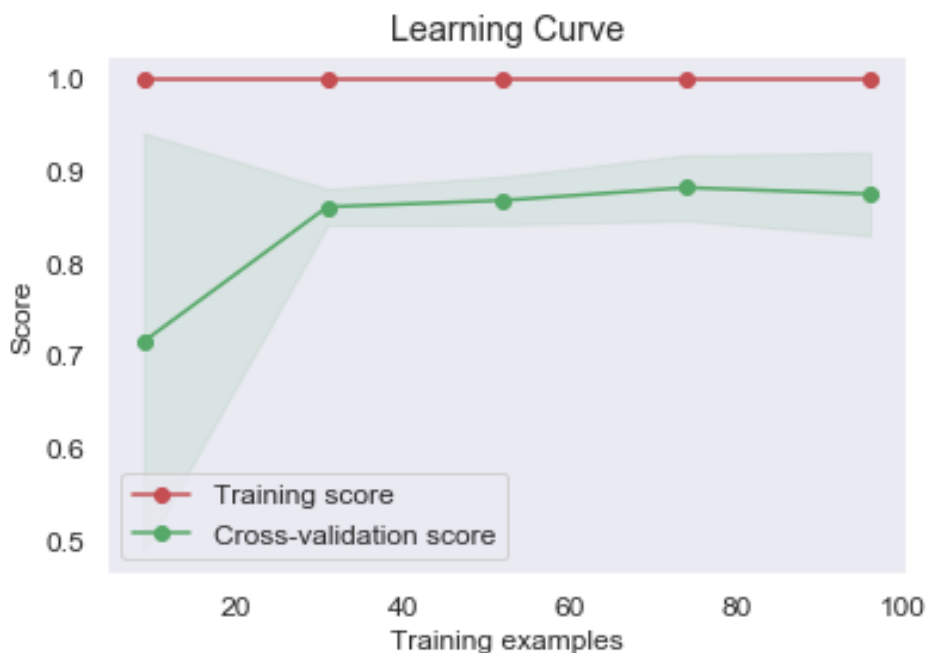
AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.97, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.896. Tabela 14 prikazuje klasifikacioni izveštaj RF klasifikatora.

Tabela 14: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, ALP

| | PRECISION (PRECIZNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|---------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.92 | 0.96 | 0.94 | 24 |
| 1 | 0.75 | 0.60 | 0.67 | 5 |
| MICRO AVG | 0.90 | 0.90 | 0.90 | 29 |
| MACRO AVG | 0.83 | 0.78 | 0.80 | 29 |
| WEIGHTED AVG | 0.89 | 0.90 | 0.89 | 29 |

Na primeru ALP-a, imamo samo 9 spektara pacijenata čiji se ALP-a u krvi nalazi u opsegu normale. Tada bismo najveću tačnost dobili svrstavanjem svih instanci u grupu koja poseduje mnogobrojne primere. Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.896, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.89, na primeru preciznosti možemo videti da se micro-average i macro-average vrednosti razlikuju, macro-average poseduje nižu vrednost od micro-average, macro-average vrednost je iznosila 0.83, dok je micro-average posedovao vrednost od 0.90.

Weighted recall poseduje vrednost od 0.9, micro-average i u ovom slučaju poseduje višu vrednost od macro-average.

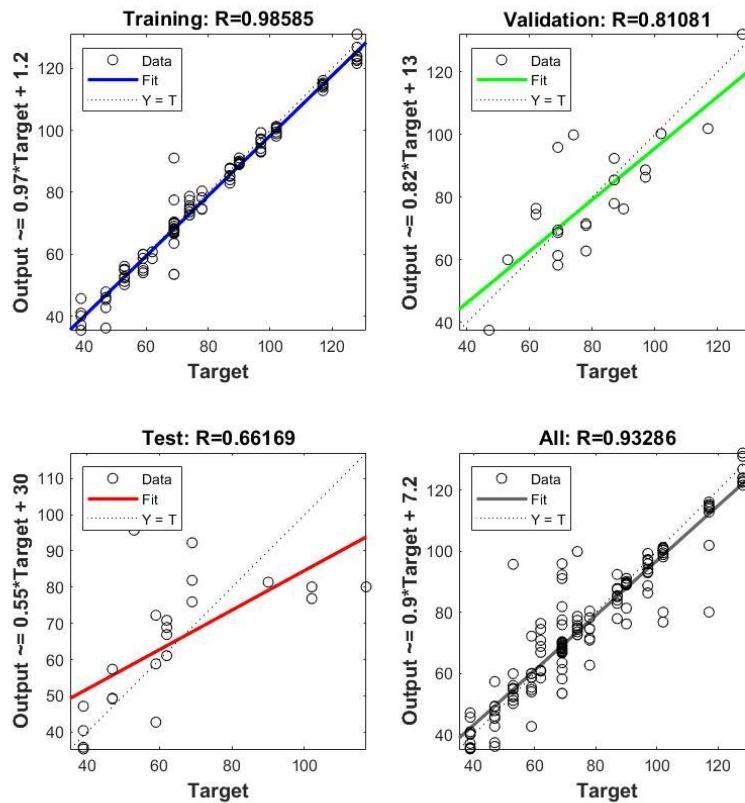


Slika 81. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, ALP

Slika 81 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke, sa druge strane kriva unakrsne validacije poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke. Krive su iscrtane sa srednjim rezultatima, međutim varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije, istovremeno kriva poseduje visoku varijabilnost koja se smanjuje posle 40 primera obuke. Kriva unakrsne validacije konvergira ka krivi treninga sa dodavanjem više uzoraka. Ako je rezultat treninga mnogo veći od rezultata ocenjivanja (kao što je prikazano na slici), onda model verovatno zahteva više primera obuke da bi se generalizovao efikasnije

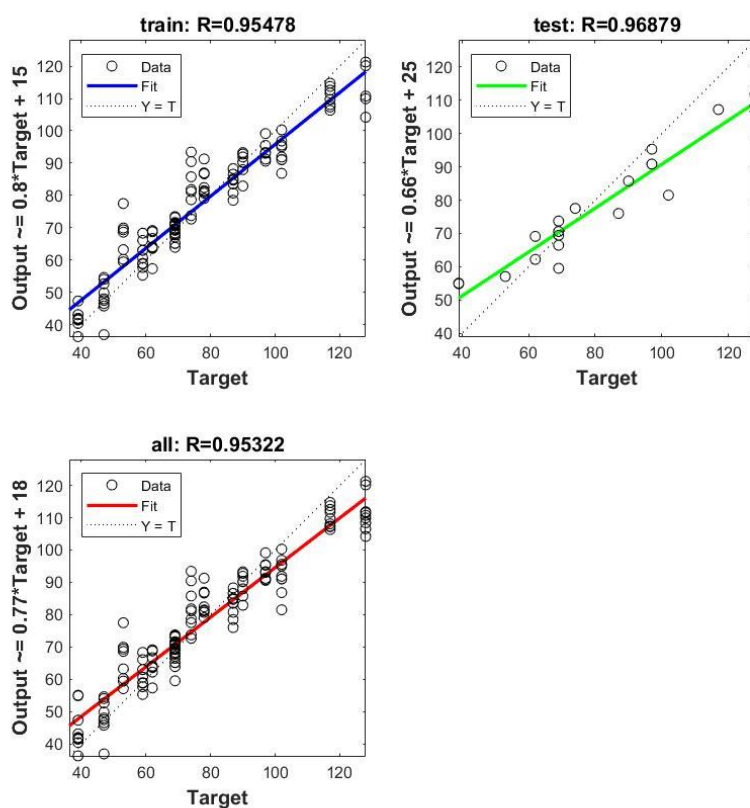
5.5.2 Parametri regresije ALP-a

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 82 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije ALP-a u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0,93$)



Slika 82. Regresija ALP

Još jednom je formirana ANN i izvedena je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 83 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije ALP-a u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0.95).



Slika 83. Regresija ALP Bayesian algoritam

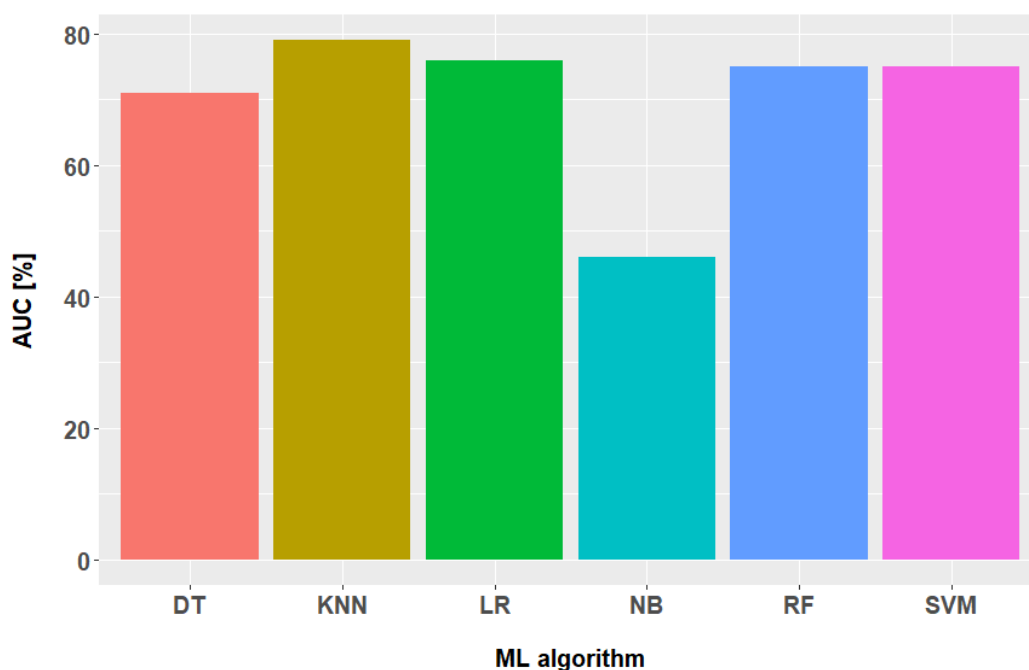
5.5.3 Parametri klasifikatora kalcijuma

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti Ca u krvi pacijenata koja je bila ispod 2.2 mmol/l, dok je koncentracija koja se nalazila u opsegu od 2.2-2.7 mmol/l, smatrana normalnom koncentracijom i tom prilikom je klasifikatoru dodeljena vrednost 1.

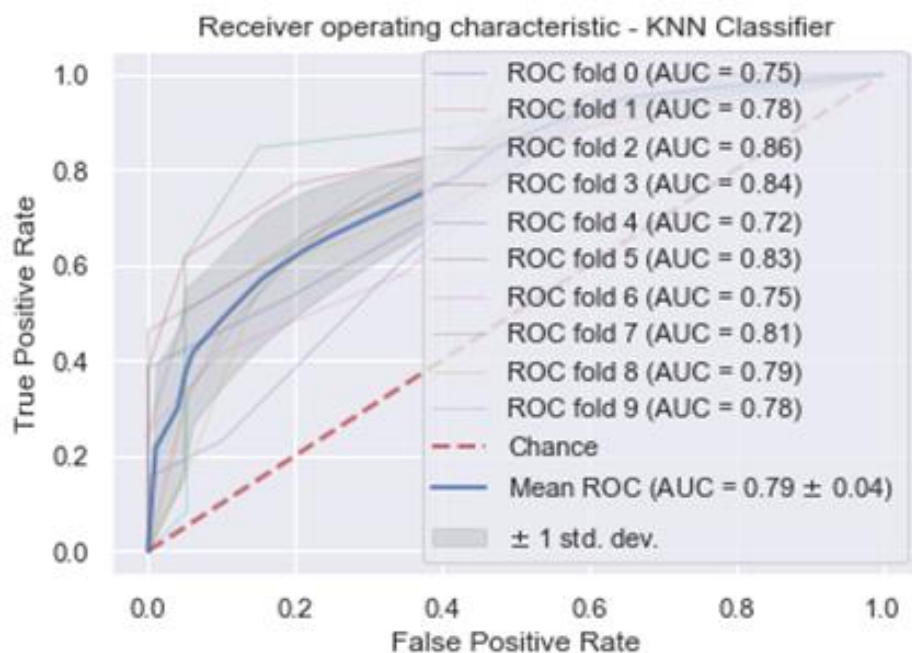
Za bolesnike na dijalizi je drugačiji normalni opseg nego za zdrave ljude i prihvatljiva je gornja vrednost je 2.4. Nisu dobre ni niže ni više vrednosti, ali su povišene znak ubrzane razgradnje kostiju. Međutim, nismo imali pacijente sa povišenim vrednostima, pa nas je to onemogućilo u tom pristupu.

Najmanja vrednost Ca u krvi pacijenata bila je 1.8 mmol/l, maksimalna vrednost Ca u krvi pacijenata iznosila je 2.6 mmol/l, dok je srednja vrednost Ca u krvi iznosila 2.2 mmol/l. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minutu dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost kalcijuma u 15 minutu dijalize. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Nivo Ca koji je bio niži od 2.2 mmol/l posedovalo je 198 spektara dok je vrednost Ca u opsegu koncentracija 2.2-2.7 mmol/l posedovalo je 126 spektara. Iz navedenih vrednosti, pretpostavlja se da ne postoji neuravnoteženost klasa, jer je broj primera koji pripadaju klasi 0 i 1 uravnotežen. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 84.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se KNN sa AUC-om od 0.79 (Slika 85).



Slika 84. AUC vrednost klasifikacije Ca



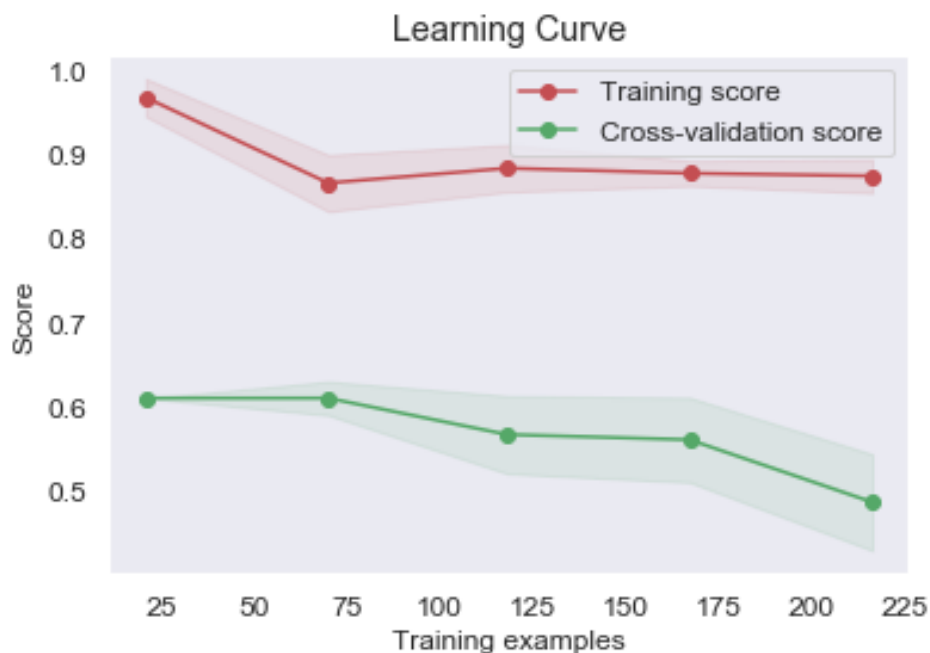
Slika 85. AUC vrednost KNN algoritma, Ca

AUC vrednost KNN klasifikatora iznosila je 0.79, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.692. Tabela 15 sadrži informacije o klasifikacionom izveštaju KNN algoritma.

Tabela 15: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Ca

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------|----------------|
| 0 | 0.70 | 0.82 | 0.76 | 38 |
| 1 | 0.67 | 0.52 | 0.58 | 27 |
| MICRO AVG | 0.69 | 0.69 | 0.69 | 65 |
| MACRO AVG | 0.69 | 0.67 | 0.69 | 65 |
| WEIGHTED AVG | 0.69 | 0.69 | 0.68 | 65 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.69, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.69, na primeru preciznosti možemo videti da je vrednost micro-average i macro-average ista, macro-average poseduje vrednost od 0.67 i micro-average poseduje vrednost od 0.69.

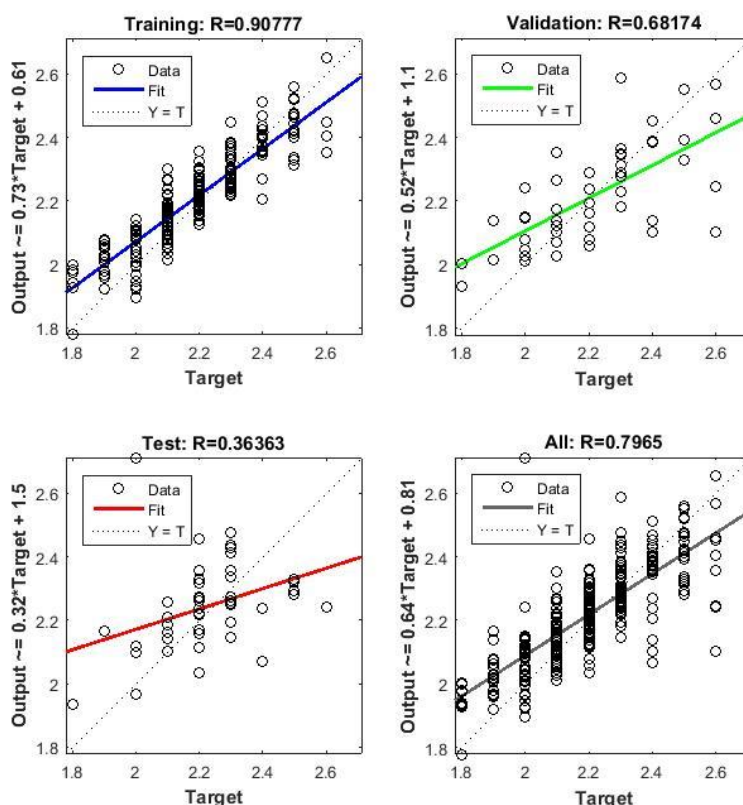


Slika 86. Kriva učenja za KNN model

Slika 86 prikazuje da krive treninga i unakrsne validacije divergiraju sa dodatkom novih podataka obuke, ova pojava se javlja nakon 75-og primera obuke. Pri tome kriva cross-validacije ne poseduje veliku grešku usled varijacije, niti dolazi do pojave velike greške usled pristrasnosti kod krive treninga, obe krive su iscrtane sa svojim srednjim rezultatima, međutim varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije. Vidimo da krive treninga i unakrsne validacije divergiraju jedna od druge, potencijalno ovaj model ne poseduje bolje performanse usled više podataka obuke, nakon 75 trening uzorka.

5.5.4 Parametri regresije kalcijuma

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 87 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije Ca u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0,79$, broj spektra korišćen za trening je $N = 270$).



Slika 87. Regresija Ca

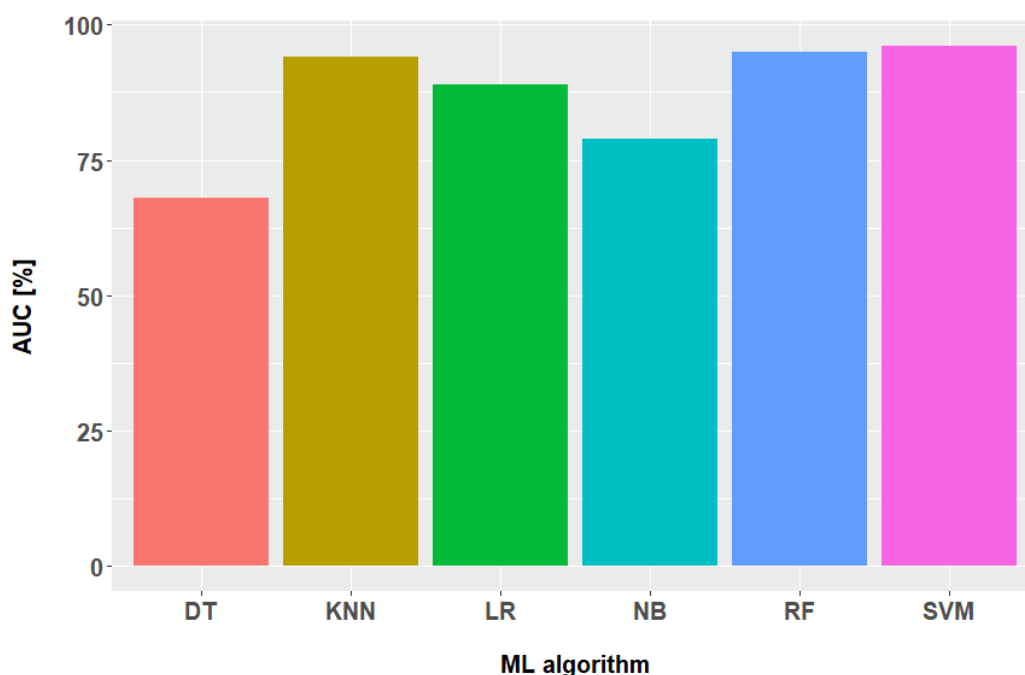
5.6 Rezultati predikcije Trombocita kod pacijenata na hemodijalizi

5.6.1 Parametri klasifikatora trombocita

Broj trombocita detektovan je u krvi tokom 15 minuta hemodijalize. Optimalne koncentracije trombocita u krvi nalaze se u opsegu od 150 do 400×10^9 g/l.

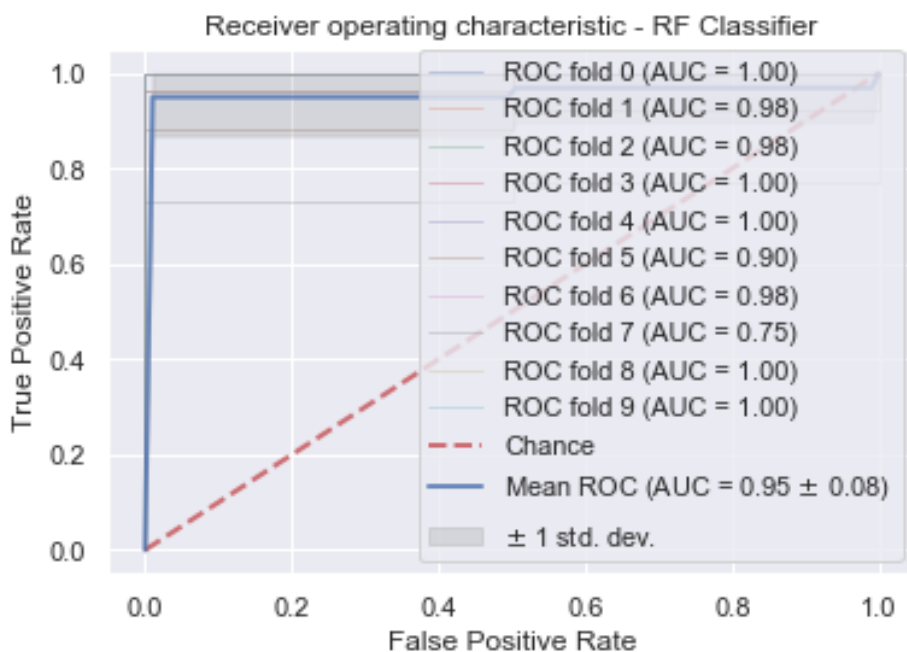
Vrednost 0 data je pacijentima koji su posedovali vrednost trombocita koja je bila manja od 150×10^9 g/l dok je vrednost 1 data klasifikatoru ukoliko se vrednost trombocita nalazila u opsegu koncentracija od 150 do 400×10^9 g/l. Algoritam je posedovao 18 spektara u opsegu od 700 - 1700 nm koji su pripadali pacijentima koji su posedovali nivo trombocita koji je bio manji od 150×10^9 g/l, i 261 spektar u istom opsegu koji su pripadali pacijentima sa koncentracijom trombocita koja se nalazila u opsegu od od 150 do 400×10^9 g/l. Najmanja vrednost trombocita u krvi pacijenata u toku studije iznosila je 108×10^9 , maksimalna vrednost trombocita u krvi pacijenata iznosila 329×10^9 , dok je srednja vrednost trombocita u krvi iznosila 195×10^9 . Kliničku značajnost poseduju vrednosti manje od 100×10^9 ali tokom istraživanja nismo posedovali tako nisku vrednost trombocita.

Slika 88 prikazuje ROC krivu sa AUC-om za svaki od klasifikatora koji je korišćen u istraživanju. Na osnovu AUC površine možemo videti da je klasifikator RF, posedovao najveću AUC vrednost od 95%.



Slika 88. AUC vrednost klasifikatora Trombociti

Kao najuspešnji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.95 (Slika 89).



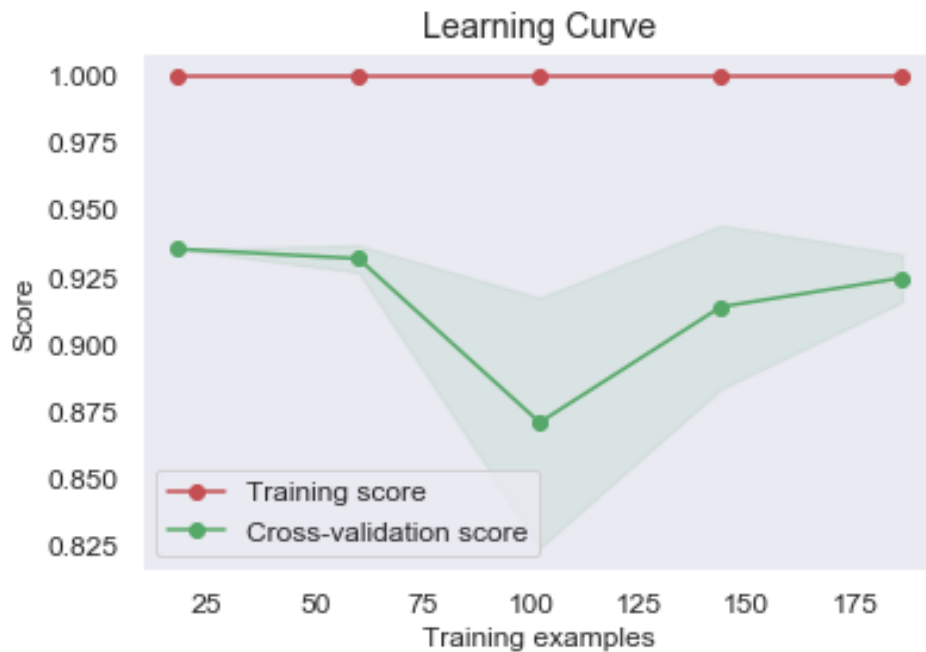
Slika 89. AUC vrednost RF kalsifikator Trombociti

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.95, dok je Tačnost datog klasifikatora bila 0.982. Tabela 16 pruža klasifikacioni izveštaj za RF algoritam.

Tabela 16: Klasifikacioni izveštaj za Radnom Forest klasifikator, Trombociti

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------|----------------|
| 0 | 1 | 0.50 | 0.67 | 2 |
| 1 | 0.98 | 1 | 0.99 | 54 |
| MICRO AVG | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 56 |
| MACRO AVG | 0.99 | 0.75 | 0.83 | 56 |
| WEIGHTED AVG | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 56 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.982, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.98, na primeru preciznosti možemo videti da se vrednosti micro-average i macro-average neznatno razlikuju. Neuravnoteženost se može videti na primeru micro-average i macro-average u pitanju vrednosti odziva, gde macro-average poseduje vrednost od 0.75 dok micro-average poseduje vrednost od 0.98.

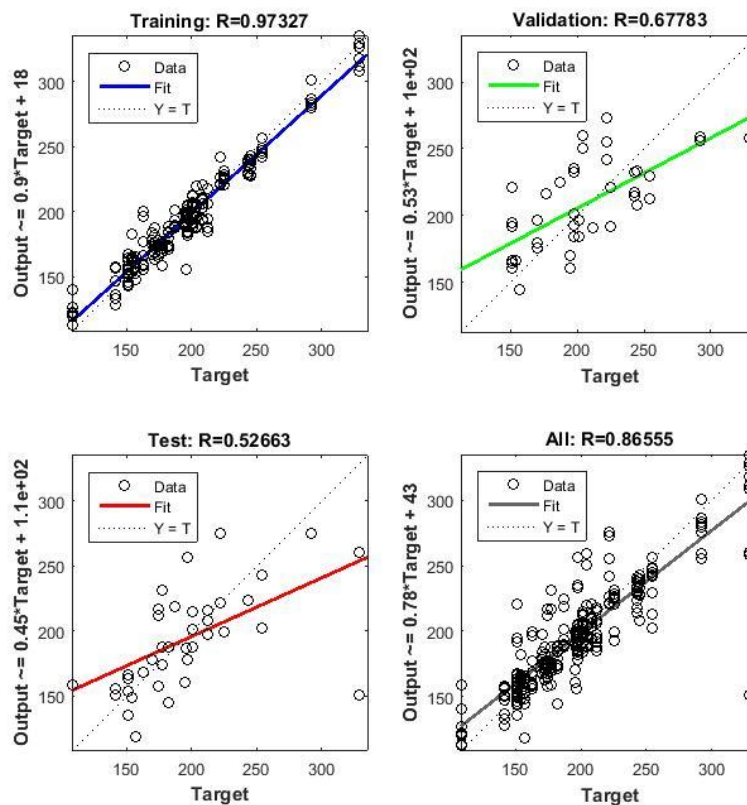


Slika 90. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Trombociti

Slika 90 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva unakrsne validacije poseduje konstantnu vrednost do 75 uzorka, nakon čega dolazi do pojave varijanse i divergencije od krive učenja, međutim sa 100-im uzorkom, dolazi do pojave konvergencije ali i do zadržavanja greške koja nastaje usled varijanse. Obe krive su iscrtane sa svojim srednjim rezultatima, dok je varijabilnost tokom unakrsne validacije prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije. Vidimo da krive treninga i unakrsne validacije konvergiraju zajedno, potencijalno ovaj model bi posedovao korist od više podataka obuke.

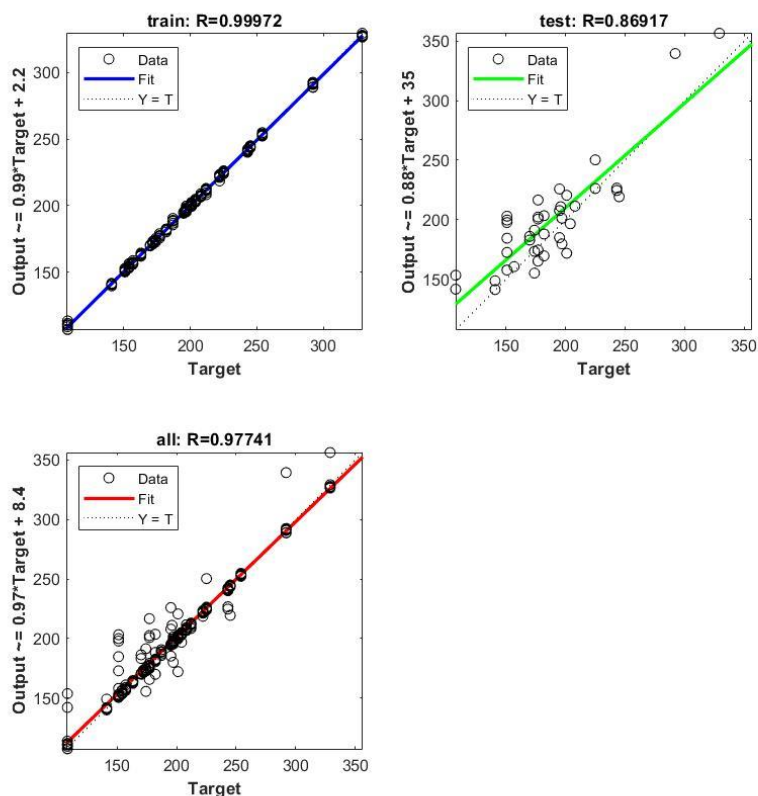
5.6.2 Parametri regresije trombocita

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 91 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije trombocita u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0,86$, broj spektra korišćen za trening je $N = 270$).



Slika 91. Regresija Trombociti

Još jednom je formirana ANN i izvedena je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 92 je prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije trombocita u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,97, broj spektra korišćen za formiranje mreže je N = 280).



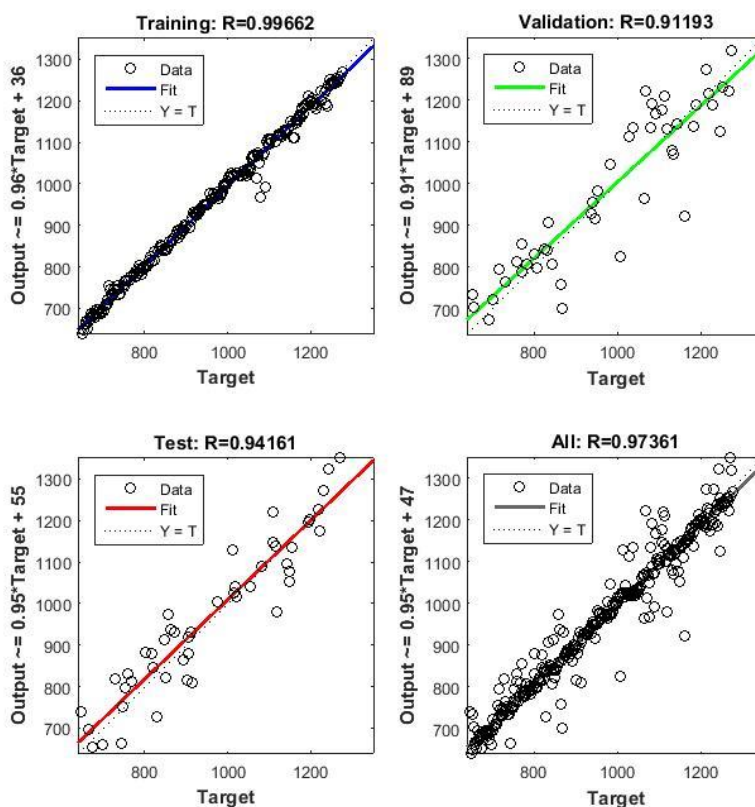
Slika 92. Regresija trombocita Bayesian algoritam

5.7 Rezultati predikcije azotemije pacijenata na hemodijalizi

5.7.1 Parametri regresije kreatinina

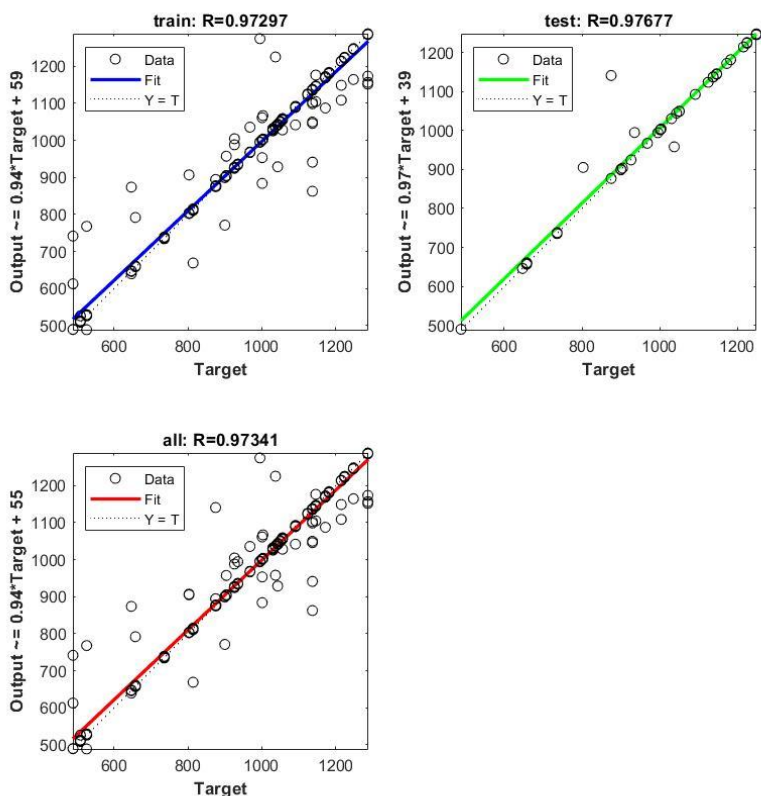
Koncentracija kreatinina u krvi je tipično povišena kod bolesnika na HD. Stoga Ovom prilikom nije izvršena klasifikacija već samo regresija, jer nijedan pacijent u studiji nije imao vrednost kreatinina u opsegu normale (40-88 $\mu\text{mol/l}$), čak ni nakon hemodijalize.,. Ta vrednost je pet puta veća od normalne vrednosti kreatinina u krvi. Najveća vrednost kreatinina iznosila je 1248 $\mu\text{mol/l}$, što je skoro dvadeset puta više od srednje normalne vrednosti, najniža vrednost je bila 489 $\mu\text{mol/l}$, dok je srednja vrednost bila 968 $\mu\text{mol/l}$.

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 93 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije kreatinina u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,97, broj spektra korišćen za trening je N = 316).



Slika 93. Regresija Kreatinin

Još jednom je formirana ANN i izvedena je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 94 je prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije kreatinina u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0.98, broj spektra korišćen za formiranje mreže je N = 316).

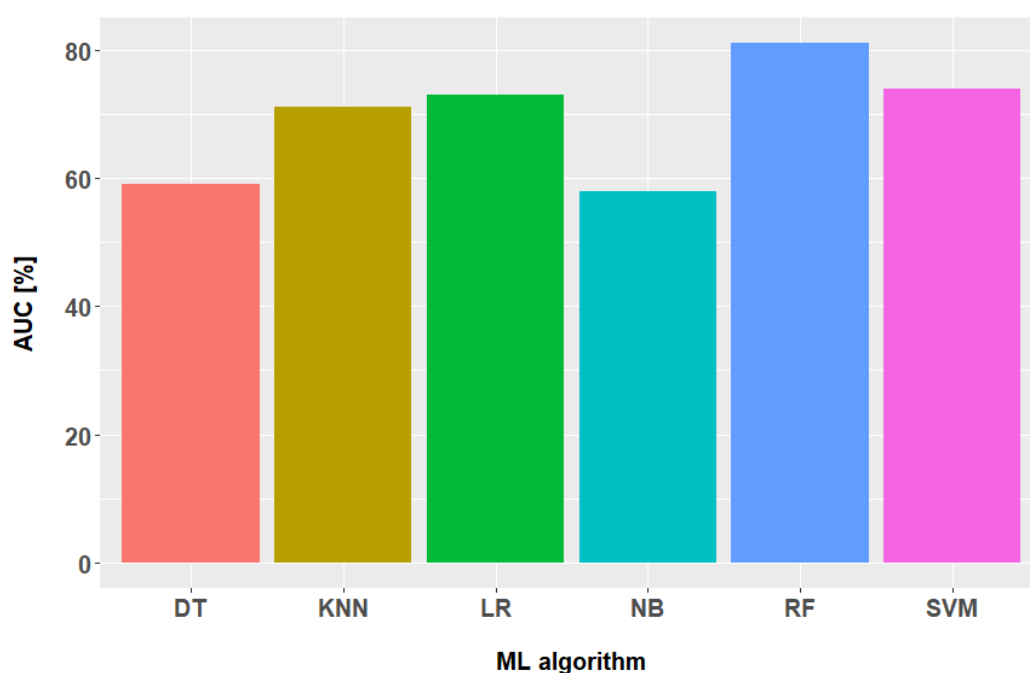


Slika 94. Regresija kreatinin Bayesian algoritam

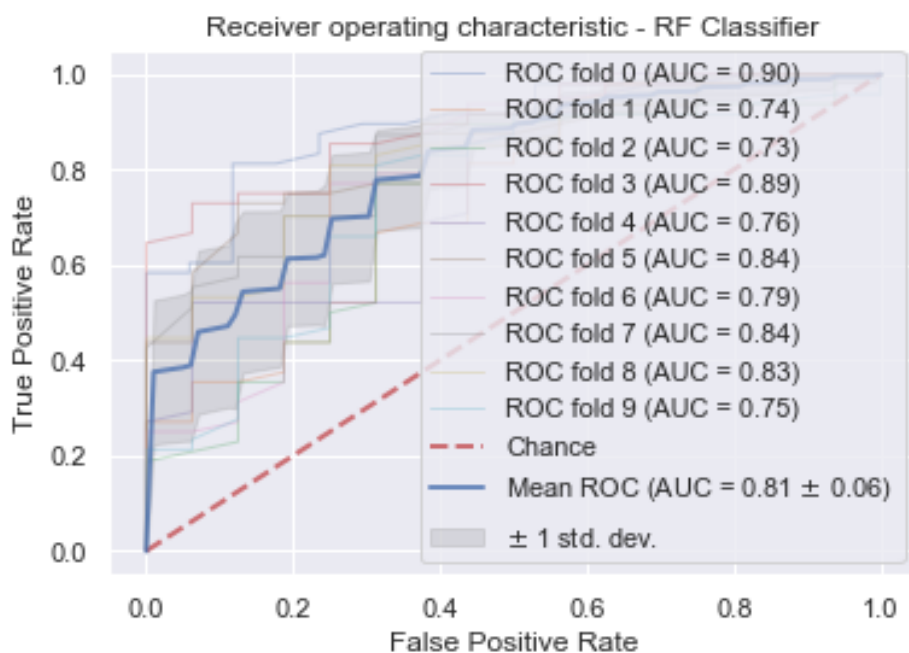
5.7.2 Parametri klasifikatora uree

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti uree u krvi nižoj od 8.7 umol/l, dok je vrednosti uree koja je bila iznad 8.7 umol/l, odnosno iznad normalnog opsega vrednosti dodeljena vrednost klasifikatora 1. Najmanja vrednost uree bila je 5.7 mmol/l, dok je maksimalna vrednost uree iznosila 40.9 mmol/l, do j je srednja vrednost bila 25 mmol/l. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minutu dijalize i krajnjem trenutku dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost uree u 15 minutu dijalize i na samom isključenju. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Nivo uree koji je bio ispod 8.7 mmol/l posedovala su 314 spektara, dok je nivo uree koja je bila iznad 8.7 mmol/l posedovalo je 324 spektara. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 95.

Kao najuspešnji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.81 (Slika 96).



Slika 95. AUC vrednost klasifikacije Urea



Slika 96. AUC vrednost Urea, RF klasifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.81, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.742. Tabela 17 prikazuje klasifikacioni izveštaj za RF algoritam.

Tabela 17: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Urea

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------|----------------|
| 0 | 0.62 | 0.48 | 0.55 | 41 |
| 1 | 0.78 | 0.86 | 0.82 | 87 |
| MICRO AVG | 0.74 | 0.74 | 0.74 | 128 |
| MACRO AVG | 0.70 | 0.67 | 0.68 | 128 |
| WEIGHTED AVG | 0.73 | 0.74 | 0.73 | 128 |

Za neke primere klasifikacije, tačnost je dovoljna mera za određivanje uspešnosti klasifikacije, međutim za mnoge primere klasifikacije, tačnost (eng. accuracy) ne može dati informacije koje su potrebne. Uglavnom su to primeri kod kojih je jedna klasa značajno manja od druge, tj. poseduje manje primera. Međutim, to ne možemo videti na primeru kreatinina, jer klasa 0 poseduje 314 spektara, dok klasa 1 poseduje 328 spektara.

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.742, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.73.

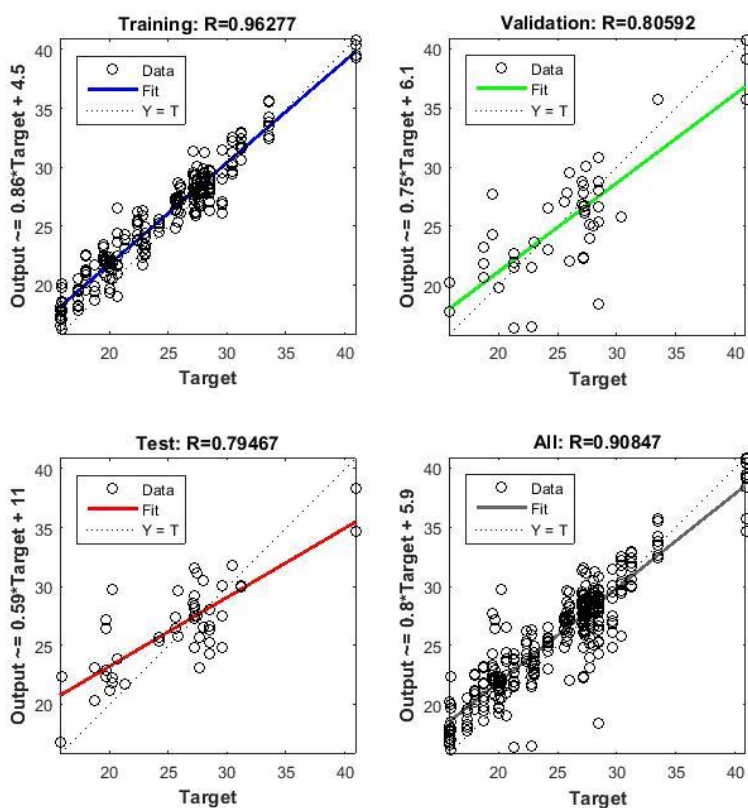


Slika 97. Kriva učenja za Random Forest klasifikator Urea

Slika 97 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva cross-validacije poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke, čak sa dodavanjem novih primera ona konvergira ka krivi treninga, svoj maksimum postiže pri 350 primera obuke, nakon kojih divergira od krive treninga. Pri tome kriva cross-validacije pokazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije, koju je pokazivala od samog početka treninga, nakon 150 uzorka ova vrednost se smanjuje da bi se nakon 350 primera obuke ponovo povećala. Vidimo da se rezultati obuke i testiranja nisu približili, i da divergiraju jedan od drugog.

5.7.3 Parametri regresije urea

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 98 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije uree u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,90, broj spektra korišćen za trening je N = 270).

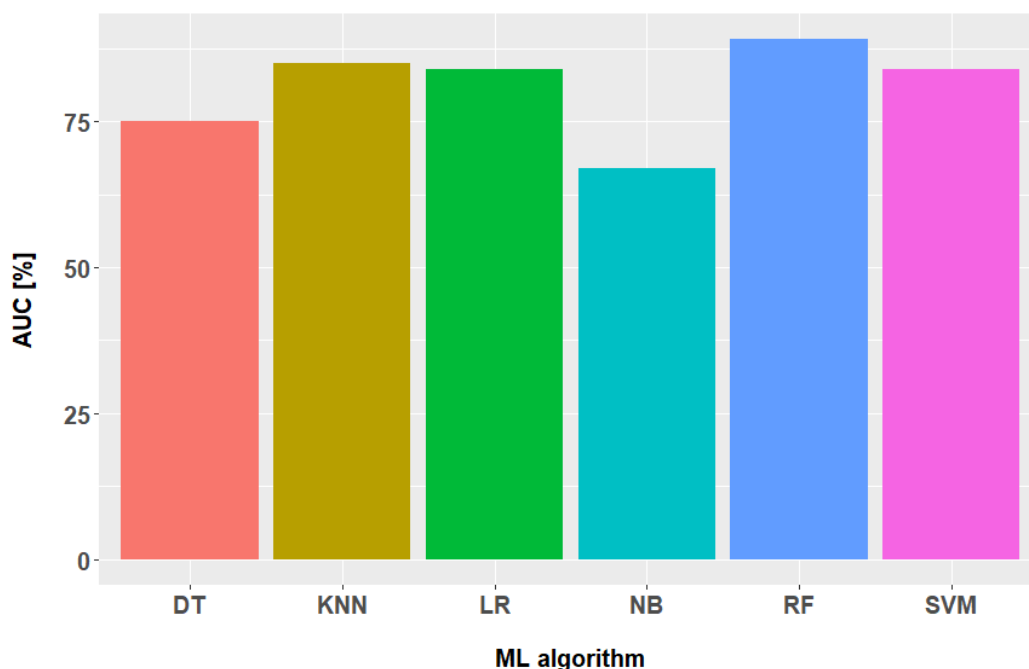


Slika 98. Regresija Urea

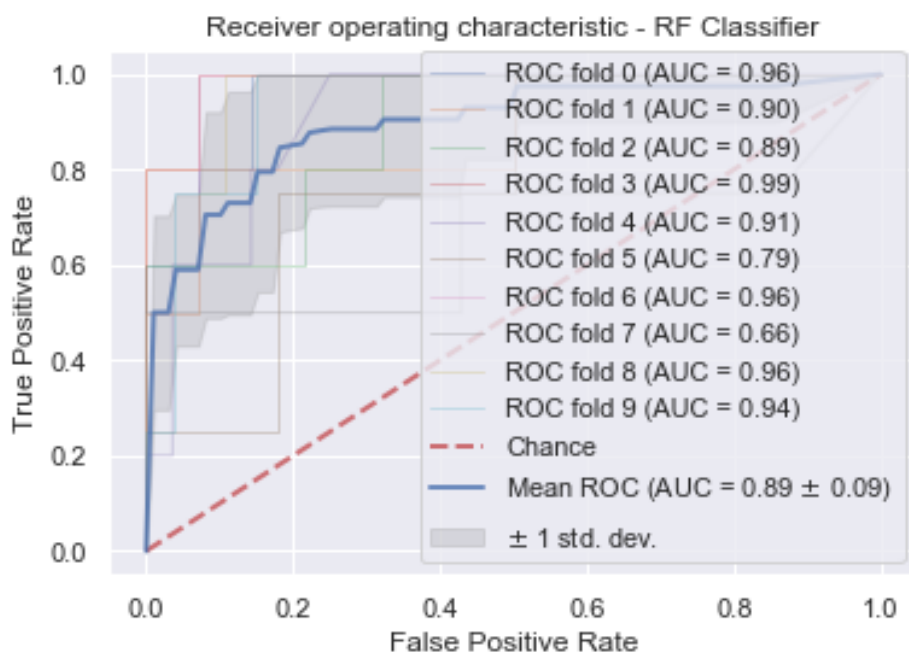
5.7.4 Parametri klasifikatora mokraćne kiseline

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti mokraćne kiseline koja je bila niža od 0.39 mmol/l u krvi, dok je koncentracija mokraćne kiseline iznad 0.39 mmol/l smatrana povišenom koncentracijom, i klasifikatoru je tom prilikom dodeljena vrednost 1. Najmanja vrednost mokraćne kiseline bila je 0.23 mmol/l, dok je maksimalna vrednost mokraćne kiseline iznosila 0.46 mmol/l, srednja vrednost 0.33 mmol/l. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize i krajnjem trenutku dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost mokraćne kiseline u 15 minuta dijalize i na samom isključenju. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Nivo mokraćne kiseline koji je bio ispod 0.39 mmol/l posedovalo je 270 spektara, dok je nivo mokraćne kiseline koji je bio iznad 0.39 mmol/l posedovalo je 45 spektara. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 99.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.89 (Slika 100).



Slika 99. AUC vrednost klasifikacije Mokračna kiselina



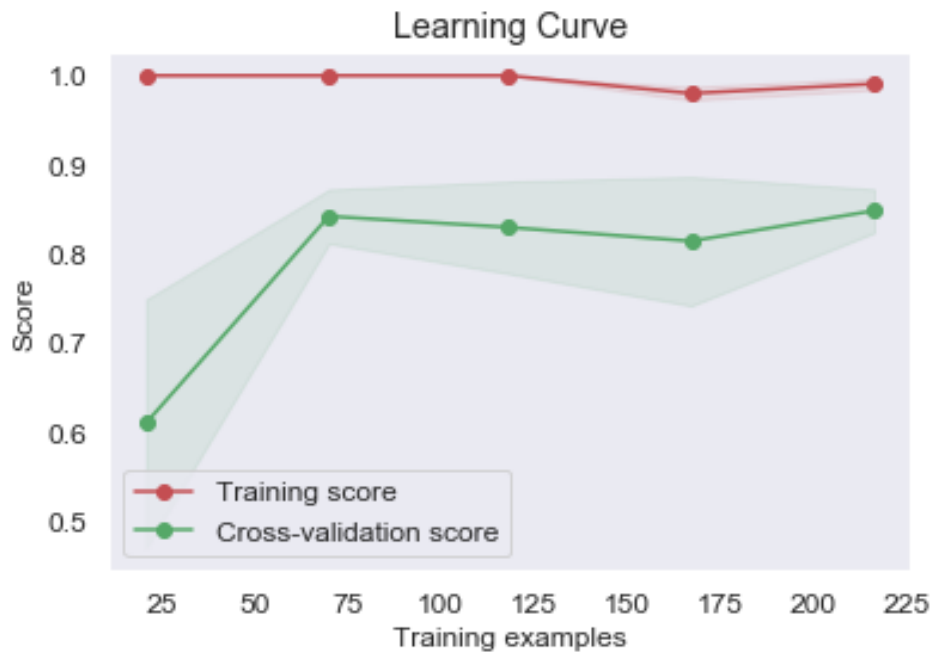
Slika 100. AUC vrednost Mokraćna kiselina, RF klasifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.89, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.861. Tabela 18 predstavlja klasifikacioni izveštaj RF algoritma.

Tabela 18: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Mokraćna kiselina

| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.86 | 1 | 0.92 | 75 |
| 1 | 1 | 0.18 | 0.31 | 11 |
| MICRO AVG | 0.86 | 0.86 | 0.86 | 65 |
| MACRO AVG | 0.93 | 0.59 | 0.62 | 65 |
| WEIGHTED AVG | 0.88 | 0.86 | 0.82 | 65 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.861, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.88, na primeru preciznosti možemo videti da se vrednosti micro-average i macro-average razlikuju, međutim vrednost macro-average poseduje višu vrednost od micro-average, što je korisno u slučaju kada posedujemo neuravnoteženost klasa, u konkretnom primeru macro-average poseduje vrednost od 0.93, dok micro-average poseduje vrednost od 0.86.

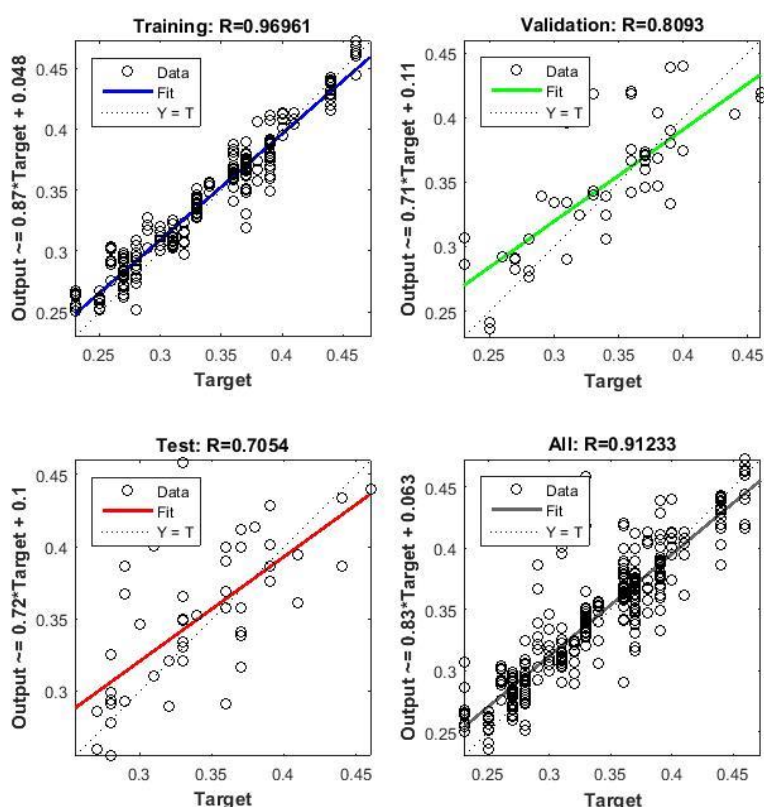


Slika 101. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Mokraćna kiselina

Slika 101 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva unakrsne validacije poseduje bolji rezultat sa dodavanjem novih primera obuke, čak sa dodavanjem novih primera ona konvergira ka krivi treninga, svoj maksimum postiže pri 75 primera obuke. Pri tome kriva unakrsne validacije pokazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije. Vidimo da se rezultati obuke i testiranja nisu približili, ali oni konvergiraju jedan ka drugog. Potencijalno ovaj model ima koristi od više podataka obuke.

5.7.5 Parametri regresije mokraćna kiselina

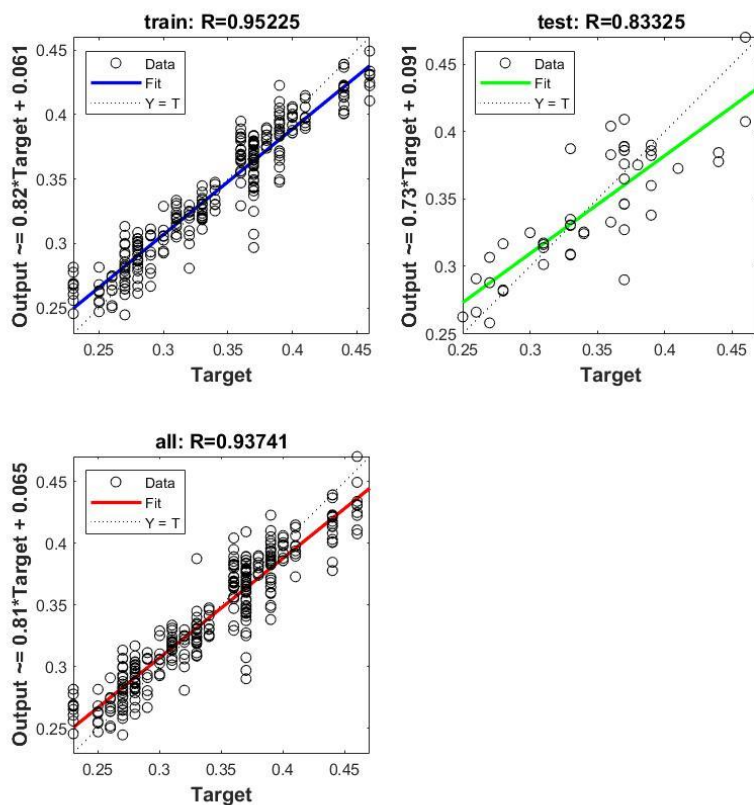
Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 102 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije mokraćne kiseline u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700nm, Rall = 0,91, broj spektra korišćen za trening je N = 270).



Slika 102. Regresija Mokraćna kiselina

Vrednosti R su veoma blizu jedna drugoj kako za trening tako i za test skup. To znači da korelacija između mreže i predviđenih rezultata ne proizlazi iz slučajnosti. Vrednosti MSE za setove za obuku i testove su vrlo blizu nule. Kao rezultat, može se pretpostaviti da je dizajnirani model ANN dobro obučen.

Još jednom je formirana ANN i izvedena je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 103 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije mokraćne kiseline u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0.93$).



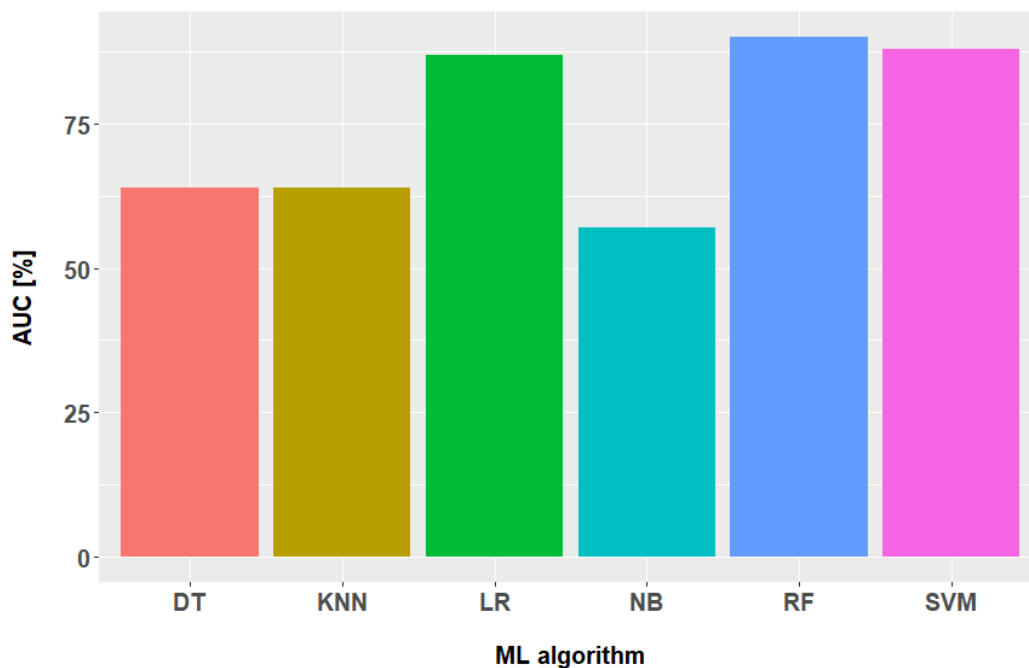
Slika 103. Regresija mokraćna kiselina Bayesian algoritam

5.8 Rezultati predikcije elektrolita pacijenata na hemodijalizi

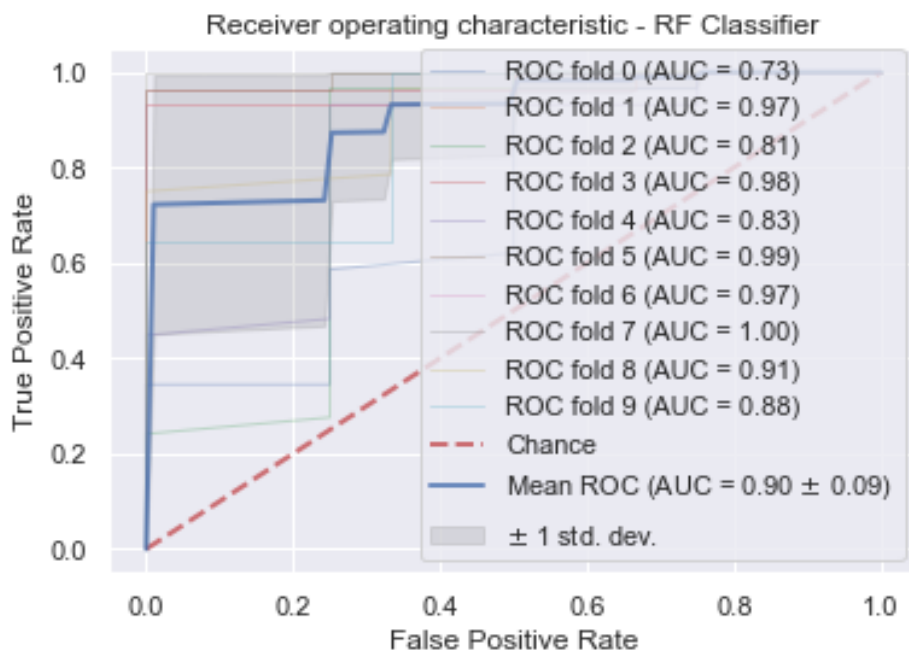
5.8.1 Parametri klasifikatora natrijuma

Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti Na u krvi pacijenata koja je bila ispod nivoa od 136 mmol/l, dok je koncentracija Na u opsegu od 136-149 mmol/l smatrana normalnom koncentracijom Na u krvi pacijenata, i klasifikatoru je tom prilikom dodeljena vrednost 1. Najmanja vrednost Na u krvi pacijenata bila je 134 mmol/l, dok je maksimalna vrednost Na u krvi pacijenata iznosila 147 mmol/l, srednja vrednost Na u krvi iznosila je 140 mmol/l. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost natrijuma u 15 minuta dijalize. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Nivo Na koji je bio ispod 136 mmol/l posedovalo je 36 spektara, dok je nivo Na koji je bio iznad 148 mmol/l posedovalo je 288 spektara. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 104.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.90 (Slika 105).



Slika 104. AUC vrednost klasifikacije Na



Slika 105. AUC vrednost Na, RF klasifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.90, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.892. Tabela 19 prikazuje klasifikacioni izveštaj RF algoritma.

Tabela 19: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest Klasifikator, Na

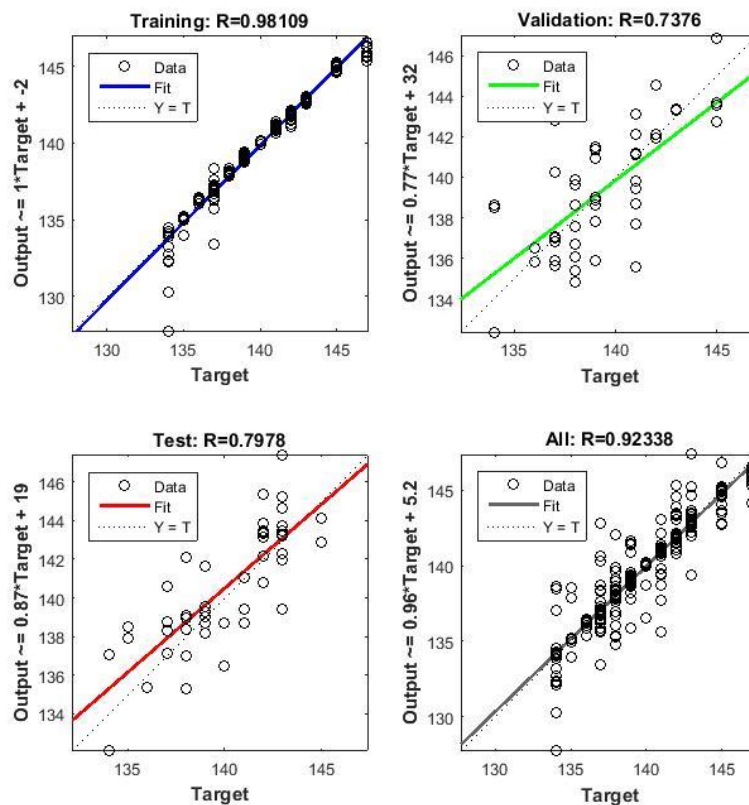
| | PRECISION (TAČNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|-------------------------|------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.27 | 0.43 | 0.33 | 7 |
| 1 | 0.93 | 0.86 | 0.89 | 58 |
| MICRO AVG | 0.82 | 0.82 | 0.82 | 65 |
| MACRO AVG | 0.60 | 0.65 | 0.61 | 65 |
| WEIGHTED AVG | 0.86 | 0.82 | 0.83 | 65 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.892, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.86, na primeru preciznosti možemo videti da se vrednosti micro-average i macro-average razlikuju, vrednost macro-average poseduje višu vrednost od micro-average, u slučaju preciznosti. Neuravnoteženost se takođe može videti na primerima micro-average i macro-average u pitanju vrednosti odziva i F1 vrednosti.

Odziv (eng. recall) je mera koja posmatra broj koji je dodeljen klasi koja je označena kao pozitivna. *Weighted recall* poseduje vrednost od 0.82.

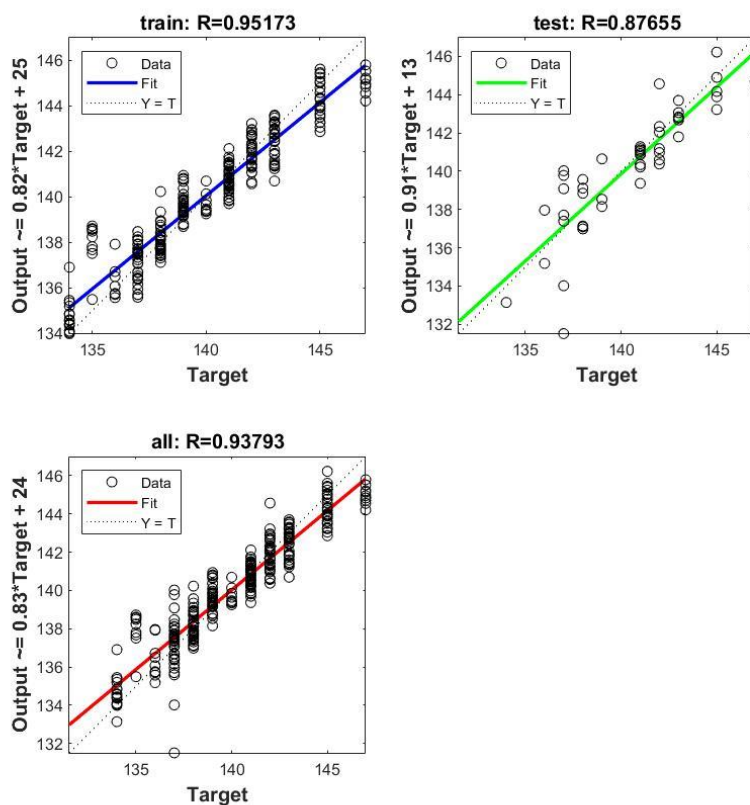
5.8.2 Parametri regresije natrijuma

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 106 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije Na u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,92, broj spektra korišćen za trening je N = 315).



Slika 106. Regresija Na

Još jednom je formirana ANN i izvedena je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayes-ovom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 107 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije natrijuma u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0.95).



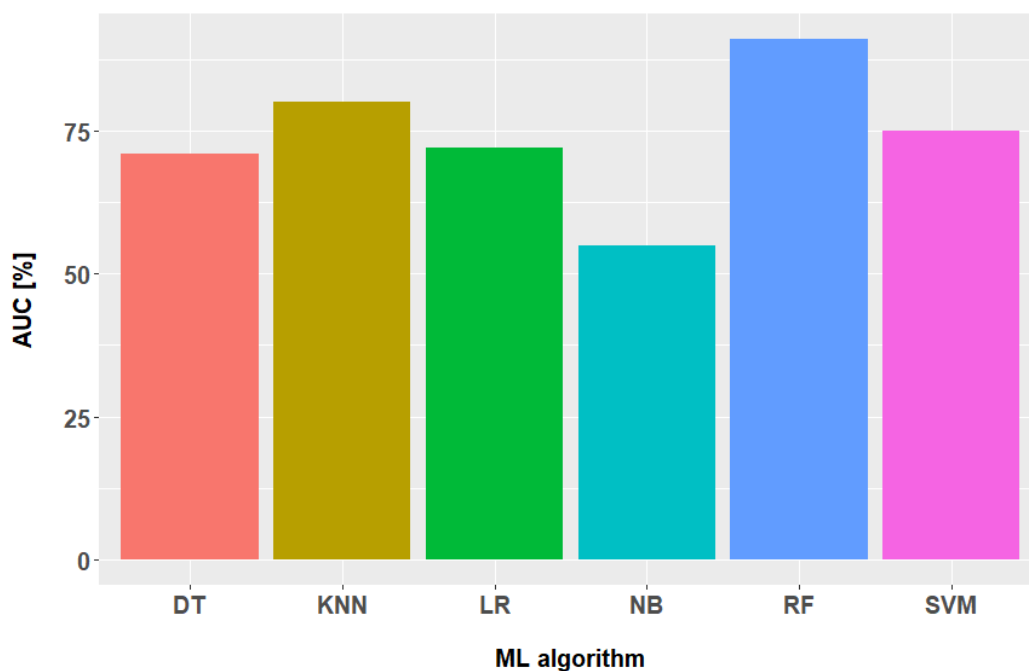
Slika 107. Regresija natrijuma Bayesian algoritam

5.8.3 Parametri klasifikatora kalijuma

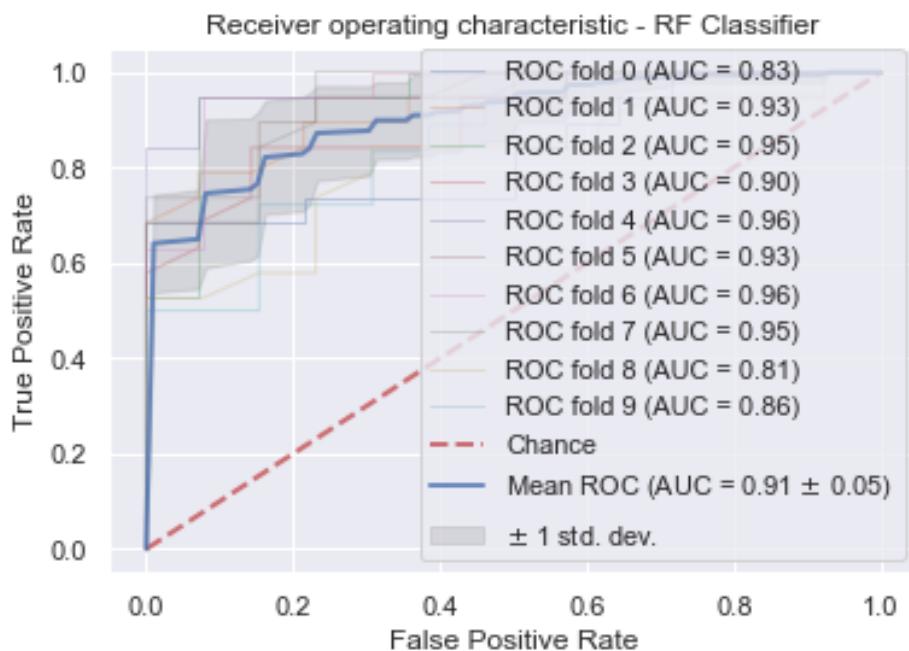
Prilikom obučavanja klasifikatora, vrednost 0 dodeljena je vrednosti K u krvi pacijenata koja je bila u opsegu koncentracija 3.8-5.5 mmol/l, dok je koncentracija K koja je bila viša od 5.5 mmol/l smatrana povišenom koncentracijom K u krvi pacijenata i tom prilikom je klasifikatoru dodeljena vrednost 1.

Najmanja vrednost K u krvi pacijenata bila je 3.8 mmol/l, maksimalna vrednost K u krvi pacijenata iznosila je 7.5 mmol/l, dok je srednja vrednost K u krvi izosila 5.66 mmol/l. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testirane su svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost kalijuma u 15 minuta dijalize. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Nivo K koji je bio u okviru 3.8-5.5 mmol/l posedovalo je 126 spektara, dok je nivo K koji je bio iznad 5.5 mmol/l posedovalo 189 spektara. AUC vrednosti klasifikatora prikazuje Slika 108.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.91 (Slika 109).



Slika 108. AUC vrednost klasifikacije K



Slika 109. AUC vrednost K, RF klasifikator

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.91, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.769. Tabela 20 sadrži informacije o klasifikacionom izveštaju RF algoritma.

Tabela 20: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, K

| | PRECISION (PRECIZNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------|----------------|
| 0 | 0.62 | 0.76 | 0.68 | 21 |
| 1 | 0.87 | 0.77 | 0.82 | 44 |
| MICRO AVG | 0.77 | 0.77 | 0.77 | 65 |
| MACRO AVG | 0.74 | 0.77 | 0.75 | 65 |
| WEIGHTED AVG | 0.79 | 0.77 | 0.77 | 65 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.769, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.79, na primeru preciznosti možemo videti da se vrednosti micro-average i macro-average razlikuju, vrednost macro-average poseduje nižu vrednost od micro-average.

Odziv (eng. *recall*) je mera koja posmatra broj koji je dodeljen klasi koja je označena kao pozitivna. *Weighted recall* poseduje vrednost od 0.77.

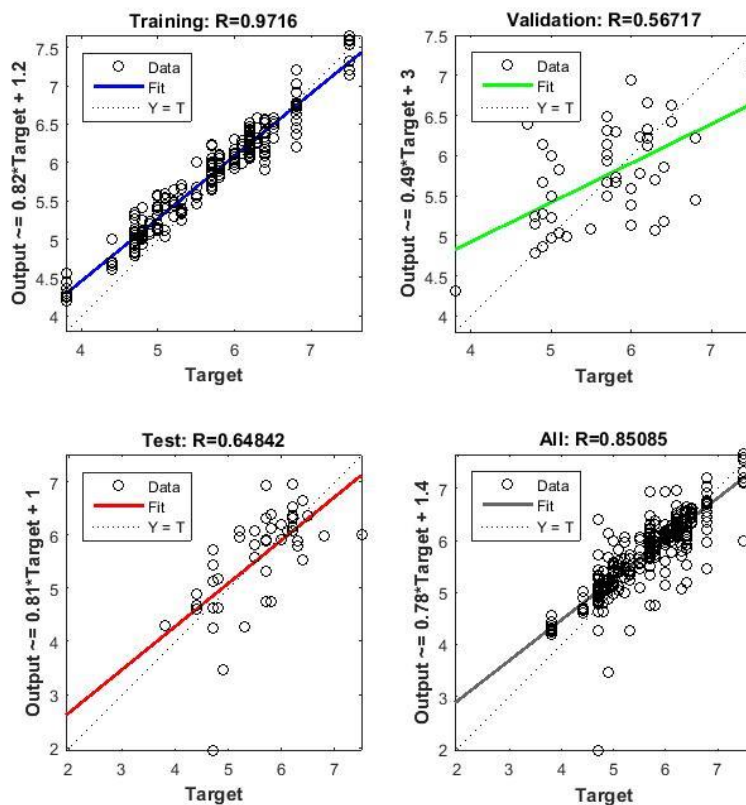


Slika 110. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, K

Slika 110 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke, pri tome kriva unakrsne validacije pokazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne devijacije, koja se smanjuje nakon 175-og uzorka treninga. Krive su iscrtane sa srednjim rezultatima, varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije. Rezultati obuke i testiranja se nisu približili, niti pokazuju tendenciju konvergiranja jedan ka drugom.

5.8.4 Parametri regresije kalijuma

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 111 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije K u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700nm, Rall = 0,85, broj spektra korišćen za trening je N = 315).

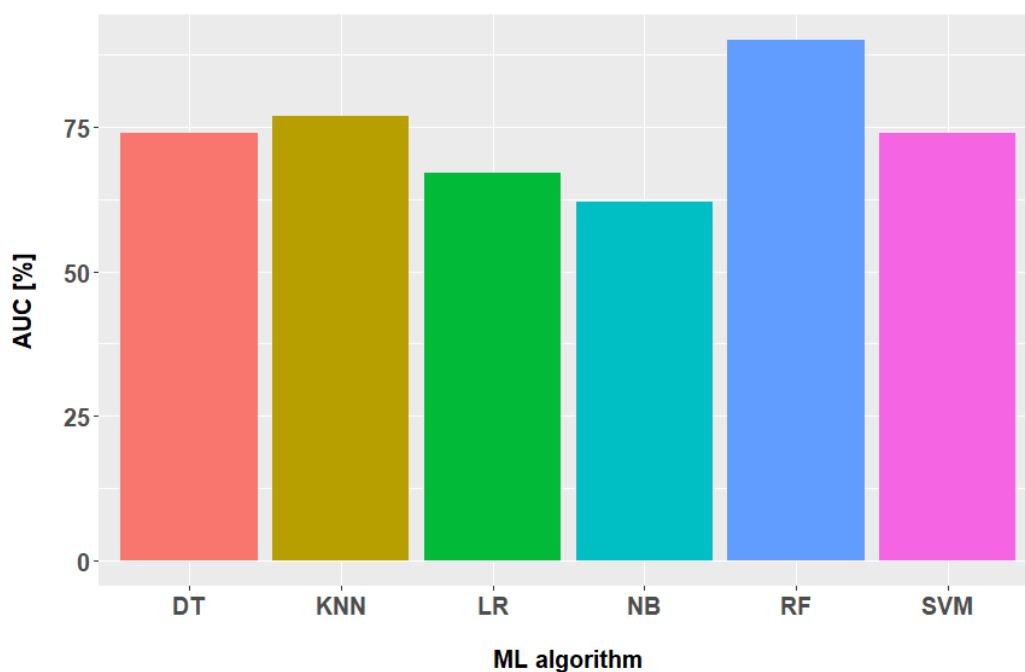


Slika 111. Regresija Kalijuma

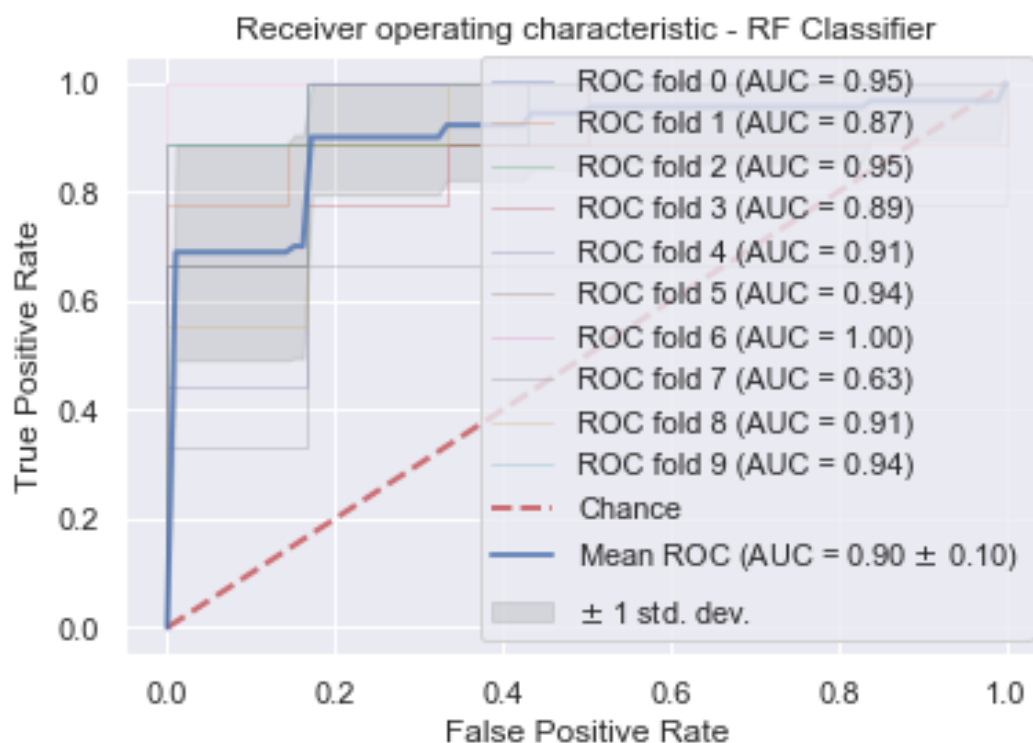
5.8.5 Parametri klasifikatora magnezijuma

Prilikom obučavanja klasifikatora vrednost 0 data je pacijentima koji su posedovali vrednost magnezijuma koja se nalazila u opsegu od 0.7 do 1.1 mmol/l dok je vrednost 1 data klasifikatoru ukoliko je vrednost magnezijuma bila veća od 1.1 mmol/l.

Najmanja vrednost Mg u krvi pacijenata u toku studije iznosila je 0.9 mmol/l, maksimalna vrednost bikarbonata u krvi pacijenata iznosila je 1.7 mmol/l, dok je srednja vrednost bikarbonata u krvi iznosila 1.31 mmol/l. Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minutu dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost Mg u 15 minutu dijalize. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. AUC vrednost klasifikatora prikazuje Slika 112.



Slika 112. AUC vrednost klasifikacije Mg



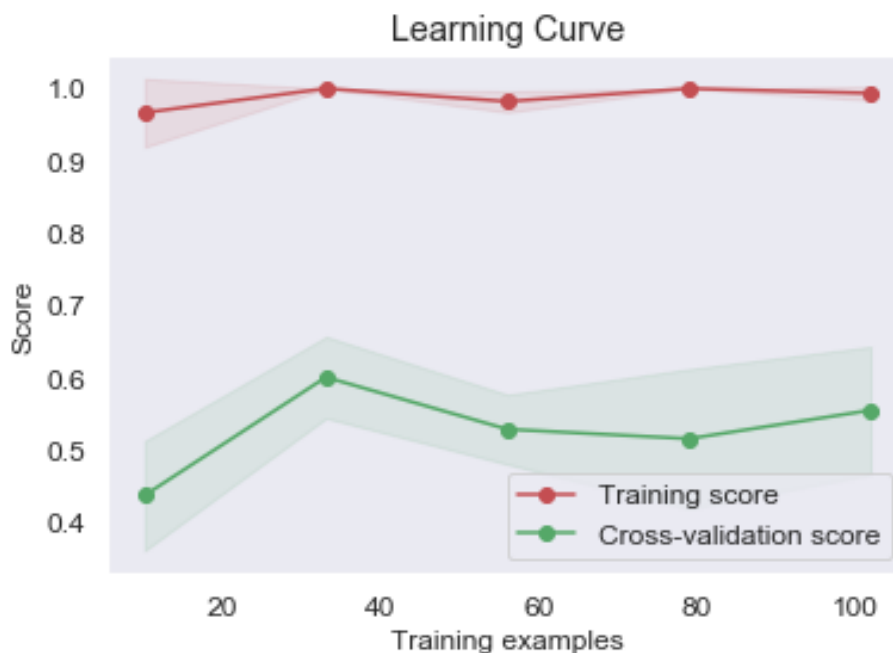
Slika 113. AUC vrednost RF klasifikatora Mg

AUC vrednosti Random Forest klasifikatora iznosila je 0.90 (Slika 113), dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.709. Tabela 21 sadrži klasifikacioni izveštaj za RF klasifikator.

Tabela 21: Klasifikacioni izveštaj za Random Forest klasifikator, Mg

| | PRECISION (PRECIZNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|---------------------------|-------------------|------|---------|
| 0 | 0.64 | 0.69 | 0.67 | 13 |
| 1 | 0.76 | 0.72 | 0.74 | 18 |
| MICRO AVG | 0.71 | 0.71 | 0.71 | 31 |
| MACRO AVG | 0.70 | 0.71 | 0.70 | 31 |
| WEIGHTED AVG | 0.71 | 0.71 | 0.71 | 31 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.709, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.71, na primeru preciznosti možemo videti da se vrednost micro-average i macro-average neznatno razlikuju. Neuravnoteženost se ne može videti ni na primeru micro-average i macro-average u pitanju recall vrednosti, gde macro-average i micro-average poseduju istu vrednost od 0.71.

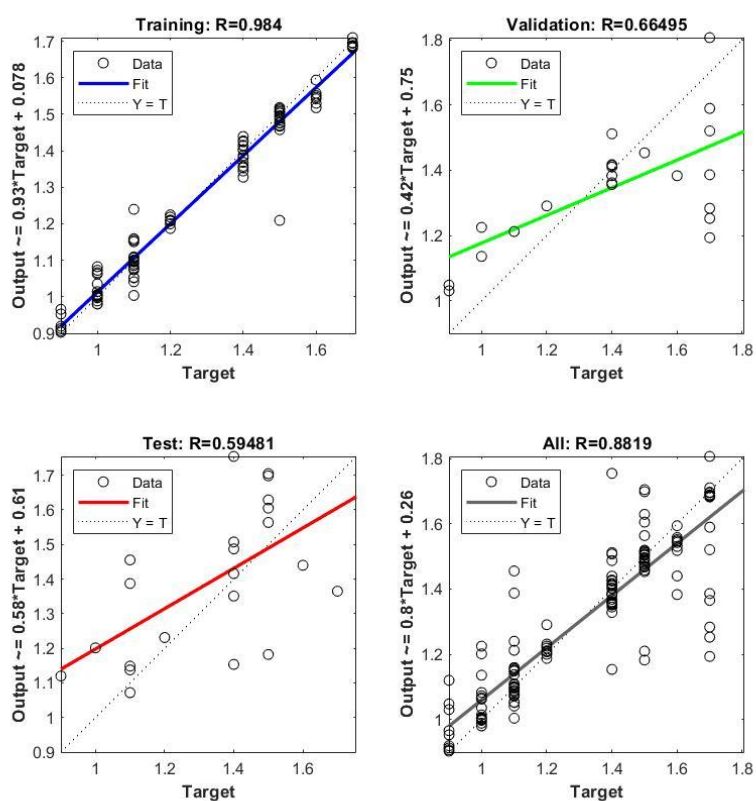


Slika 114. Kriva učenja za Random Forest klasifikator, Mg

Slika 114 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke. Kriva unakrsne validacije konverguje i prikazuje grešku usled varijacije, koja je rezultat povišene standardne varijacije, koja se povećava nakon 60-og uzorka treninga. Krive su iscrtane sa srednjim rezultatima, međutim varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije.

5.8.6 Parametri regresije magnezijuma

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori su podeljeni nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 115 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije Mg u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, Rall = 0,88). Na datom primeru se može videti da validacija i test nisu dali tako dobre rezultate kao trening, rešenje ćemo pronaći u korišćenju Bayesian algoritmu.



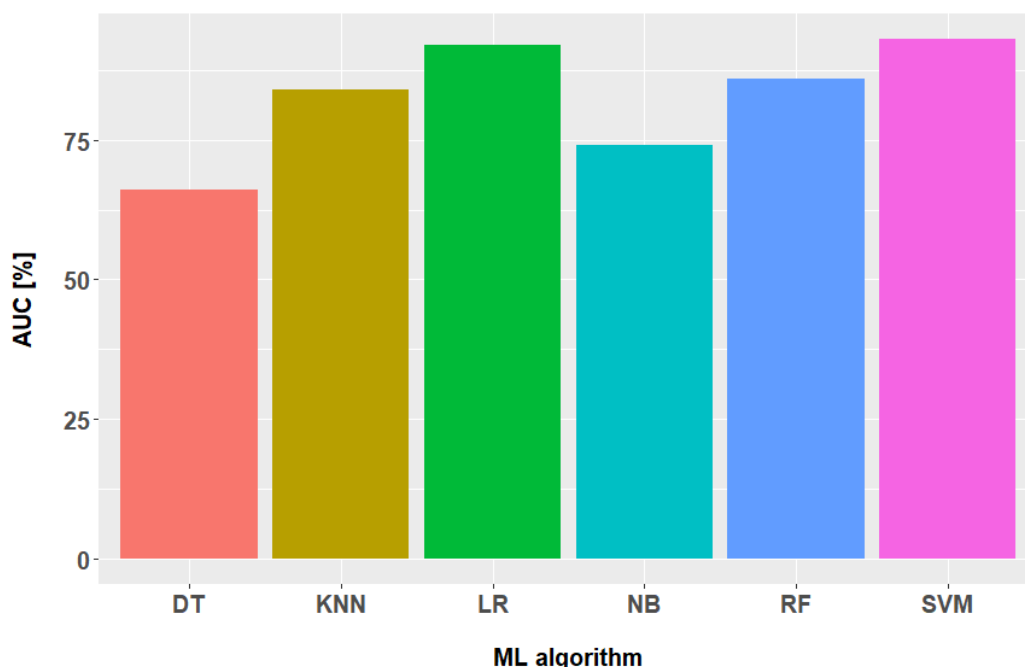
Slika 115. Regresija Mg

5.8.7 Parametri klasifikatora bikarbonati

Količina bikarbonata detektovana je u krvi tokom 15 minuta hemodijalize. Optimalne koncentracije bikarbonata u krvi nalaze se u opsegu od 24 do 32 mmol/l.

Vrednost 0 data je pacijentima koji su posedovali vrednost bikarbonata koja je bila manja od 24 mmol/l dok je vrednost 1 data klasifikatoru ukoliko se vrednost bikarbonata nalazila u opsegu koncentracija od 24 do 32 mmol/l. Najmanja vrednost bikarbonata u krvi pacijenata u toku studije iznosila je 13 mmol/l, maksimalna vrednost bikarbonata u krvi pacijenata iznosila je 26 mmol/l, dok je srednja vrednost bikarbonata u krvi iznosila 20 mmol/l.

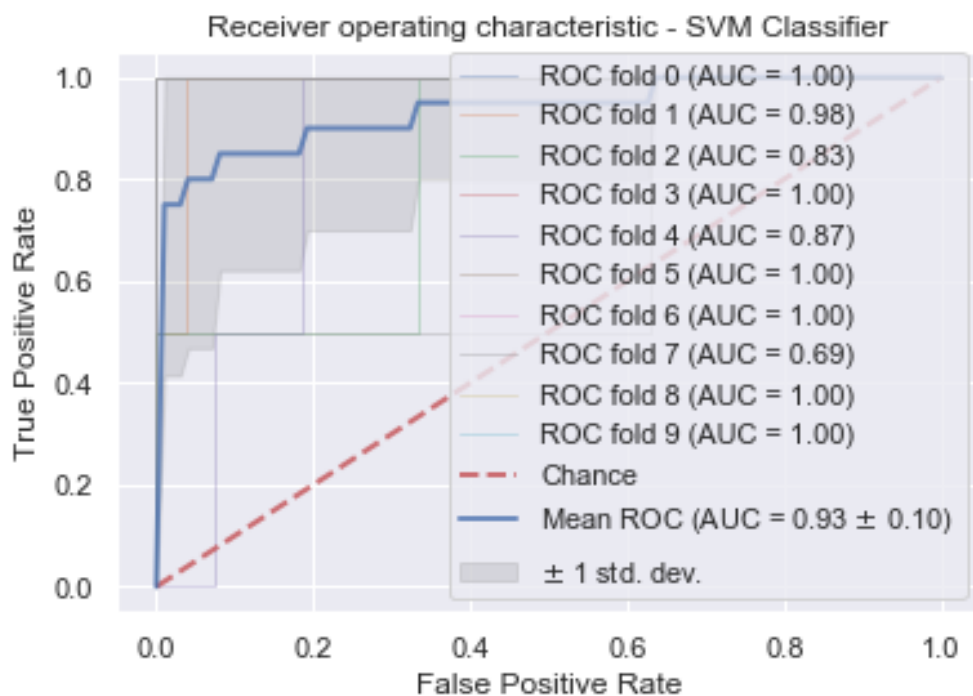
Slika 116 prikazuje ROC krivu sa AUC-om za svaki od klasifikatora koji je korišćen u istraživanju. Na osnovu AUC površine možemo videti da je klasifikator SVM, posedovao najveću AUC vrednost od 93%.



Slika 116. AUC vrednost klasifikacije Bikarbonati

Nakon enkodiranja klasifikatora, izvršena je obuka, i testiranje svih šest algoritama na matrici podataka spektra otpadnog dijalizata pacijenata u 15 minuta dijalize. Prilikom uzorkovanja otpadnog dijalizata, pacijentu je uzorkovana krv, iz koje je određena vrednost bikarbonata u 15 minuta dijalize. Matrica podataka posedovala je apsorpcione vrednosti otpadnog dijalizata koje su zabeležene na talasnim dužinama od 700 nm do 1700 nm. Nivo bikarbonata koji je bio niži od 24 mmol/l posedovalo je 270 spektara dok je vrednost bikarbonata u opsegu koncentracija 24-32 mmol/l posedovalo 18 spektara. Iz navedenih vrednosti, pretpostavlja se da postoji neuravnoteženost klasa, jer broj primera koji pripadaju klasi 0 i 1 nije uravnotežen.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se SVM sa AUC-om od 0.93 (Slika 117).



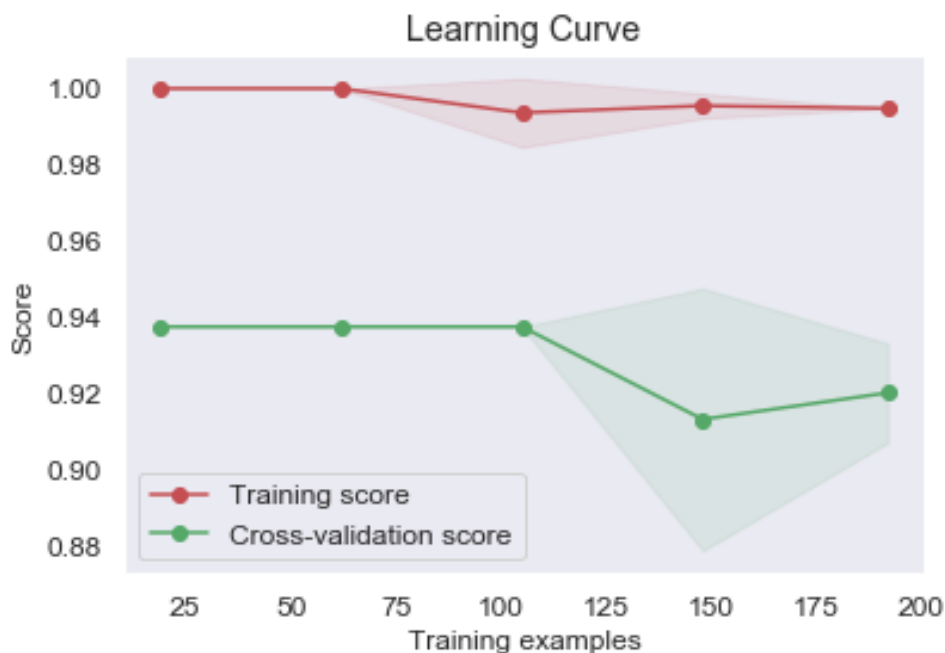
Slika 117. AUC vrednost SVC klasifikator Bikarbonata

AUC vrednosti SVC klasifikatora iznosila je 0.93, dok je tačnost datog klasifikatora bila 0.965. Tabela 22 pruža klasifikacioni izveštaj za SVC algoritam.

Tabela 22: Klasifikacioni izveštaj za SVC klasifikator, Bikarbonati

| | PRECISION (PRECIZNOST) | RECALL (ODZIV) | F1 | SUPPORT |
|---------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------|----------------|
| 0 | 0.98 | 1 | 0.99 | 56 |
| 1 | 1.00 | 0.50 | 0.67 | 2 |
| MICRO AVG | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 58 |
| MACRO AVG | 0.99 | 0.75 | 0.83 | 58 |
| WEIGHTED AVG | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 58 |

Tačnost datog klasifikatora iznosila je 0.96, dok je preciznost posedovala vrednost od 0.98.

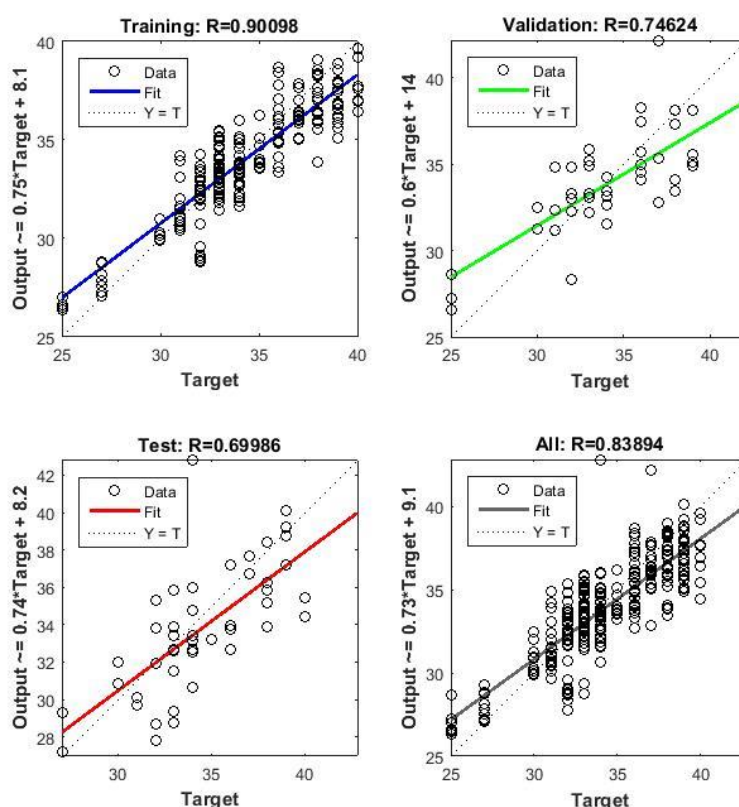


Slika 118. Kriva učenja za SVC klasifikator Bikarbonati

Slika 118 prikazuje da kriva treninga poseduje maksimalnu vrednost i da se njena vrednost ne menja sa dodatkom novih primera obuke, greška usled pristrasnosti se javlja nakon 75-og trening uzorka, ali i gubi nakon 150-og uzorka. Kriva unakrsne validacije poseduje konstantnu vrednost do 100 uzorka, nakon čega dolazi do pojave varijanse i divergencije od krive učenja, međutim sa 150-im uzorkom, dolazi do pojave konvergencije i smanjivanja greške koja nastaje usled varijanse. Obe krive su iscrtane sa svojim srednjim rezultatima, varijabilnost tokom unakrsne validacije je prikazana sa osenčenim područjima koja predstavljaju standardnu devijaciju iznad i ispod srednje vrednosti za sve unakrsne validacije. Potencijalno ovaj model bi posedovao korist od više podataka obuke.

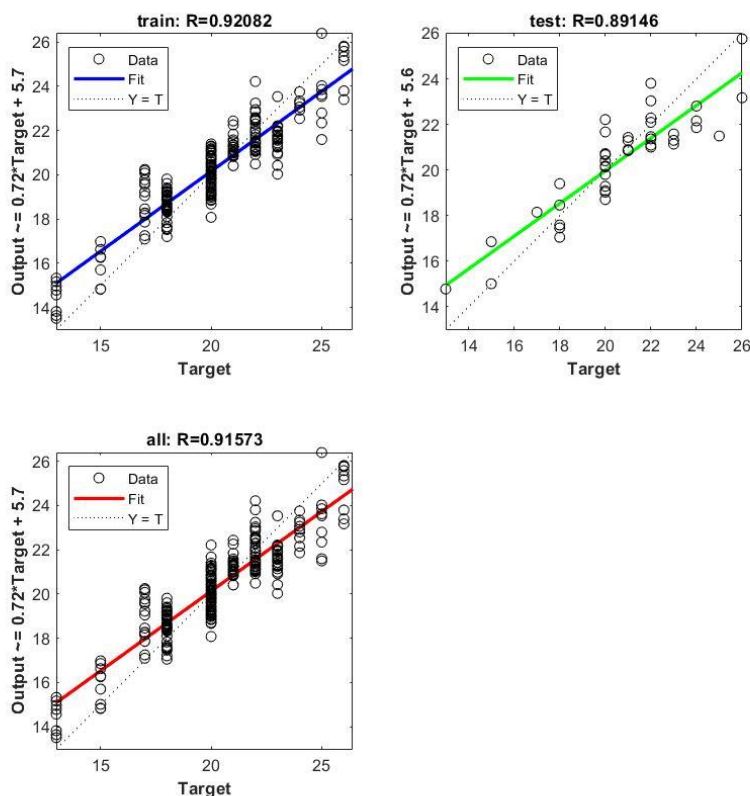
5.8.8 Parametri regresije bikarbonati

Neuronska mreža koja se koristi je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i linearnom funkcijom prenosa u izlaznom sloju. Broj skrivenih neurona postavljen je na 3. Trening mreže će se nastaviti sve dok se greška validacije ne smanji tokom šest iteracija (zaustavljanje validacije), dok se algoritam Levenberg-Marquardt koristi za trening mreže. Tokom podešavanja, ulazni i ciljni vektori podeljeni su nasumično na tri skupa na sledeći način, 70% podataka je korišćeno za obuku, 15% je korišćeno za potvrdu da bi se mreža generalisala i da bi došlo do prekida obuke pre prekomernog overfitovanja, preostalih 15% koristi se kao potpuno nezavistan test generalizacije mreže. Slika 119 prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije bikarbonata u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0,83$, broj spektra korišćen za trening je $N = 280$).



Slika 119. Regresija Bikarbonati

Još jednom je formirana ANN i izvedena je njena obuka, korišćen je alat za neuronske mreže Matlab® programa (nftool). NIR spektar potrošene dijalizne tečnosti koristi se kao ulaz, dok su parametri crvene krvi uzeti kao izlaz. Podaci su nasumično podeljeni u dve grupe: 85% podataka se koristi za obuku, a preostalih 15% za testiranje. U ovom delu istraživanju korišćen je Bayes-ov algoritam za regularizaciju. Ova funkcija ažurira vrednosti težine prema Bayeso-vom metodu optimizacije kako bi se minimalizovala greška mreže. Trening započinje sa 2, a završava sa 10 skrivenih neurona. Broj neurona skrivenog sloja se povećava kada mreža ne radi dobro. Utvrđeno je da je optimalan broj skrivenih neurona tri. Trening više puta generiše različite rezultate zbog različitih inicijalizacija težina veze i različitih početnih uslova. Slika 120 je prikazuje regresionu shemu između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije bikarbonata u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize (talasna dužina od 700-1700 nm, $R_{all} = 0,91$, broj spektra korišćen za formiranje mreže je $N = 280$).



Slika 120. Regresija bikarbonati Bayesian algoritam

6 Analiza i diskusija rezultata istraživanja

6.1 Hiperglikemija - diskusija dobijenih rezultata

Prevalenca komplikacija dijabetes melitusa može se umanjiti adekvatnom kontrolom glikemije koja počiva na bliskom praćenju glukoze u krvi. Nažalost, većina dostupnih uređaja za merenje glukoze je invazivna, što čini postupak merenja glukoze, koji se ponavlja nekoliko puta dnevno prilično neugodnim i bolnim. Primena insulinske terapije takođe je povezana sa neprijatnim osećajem bola koji kod mnogih bolesnika uzrokuje anksioznost i lošu saradnju u lečenju. Kao odgovor na ove probleme, poslednjih godina se radi na razvoju sistema za transdermalnu primenu insulina, ali oni još uvek nisu široko dostupni u praksi (Zhang et al. 2019). Pored ovih neugodnosti, pacijenti sa dijabetesom na hemodijalizi su dodatno izloženi bolnim punkcijama vena više puta nedeljno radi dijalize.

Glikemijski šablon je značajno drugačiji kod bolesnika sa dijabetesom i terminalnom bubrežnom slabošću u odnosu na bolesnike sa dijabetesom i očuvanom funkcijom bubrega. Bolesnici sa terminalnom bubrežnom slabošću imaju sklonost upadljivim fluktuacijama glikemije, naročito ako se leče hemodijalizama. Hemodijaliza predstavlja nezavisni faktor rizika za značajno variranje glikemije jer se glukoza slobodno filtrira preko dijalizne membrane, dok se insulin absorbira (Khan et al. 2020). Tako, postoje dokazi da je lečenje na hemodijalizi povezano sa intradijaliznom hipoglikemijom i postdijaliznom hiperglikemijom (Gai et al. 2014). Ove varijacije glikemije povezane su sa lošijim preživljavanjem, prvenstveno zbog povećane učestalosti kardiovaskularnih komplikacija (Rhee et al. 2014). Stoga bi ovi pacijenti mogli imati veliku korist od neinvazivnog intradijalitičkog praćenja glukoze. Prema našem saznanju, nema prethodnog rada na automatskom otkrivanju nivoa glukoze na osnovu skeniranja potrošenog dijalizata, posebno, predikcije koncentracije glukoze u krvi pacijenta, te ovaj rad predstavlja prvi takav pokušaj.

Bliska infracrvena (NIR) spektroskopija može se koristiti kao alternativna, neinvazivna metoda za kliničko praćenje. U ovoj metodi, NIR svetlost prolazi kroz uzorak ili je uzorak apsorbira, a koncentracija supstance se predviđa analizom spektralnih informacija dobijenih tokom snimanja. Informacije o složenim supstancama mogu se dobiti iz jednog NIR spektra (Pasquini 2018). Podaci dobijeni iz NIR spektra potrošene dijalizatne tečnosti mogu se koristiti za on-line praćenje koncentracije glukoze u krvi. Princip da obrazac apsorpcije NIR svetlosti može biti kvantitativno povezan sa koncentracijom glukoze potvrđen je u brojnim prethodnim studijama (Jernelv et al. 2019; Jintao et al. 2017; Pasquini 2018; Priyoti et al. 2019).

Među svim dostupnim metodama, PLS regresija je najšire korišćena za analizu NIR spektralnih podataka (Chen et al. 2018; Pasquini 2018). Najveći problem PLS metoda je taj što bi odnos između koncentracije i spektralnih karakteristika trebao biti linearan. Međutim, ova premisa se ne može primeniti na sisteme sa jakim intermolekularnim ili intramolekularnim interakcijama. Ako se meri količina glukoze u tečnosti koja sadrži druge supstituente, Beer-ov Lambertov zakon ne može se primeniti zbog interakcija između komponenata, nehomogene raspodele komponenti unutar tečnosti i cirkulacije fluida. Sve ovo dovodi do nelinearnog sistema. Ovo čini nelinearne metode kalibracije neophodnim za izgradnju robusnih modela kalibracije, jer ove metode imaju potencijal za modeliranje teških unutrašnjih nelinearnosti koje se mogu naći u prirodnim višekomponentnim sistemima.

Mašinsko učenje se takođe primenjuje za neinvazivna merenja glukoze na različite načine. Ova tehnologija pruža poboljšanje performansi sistema za nadzor glukoze i koristi se u optičkim, hemijskim, električnim i mikrosenzorskim tehnikama. Istraživači su kombinovali mašinsko učenje kako bi istražili nivo glukoze u krvi pacijenta (Gai et al. 2014; Priyoti et al. 2019). Metode mašinskog učenja nisu se primenjivale samo u praćenju glukoze, već i u predviđanju hipoglikemije (Jernelv et al. 2019; Jintao et al. 2017).

Za konstrukciju veštačke neuronske mreže (ANN) i njeno obučavanje korišćen je program Matlab® NFTOOL. Postoji niz algoritama koji se mogu koristiti za obuku mreže, poput Levenberg–Marquardt i Scaled Conjugate Gradient. U formiranoj mreži korišćen je Bayesian regulaciona funkcija. Ova funkcija ažurira vrednosti težine i pristranosti prema Bayesian-ovom metodu optimizacije. Mreža je prilagođena u pravcu smanjenja greške iteracijom.

Prema ROC krivoj i AUC kriterijumu najbolji model postignut je korišćenjem RF algoritma. Najbolji rezultati postignuti su primenom RF, SVM, i LR sa AUC vrednosti respektivno od 91%, 90%, 82%. KNN sa AUC od 80%, dok su Decision Tree i Naïve Bayes posedovali lošije rezultate između 71% i 58% AUC vrednosti.

Regresija između NIR-apsorpcije otpadnog dijalizata i koncentracije glukoze u krvi pacijenta tokom sesije hemodijalize prikazana je kroz korelacioni koeficijent (talasne dužine od 900-1300 nm, R treninga = 0,96, R testa = 0,67, R svih = 0,93, broj spektra korišćenih za trening bio je $N = 297$). Dobra korelacija ovih podataka sa nivoima glukoze u krvi pacijenata potvrđena je analizom uzoraka krvi uzetih iz arterijskih linija (Matović et al. 2020).

Dalja poboljšanja u preciznosti metode mogu se očekivati sa dodatnim opsezima talasnih dužina i dodatnim poboljšanjima koja bi smanjila šum koji je nastao kao posledica snimanja otpadnog dijalizata.

Treba napomenuti da nijedan bolesnik uključen u ovo istraživanje nije imao dijabetes, već da su primenjenim metodama detektovane vrlo suptilne fiziološke hiperglikemije vezane za unos hrane ili sam dijalizni tretman, te se prema tome očekuje da će ovaj pristup biti veoma precizan i pouzdan u praćenju obimnijih fluktuacija glikemije, bilo u smislu povišenih, bilo sniženih vrednosti, kod obolelih od dijabetesa na hemodijalizi.

6.2 Anemija - diskusija dobijenih rezultata

Mogućnost otkrivanja određenih supstanci (urea, kreatinin) u otpadnom dijalizatu već je dokazao Fridolin (Fridolin et al. 2001, 2002). On-line skeniranje krvi i nadgledanje elemenata, kao što su eritrociti ili hemoglobin, komplikovano je činjenicom da je krv visoko zasićen fluid, sklon koagulaciji i zgrušavanju. Svi potkožni biosenzori pate od smetnji u složenim matricama kao što su krv ili serum. Oblaganje senzora proteinima ili ćelijskim materijalom iz biološke matrice takođe je česta pojava (Koschinsky et al. 2001). Optički senzori koji emituju niz svetlosti kroz otpadnu dijaliznu tečnost i dobijeni NIR apsorpcioni obrazac mogu prevazići ove smetnje. Ovaj signal se tada može kvantitativno povezati sa koncentracijom supstancija u krvi (Cafferty et al. 2019). Takav pristup nije destruktivan i informacije o više analita mogu se dobiti iz jednog NIR spektra (Chung et al. 1995; Riley et al. 1997), što predstavlja veliki potencijal za merenje i detekciju komponenata krvi (Maruo et al. 2003; Yamakoshi et al. 2007).

Koliko je poznato, nije bilo prethodnih radova na automatskom otkrivanju nivoa krvi na osnovu skeniranja otpadnog dijalizata. Postoje relevantne studije u oblasti praćenja otpadnog dijalizata, ali one nisu proučavale specifični problem indirektnog određivanja nivoa elemenata krvi korišćenjem NIR spektra otpadne dijalizatne tečnosti niti su, usvojili pristup mašinskog učenja (Fridolin et al. 2002; Jerotskaja et al. 2010).

NIR spektroskopija se koristi kao alternativna, neinvazivna metoda za kliničke analize. U ovoj metodi, NIR svetlost prolazi kroz uzorak koji se ispituje a potom se koncentracija supstance od interesa predviđa analizom spektralnih informacija. Čak se i informacije o kompleksnim supstancama mogu dobiti iz jednog NIR spektra (Pasquini 2018). Cilj ove studije bio je da se proceni analitički benefit NIR spektroskopije za otkrivanje anemije koristeći otpadnu dijaliznu tečnost kod pacijenata na hemodijalizi.

NIR region elektromagnetnog spektra pokriva opseg talasnih dužina od 750–2500 nm (Karabchevsky 2019). Empirijski smo odredili da je optimalni region za istraživanje region talasnih dužina između 700 i 1700 nm.

Nesigurnost u određivanju krvnih parametara uz pomoć optičkih metoda uzrokovana je biološkom promenljivošću u parametrima krvi, pa se usled toga hemoglobin, RBC, MCV, MCHC, Fe, FER i TIBC vrednosti ne mogu odrediti u krvi optičkim metodama, ali se rutinski određuju komercijalnim kliničkim krvnim analizatorima.

Da bi se koristile u kliničkim merenjima, kvantitativne metode moraju biti tačne, precizne, pouzdane i jeftine. Postupci merenja treba da budu lako automatizovani, a rezultati bi trebalo da budu dostupni u realnom vremenu. NIR spektroskopija može da zadovolji sve ove uslove. Reagensi nisu potrebni, kao ni priprema uzorka. Metoda je brza i nije destruktivna za uzorak i pogodna je za merenje koncentracije supstanci u složenim matricama. To je čini pogodnom za sprovođenje pristupačnih i ponavljajućih analiza.

Overtonovi i kombinacione vibracije molekularnih veza C-H, S-H, O-H i N-H prisutnih u biološkim materijalima rezultiraju pojavom širokih i slabih apsorpcionih traka u infracrvenom opsegu. Kada je u matrici prisutno nekoliko biomolekula sa sličnim koncentracijama, apsorpcioni maksimumi se preklapaju, tako da na bilo kojoj datoj talasnoj dužini mnoge supstance mogu doprineti rezultujućem spektru (Siesler et al. 2008).

Postoje brojna rešenja, zasnovana na mašinskom učenju, koja pružaju podršku lekarima i medicinskim stručnjacima. Mašinsko učenje pruža prednosti za prepoznavanje složenih korelacijskih veza između ulaznih varijabli. Mašinsko učenje smanjuje upotrebu isuvišnih

informacija u ulaznim varijablama u toku procesa obuke, proizvodi visoko nelinearne granice odlučivanja, dozvoljava upotrebu malih uzoraka podataka obuke i jednostavno koristi različite oblike medicinskih podataka koji mogu biti latentni u prirodi. Mašinsko učenje je prepoznato kao koristan alat za donošenje odluka u dijagnostici i medicinskom tretmanu. Korišćenjem većeg broja veštačkih algoritama sa kliničkim pristupom mašinskom učenju, RF model je postigao bolja predviđanje ciljnog opsega nivoa eritrocita, hemoglobina, MCV, MCHC, Fe i CRP kod hemodijaliznih pacijenata u smislu klasifikacije.

Snažne korelacije između R vrednosti kao i između AUC-a i potpunog uklanjanja ispitivanih supstanci u tretmanu dijalize čine ove parametare interesantnim za buduće praćenje.

Za analizu podataka primenjeno je nekoliko klasifikacionih algoritama: *Random Forest*, *Logistička regresija*, *K-nearest neighbor*, *Support Vector Machine*, *Decision Tree Classifier*, i *Gaussian Naive Bayes*. U konstrukciji modela izabran je klasifikacioni pristup. Diskriminatorne moći algoritama mašinskog učenja za klasifikaciju prikazane su ROC krivama i njihovom odgovarajućom AUC vrednosti.

6.2.1 Diskusija rezultata korelacije i regresije hemoglobin

Najvažniji parametar koja se koristi za detekciju anemije kode bolesnika na hemodijalizi je vrednost hemoglobina u krvi. Tačnost klasifikacije vrednosti hemoglobina u krvi na osnovu spektralne analize otpadnog dijalizata pokazana je uz pomoć šest različitih ML algoritama. Najprecizniju klasifikaciju uskog nivoa koncentracije hemoglobina (110-120 g/l) pružio je Random Forest algoritam, koji je posedovao preciznost od 94%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.90, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.92. U kliničkoj praksi je za bolesnike na HD važna informacija o niskom (ispod 80 g/l) ili visokom (iznad 130 g/l) nivou hemoglobina, jer takve vrednosti imaju određen klinički značaj. Među bolesnicima uključenim u ovo istraživanje svi su imali zadovoljavajuće regulisanu krvnu sliku zahvaljujući primenjenoj terapiji u skladu sa smernicama dobre kliničke prakse, te nije bilo osoba sa značajno sniženim ili povišenim nivoom hemoglobina. Iz tog razloga je kao granična vrednost za klasifikaciju uzet nivo hemoglobina od 110 g/l. S obzirom na visoku preciznost metode za ovu graničnu vrednost, očekujemo da jednaku efikasnost i za druge izabrane granične vrednosti koje bi imale značaj za kliničku praksu.

6.2.2 Diskusija rezultata korelacije i regresije eritrociti

Drugi faktor koji je procenjen u krvi pacijenata uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata bio je broj eritrocita. Izvršena je klasifikacija pacijenata na osnovu koncentracije eritrocita. Algoritmi mašinskog učenja obučavani su uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata dok je klasifikacija izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost pružio je Random Forest sa AUC-om od 97%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.88, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.93. Na osnovu dobijenih rezultata možemo primetiti da je klasifikator RF izvršio odgovarajuću klasifikaciju, sa AUC vrednosti od 97%. Dati rezultat je izuzetan, ukoliko u obzir uzmemo neuravnoteženost klasa. Klasa 0, niža vrednost eritrocita u krvi od poželjne ($0-3.8 \times 10^{12}$), posedovalo je 252 spektra, naspram samo 27 spektara koje je posedovala klasa 1, ili poželjna koncentracija eritrocita u krvi pacijenata (više od 3.8×10^{12}). Algoritam je posedovao dovoljnu moć da sa AUC vrednošću od 97%, tačno razvrsta ove dve klase. Rezultat je posebno značajan ukoliko imamo saznanje da je prosečna vrednost eritrocita u krvi iznosila 3.53×10^{12} jer je data vrednost bila na granici odgovarajuće vrednosti, pa je klasifikator lako mogao da tu vrednost prepíše drugoj klasi. S obzirom na datu preciznost klasifikatora, očekujemo istu AUC vrednost i tačnost ukoliko bi posedovali druge granične vrednosti za klasu 0 i 1, koje bi posedovale odgovarajući klinički značaj.

Ukoliko obratimo pažnju na korelacioni koeficijente, LM poseduje vrednost od 0.88 dok Bayesian poseduje vrednost od 0.93. Oba vrednosti predstavljaju dobar rezultat, jer je korelacioni koeficijent u oba slučaja oko 0.9, što predstavlja snažnu povezanost spektra i vrednosti eritrocita u krvi. Bayesian je pružio višu vrednost R ali je LM bio brži algoritam. Oba algoritma su pružila značajnu predikciju vrednosti eritrocita u krvi pacijenta na osnovu spektra otpadnog dijalizata u NIR regionu.

6.2.3 Diskusija rezultata korelacije i regresije hematokrita

Treći faktor koji je detektovan u krvi pacijenata za predviđanje anemije bio je hematokrit. Algoritmi mašinskog učenja obučavani su uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata dok je klasifikacija izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost pružio je Random Forest sa AUC-om od 94%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.90, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.94. Random Forest je još jednom prilikom pokazao da je po svojim performansama bio najbolji klasifikator prilikom klasifikacije hematokrita. Ovom prilikom klasu 0 (0-0.35 l/l) posedovalo je 153 spektra dok je klasu 1 (0.35-0.55 l/l) posedovalo 126 spektara. Možemo videti da nismo posedovali neuravnoteženost klasa, samim tim klasifikator je posedovao veću mogućnost za bolju predikciju i učenje. Sa dijagrama krive učenja, primetili smo da je klasifikator imao koristi od više uzoraka, jer na krivi učenja vidimo veliki napredak algoritma posle 100 uzoraka. Srednja vrednost hematokrita je iznosila 0.340, dok je granica klasifikacije bila 0.35, što ukazuje, da je verovatnija za klasifikaciju bila klasa 1. Na osnovu F vrednosti pristrasnost klasifikacije nije primećena. Na osnovu ovog rezultata pretpostavljamo da bi klasifikator posedovao iste vrednosti i prilikom klasifikacije druge granične vrednosti hematokrita. Korelacioni koeficijent su prema (Y. H. Chan 2003), pružili izvandredne vrednosti korelacije. Tom prilikom smo došli do saznanja da je dati algoritam sa R vrednosti respektivno 0.90 i 0.94 za LM i Bayesian bili u mogućnosti da na osnovu NIR spektra dijalizata predvide vrednost hematokrita kod pacijenata na hemodijalizi. Rezultat je još značajniji ukoliko znamo da je algoritam na raspolaganju imao 270 spektara, s obzirom na činjenicu da se sa brojem spektara smanjuje verovatnoća visokih rezultata korelacije, ukoliko je u studiji uključeno više pacijenata.

6.2.4 Diskusija rezultata korelacije i regresije MCHC

Jedan od parametara koji je korišćen za praćenje anemije kod pacijenata na hemodijalizi bio je i MCHC. Algoritmi mašinskog učenja obučavani su uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata dok je klasifikacija izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost pružio je Random Forest sa AUC-om od 87%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.90, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.92. Random Forest je i ovom prilikom pokazao da je po svojim performansama bio bolji od ostalih pet klasifikatora prilikom klasifikacije MCHC vrednosti. Ovom prilikom klasu 0 (0-310 g/l) posedovalo je 153 spektra dok je klasu 1 (310-350 g/l) posedovalo 117 spektara. Možemo videti da nismo posedovali neuravnoteženost klasa, samim tim klasifikator je posedovao veću mogućnost za bolju predikciju i učenje, i istu verovatnoću za obe klase. Sa diagrafima krive učenja, primetili smo da klasifikator nije imao velike koristi od više uzoraka, jer kriva učenja zadržava isti trend, što znači da klasifikacija neće biti bolja ukoliko dodamo još vrednosti. Srednja vrednost hematokrita je iznosila 310 g/l, dok je granica klasifikacije bila 310 g/l, što ukazuje, da je klasifikator posedovao više verovatnoće ka klasi 1 jer u klasu 1 ulazi vrednost 310 g/l. Na osnovu F vrednosti nije primećena neravnoteženost klasa. Na osnovu AUC vrednosti od 0.87 pretpostavljamo da bi dati klasifikator posedovao iste AUC vrednosti i prilikom klasifikacije druge granične vrednosti MCHC koja bi potencijalno imala veći značaj za kliničku upotrebu. Obe vrednosti korelacionog koeficijenta su bile više od 0.90, što predstavlja jaku povezanost (Y. H. Chan 2003). Tom prilikom smo došli do saznanja da je dati algoritam sa AUC vrednosti respektivno 0.90 i 0.92 za LM i Bayesian bio je u mogućnosti da na osnovu NIR spektra dijalizata predvidi vrednost MCHC kod pacijenata na hemodijalizi. Rezultat je još značajniji ukoliko znamo da je algoritam na raspolaganju imao 270 spektara, s obzirom na činjenicu da se sa brojem spektara smanjuje verovatnoća visokih rezultata korelacije, ukoliko je u studiji uključeno više pacijenata.

6.2.5 Diskusija rezultata korelacije i regresije MCV

Parametar koji je važan za praćenje anemije kod pacijenata na hemodijalizi je vrednost MCV-a. Algoritmi mašinskog učenja i ovom prilikom bili su obučeni uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata, na talasnim dužinama od 700-1700 nm, dok je klasifikacija AUC vrednosti izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost pružio je Random Forest sa AUC-om od 89%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.87, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.92. Random Forest je ovom prilikom pokazao da je po svojim performansama bio bolji od ostalih pet klasifikatora prilikom klasifikacije MCV vrednosti, za razliku od izuzetno visoke vrednosti koje je posedovao prilikom klasifikacije eritrocita i hemoglobina, RF klasifikator za MCV posedovao je 85% AUC, razlog za to je očigledan. Bilo je očekivano da pacijenti nemaju nižu vrednost od normalne vrednosti za MCV, usled nedostatka folne kiseline ili vitamina B12. Ovom prilikom klasu 0 (88-98 fl) posedovalo je 9 spektra dok je klasu 1 (više od 98 fl) posedovalo 260 spektara. Neuravnoteženost klasa je više nego očigledna, samim tim i velika verovatnoća da će klasifikator biti pristrasan prema klasi 1. Usled toga je data AUC vrednost klasifikatora očekivano manja. Srednja vrednost MCV bila je 97.7 fl, maksimalna vrednost je bila 104 fl, dok je minimalna 88 fl, iz datih vrednosti se vidi da je data srednja vrednost, uravnotežena srednja vrednost. Dati kontinuitet vrednosti neće predstavljati opasnost za klase, ali broj spektara 0 klase možda hoće. Na osnovu AUC vrednosti od 0.85 pretpostavljamo da bi dati klasifikator posedovao iste AUC vrednosti i prilikom klasifikacije druge granične vrednosti MCV koja bi potencijalno imala veći značaj za kliničku upotrebu, takođe verujemo da bi AUC vrednost posedovala bolje vrednosti ukoliko bi imali uravnoteženost klasa. Obe vrednosti korelacionog koeficijenta su bile oko 0.90, što predstavlja jaku povezanost (Y. H. Chan 2003). Tom prilikom smo došli do saznanja da je dati algoritam sa R respektivno 0.87 i 0.92 za LM i Bayesian bio u mogućnosti da na osnovu NIR spektra dijalizata predvidi vrednost MCV kod pacijenata na

hemodijalizi. LM algoritam posedovao je slične vrednosti kao i RF klasifikator, dok je Bayesian algoritam ponovo i u slučaju MCV vrednosti pokazao da je bolji algoritam od LM.

6.2.6 Diskusija rezultata korelacije i regresije gvožđa

Jedan od važnih faktora povezanih sa obezbeđivanjem adekvatne krvne slike je dostupnost gvožđa. Nedostatak gvožđa ili nemogućnost njegovog iskorišćavanja, tj. povlačenja iz tkivnih rezervi radi ugradnje u hemoglobin, jedan je od najznačajnijih faktora koji doprinose pojavi anemije kod bolesnika na HD. Bolesnici na HD obično imaju negativni bilans gvožđa zbog ograničenja u ishrani, snižene apsorpcije u crevima i povećanih gubitaka krvi (Macdougall et al. 2019). Zbog toga se gvožđe ovim bolesnicima supstituiše, najčešće parenteralnim putem. Poseban problem predstavljaju stanja tzv. funkcionalnog deficita gvožđa, tj. situacije kada u organizmu ima dovoljno rezervi gvožđa u tkivima (u vidu feritina), ali se one ne mogu iskoristiti zbog prisustva inflamacije (Ueda et al. 2018)

Algoritmi mašinskog učenja obučavani su uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata dok je klasifikacija izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama. Tom prilikom najveću tačnost pružio je Random Forest sa AUC-om od 92%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.93, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.94. Najbolji klasifikator je i ovom prilikom bio RF, koji je po svojim performansama bio bolji od ostalih pet klasifikatora prilikom klasifikacije Fe vrednosti, i posedovao je malo višu AUC vrednost nego prilikom klasifikacije MCV i MCHC. Ovom prilikom klasu 0 (0-8 umol/l) posedovalo je 27 spektara dok je klasu 1 (8-30 umol/l) posedovalo 108 spektara. Neuravnoteženost klasa je više nego očigledna, samim tim i velika verovatnoća da će klasifikator biti pristrasan prema klasi 1, jer ona poseduje više podataka. Data vrednost je bila očekivana usled terapije Fe kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Samim tim je data AUC vrednost klasifikatora očekivano manja. Srednja vrednost Fe bila je 11.3 umol/l, maksimalna vrednost je bila 19 umol/l, dok je minimalna 8 umol/l, iz datih vrednosti se vidi da je samo jedna vrednost 8 umol/l predstavnik 0 klase. Na osnovu svih informacija verujemo da bi klasifikator bio pristrasan prema klasi 1, ali na osnovu dobijenih rezultata vidimo da je određeni broj spektara smešten u klasu 0. Na osnovu AUC vrednosti od 0.90 pretpostavili smo da bi dati klasifikator posedovao iste AUC vrednosti i prilikom klasifikacije druge granične vrednosti Fe koja bi potencijalno imala veći značaj za kliničku upotrebu, takođe verujemo da bi AUC vrednost posedovala bolje vrednosti ukoliko bi imali uravnoteženost klasa, ali i dati rezultat je veoma dobar ukoliko uzmemo u obzir jednu jedninu vrednost klase 0. Obe vrednosti korelacionog koeficijenta su bile oko 0.93, što predstavlja jaku povezanost (Y. H. Chan 2003). Tom prilikom smo došli do saznanja da je dati algoritam sa tačnosti respektivno 0.93 i 0.94 za LM i Bayesian bio u mogućnosti da na osnovu NIR spektra dijalizata predvidi vrednost Fe kod pacijenata na hemodijalizi. LM algoritam posedovao je slične vrednosti kao i RF klasifikator, dok je Bayesian algoritam ponovo i u slučaju Fe vrednosti pokazao da je bolji algoritam od LM. Dati rezultati su još značajniji kada znamo da je u obuci regresora učestvovalo samo 126 spektara.

6.2.7 Diskusija rezultata korelacije i regresije TIBC-a

Studije pokazuju da je serumski TIBC značajan kao parametar pomoću koga se izračunava procenat saturacije transferina gvoždem. Algoritmi mašinskog učenja obučavani su uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata dok je klasifikacija izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost klasifikacije TIBC-a pružio je Random Forest sa AUC-om od 95%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.92, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.92. Kao najbolji klasifikator pokazao se RF, kao i za većinu parametara, on je po svojim performansama bio bolji od ostalih pet klasifikatora prilikom klasifikacije TIBC vrednosti, i posedovao je AUC vrednost od 0.95. Ovom prilikom klasu 0 (0-49 umol/l) posedovalo je 117 spektara dok je klasu 1 (49-74 umol/l) posedovalo 18 spektara.

Neuravnoteženost klasa je više nego očigledna, samim tim i velika verovatnoća da će klasifikator biti pristrasan prema klasi 0, jer ona poseduje više spekara. Data vrednost je bila očekivana usled terapije Fe kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Srednja vrednost TIBC bila je 40 $\mu\text{mol/l}$, maksimalna vrednost je bila 54 $\mu\text{mol/l}$, dok je minimalna 28 $\mu\text{mol/l}$, što ukazuje da nemamo potencijalne neuravnoteženosti kao posledice dizbalansa TIBC vrednosti, jer je srednja vrednosti aritmetička sredina maksimuma i minimuma. Na osnovu AUC vrednosti od 0.95 pretpostavili smo da bi dati klasifikator posedovao iste AUC vrednosti i prilikom klasifikacije druge granične vrednosti TIBC koja bi potencijalno imala veći značaj za kliničku upotrebu, takođe verujemo da bi AUC vrednost posedovala bolje performanse ukoliko bi imali uravnoteženost klasa, jer je klasi 1 pripadalo samo 18 spektara. Obe vrednosti korelacionog koeficijenta su bile oko 0.92, što predstavlja jaku povezanost (Y. H. Chan 2003). Tom prilikom smo došli do saznanja da je dati algoritam sa tačnosti respektivno 0.92 i 0.93 za LM i Bayesian bio u mogućnosti da na osnovu NIR spektra dijalizata predvidi vrednost TIBC-a kod pacijenata na hemodijalizi. RF klasifikator je pokazao malo bolje rezultate od korelacionih algoritama LM i Bayesian. Dati rezultati su još značajniji kada znamo da je u obuci regresora učestvovalo samo 135 spektara.

6.2.8 Diskusija rezultata korelacije i regresije trombocita

Kao najbolji klasifikator pokazao se RF, kao i za većinu parametara, on je po svojim performansama bio bolji od ostalih pet klasifikatora prilikom klasifikacije vrednosti trombocita, RF je posedovao najvišu vrednost od 0.95. Ovom prilikom klasu 0 ($0-150 \times 10^9$) posedovalo je 18 spektara dok je klasu 1 ($150-400 \times 10^9$) posedovalo 261 spektara. Neuravnoteženost klasa je više nego očigledna, samim tim i velika verovatnoća da će klasifikator biti pristrasan prema klasi 1, jer ona poseduje više spekara. Srednja vrednost trombocita bila je 195×10^9 , maksimalna vrednost je bila 329×10^9 , dok je minimalna 108×10^9 . Na osnovu AUC vrednosti od 0.95 pretpostavili smo da bi dati klasifikator posedovao iste AUC vrednosti i prilikom klasifikacije druge granične vrednosti trombocita koja bi potencijalno imala veći značaj za kliničku upotrebu, takođe verujemo da bi AUC vrednost posedovala bolje vrednosti ukoliko bi imali uravnoteženost klasa, jer je klasi 0 pripadalo samo 18 spektara. Obe vrednosti korelacionog koeficijenta su bile više od 0.90, što predstavlja jaku povezanost (Y. H. Chan 2003). Tom prilikom smo došli do saznanja da je dati algoritam sa R respektivno 0.92 i 0.96 za LM i Bayesian bio u mogućnosti da na osnovu NIR spektra dijalizata predvidi vrednost trombocita kod pacijenata na hemodijalizi. Bayesian algoritam je pokazao bolju sposobnost predikcije od LM algoritma. Dati rezultati su još značajniji kada znamo da je u obuci regresora učestvovalo samo 135 spektara.

6.3 Inflamacija - diskusija dobijenih rezultata

6.3.1 Diskusija rezultata korelacije i regresije CRP-a

U toku istraživanja predikcija CRP vrednosti u krvi pacijenata je takođe izvršena, CRP parametar je pokazatelj stanja inflamacije, koje može uticati na dostupnost gvožđa i samim tim na krvnu sliku bolesnika. Algoritmi mašinskog učenja bili su obučavani uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata, na talasnim dužinama od 700-1700 nm, dok je klasifikacija CRP vrednosti izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost pružio je Random Forest sa AUC-om od 92%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.94, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.98. Ukoliko posmatramo klasifikaciju CRP-a, kao najbolji klasifikator pokazao se RF, on je po svojim performansama bio bolji od ostalih pet klasifikatora prilikom klasifikacije vrednosti CRP-a. Klasu 0 (vrednosti CRP-a ispod 6 mg/l) posedovao je 81 spektar dok je klasu 1 (vrednosti CRP-a iznad 6 mg/l) posedovalo 36 spektara. Primećujemo po broju spektara da nemamo neravnoteženost klasa. Srednja vrednost CRP-a bila je 5.53 mg/l, maksimalna vrednost je bila 24 mg/l, dok je minimalna vrednost iznosila 0.5 mg/l, ovom prilikom je očigledna pristrasnost ka 0 klasi, jer je srednja vrednost bila 5.53 mg/l. Prilikom treninga algoritma nije primećena pristrasnost ka klasi 0. Na osnovu AUC vrednosti od 0.92 pretpostavili smo da bi dati klasifikator posedovao iste AUC vrednosti i prilikom klasifikacije druge granične vrednosti CRP-a koja bi potencijalno imala veći značaj za kliničku upotrebu. Obe vrednosti korelacionog koeficijenta su bile više od 0.90, što predstavlja jaku povezanost (Y. H. Chan 2003). Tom prilikom smo došli do saznanja da je dati algoritam sa korelacijom respektivno 0.94 i 0.98 za LM i Bayesian bio u mogućnosti da na osnovu NIR spektra dijalizata predvidi vrednost CRP-a kod pacijenata na hemodijalizi. Bayesian algoritam je pokazao bolju sposobnost predikcije od LM algoritma, i to sa predikcijom koja je približna jedinici. Dati rezultati su još značajniji kada znamo da je u obuci regresora učestvovalo samo 117 spektara.

6.4 Albumin-diskusija dobijenih rezultata

6.4.1 Diskusija rezultata korelacije i regresije albumina

Prilikom istraživanja izvršena je i predikcija vrednosti albumina u krvi pacijenata koji su se nalazili na tretmanu hemodijalize. Algoritmi mašinskog učenja obučavani su uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata, na talasnim dužinama od 700-1700 nm, dok je klasifikacija vrednosti albumina izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost pružio je KNN algoritam sa AUC vrednošću od 81%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.83, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.95. Ukoliko posmatramo klasifikaciju albumina vrednost 0 dodeljena je vrednosti u krvi koja se kretala u opsegu 0-33 g/l što predstavlja nižu vrednost od normalne dok je opseg vrednosti 33-55 g/l albumina u krvi pacijenta klasifikovana kao optimalna i klasifikatoru je dodeljena vrednost 1. Klasu 0 posedovalo je 136 spektara dok je klasu 1 posedovalo 170 spektara, iz ovih informacija možemo uvideti da ne posedujemo neuravnoteženost klasa. Maksimalna zabeležena vrednost albumina kod pacijenata na hemodijalizi, iznosila je 40 g/l dok je minimalna vrednost iznosila 25 g/l, srednja vrednost albumina bila je 34 g/l, date informacije su korisne jer iz njih možemo pretpostaviti da li posedujemo uravnoteženost. Vrednost albumina, najzastupljenijeg proteina krvne plazme, kod pacijenata na hemodijalizi mora se konstantno pratiti usled hronične anemije kojoj su pacijenti na hemodijalizi izloženi. Međutim, iako je klasifikator posedovao sve uslove da ima visoku AUC vrednost, data vrednost klasifikatora je iznosila 0.81. Dati rezultat nije loš, ali je posledica niske tačnosti koja iznosi 0.75, i preciznosti koja iznosi 0.77. Takođe se može primetiti da sa dodavanjem novih uzoraka, algoritam nema poboljšanja na krivi učenja. Korelacioni koeficijent LM algoritma

iznosio je 0.83, što je bilo očekivano ukoliko uzmemo u obzir AUC vrednost klasifikatora, ali pravo iznenađenje bio je Bayesian algoritam koji je imao korelacioni koeficijent od 0.95, datu vrednost možemo prepisati dodatnom vremenu treninga mreže koju dati algoritam zahteva prilikom obučavanja, kao i broj spektara koji iznosi 297.

6.5 Azotemija - diskusija dobijenih rezultata

Eksperimentalni rezultati u ovoj studiji ukazuju na vrlo dobru korelaciju između spektra NIR-apsorpcije potrošene dijalizatske tečnosti i uklonjenih molekula uree, kreatinina i mokraćne kiseline u krvi. Srednja vrednost korelacije za te rastvorene supstance je visoka ($R_{med} > 0,95$), kada se izračuna za svih 35 pojedinačnih pacijenata i čitav opseg spektra od 700 do 1700 nm.

Shaw i sar. dokazali su da je vrednost apsorpcije na tri talasne dužine u NIR regionu dovoljna da se dobije dobro predviđanje koncentracije uree (Shaw et al. 1996).

Hall i Pollard su razvili kalibracione modele uree u humanom serumu koristeći NIR spektralni region (J. W. Hall and Pollard 1992). U njihovoj studiji, optimalni spektralni region za kalibraciju uree bila je kombinacija regiona od $7553-5555 \text{ cm}^{-1}$ (1323-1800 nm).

Talasna dužina kreatinina koja je korišćena za validaciju modela mašinskog učenja iznosila je između 700 i 1700 nm (Pezzaniti et al. 2001). Iako je spektralni potpis kreatinina mali u talasnim dužinama ispod 1800 nm, predstavljeni rezultati su dovoljno tačni za precizno predviđanje.

6.5.1 Diskusija rezultata korelacije i regresije kreatinina

Jedan od najvažnijih parametara koji se koristi za evaluaciju azotemije je vrednost kreatinina u krvi pacijenata na hemodijalizi. Razlog zbog kojeg nije izvršena klasifikacija je taj što, nijedan pacijent nije imao vrednost kreatinina u fiziološkom opsegu (40-88 $\mu\text{mol/l}$), čak ni nakon hemodijalize. Najveća vrednost kreatinina iznosila je 1248 $\mu\text{mol/l}$, što je skoro dvadeset puta više od srednje normalne vrednosti.

Tom prilikom nismo mogli napraviti dve klase, kao normalnu i povišenu vrednost kreatinina, jer je kao što smo rekli vrednost kreatinina u krvi pacijenta tokom 15 minuta hemodijalize bila je skoro dvadeset puta viša od normalne. Kako nismo mogli izvršiti klasifikaciju izvršena je samo regresija kreatinina. U matricu podataka unete su sve vrednosti koncentracije kreatinina tokom 15 minuta hemodijalize kada je pacijentina uzeta krv, i otpadni dijalizat. NIR spektar otpadnog dijalizata povezan je sa vrednosti kreatinina u krvi. Ogromna prednost bio je veliki broj spektara koji je autoru dat na raspolaganju, jer se vrednost kreatinina određuje za svakog pacijenta. Algoritam LM pružio je korelacioni koeficijent od 0.97, ali što je bitnije bila je uravnoteženost svih korelacionih koeficijenata. R treninga posedovao je vrednost 0.99, R validacije je posedovao vrednost 0.91 dok je R testa posedovao vrednost 0.94, što su približne vrednosti za sva tri R.

Eksperimenti u UV delu između 200-400 nm omogućili su prepoznavanje dominantnih uremičkih kao što je kreatinin (Lauri et al. 2010). Dokazana je visoka korelacija između UV apsorpcije na talasnim dužinama od 280-320 nm i koncentracije nekih rastvorenih supstanci u istrošenom dijalizatu kao što su urea, kreatinin i mokraćna kiselina (Fridolin et al. 2002). U ovom opsegu talasnih dužina postoji relativno jak linearni odnos između UV apsorpcije i koncentracija uree, kreatinina i mokraćne kiseline. Date studije određuju koncentraciju kreatinina u otpadnom dijalizatu, ostaje

pitanje koliko je značajno posedovati informaciju o koncentraciji kreatinina u otpadnom dijalizatu, i kako to saznanje primeniti za izračunavanje koncentracije kreatinina u krvi pacijenta.

6.5.2 Diskusija rezultata korelacije i regresije uree

Nakon rezultata koji je ostvaren prilikom regresije kreatinina, pristupljeno je istraživanju klasifikacije i regresije pionira uremijskih toksina-uree.

Prilikom obučavanja klasifikatora, klasa 0 dodeljena je vrednosti uree u krvi nižoj od 8.7 umol/l, dok je vrednosti uree koja je bila iznad 8.7 umol/l, odnosno iznad normalnog opsega vrednosti dodeljena klasa 1. Najmanja vrednost uree bila je 5.7 mmol/l, dok je maksimalna vrednost uree iznosila 40.9 mmol/l, a srednja vrednost 25 mmol/l. Nivo uree klase 0 posedovala su 314 spektara, dok su klasu 1 posedovala 324 spektra. Iz svih navedenih parametara pretpostavljamo da nećemo imati neuravnoteženost klasa, ali međutim može se primetiti da je srednja vrednost, bliska klasi 1. Na osnovu tačnosti 0.7, nije očekivana visoka vrednost AUC parametra. Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.81. Razlog tome je što je nakon 200 uzorka kriva učenja doživela pad, i dati algoritam nije imao više koristi od novih spektara. To se može objasniti na osnovu promenljivih koje postoje u sistemu, studiju su činili pacijenti sa različitim stadijumom bolesti, koji su bili na različitim dijalizatorima. Iako je ovaj rezultat bio obeshrabrujući, rezultat veštačkih neuronskih mreža koji se ogleda kroz korelacioni koeficijent dao je ohrabrujući pomak. LM algoritam je sa korelacionim koeficijentom od 0.9 uspeo da previdi vrednost uree u krvi pacijenta na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata.

Nekoliko metoda je predloženo i primenjeno u hemodijaliznim mašinama koje su namenjene za nadzor uree (B Canaud, Bosc, Leray, et al. 1998), dati uređaji za svoj rad zahtevaju korišćenje ureaze, što predstavlja dodatni trošak. Merenje uree u otpadnom dijalizatu pruža metod za merenje opadanja uree u dijalizatu, ali ne u krvi pacijenta.

NIR skeniranja uree izvršena su u oblasti 0,80 - 1,16 mikrometra (Eddy et al. 2001), 1,468 mikrona (R. Kupcinskis et al. 1998), 2,0 - 2,5 mikrometra (Cho et al. 2008; Eddy et al. 2001; Olesberg et al. 2004) i srednji IR opseg - region 6,45 - 10,0 mikrometra (Jensen et al. 2004). U dosadašnjem istraživanju dve vrste spektrometara korišćene su za određivanje koncentracije uree pomoću NIRS-a u istrošenom dijalizatu. Prvi spektrometar je FTIR koji se bazira na furijeovoj transformaciji (Eddy et al. 2001; Eddy et al. 2003; Jensen et al. 2004; Olesberg et al. 2004) dok je drugi AOFT (eng. acousto optical tunable filter) spektrometar (Cho et al. 2008), oba spektrometra su izuzetno velika, FTIR posebno zbog ogledala koje poseduje, dati senzori se ne mogu implementirati u kliničkoj praksi, takođe dati istraživači su merili koncentraciju uree isključivo u otpadnom dijalizatu.

6.5.3 Diskusija rezultata korelacije i regresije mokraćne kiseline

Uz parametre kao što su kreatinin i urea, prilikom detektovanja uremije pristupljeno je i detektovanju mokraćne kiseline. Maksimalna vrednost mokraćne kiseline tokom istraživanja iznosila je 0.49 mmol/l. Algoritmi mašinskog učenja obučavani su uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata dok je klasifikacija izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost pružio je Random Forest sa AUC-om od 89%.

Vrednost 0 dodeljena je vrednosti mokraćne kiseline koja je bila niža od 0.39 mmol/l u krvi, dok je koncentracija mokraćne kiseline iznad 0.39 mmol/l smatrana povišenom koncentracijom, i klasifikatoru je tom prilikom dodeljena vrednost 1. Najmanja vrednost mokraćne kiseline bila je 0.05 mmol/l, dok je maksimalna vrednost mokraćne kiseline iznosila 0.49 mmol/l, srednja vrednost je iznosila 0.33 mmol/l, iz datih rezultata vidimo da je srednja vrednost bliska maksimalnoj vrednosti,

što je očekivano jer je u istraživanju učestvovao 15 minut hemodijalize kada je očekivana visoka vrednost mokraćne kiseline. Ali ova vrednost može ukazati na neuravnoteženost klasa, jer je klasifikator verovatno pristrasan ka klasi 1. Klasu 0 posedovalo je 270 spektara, dok je klasu 1 posedovalo 45 spektara. Ali posle ovog saznanja očigledno je da je postoji verovatnoća da klasifikator bude pristrasan ka klasi 0, na osnovu F mere 0.92 saznajemo da to nije skučaj. Kao najuspešniji klasifikator prilikom istraživanja pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.89. Data AUC vrednost pruža informaciju da je klasifikator sa visokom tačnosti i AUC vrednosti sposoban da razdvoji pacijente sa visokom i normalnom vrednosti mokraćne kiseline u krvi. Regresija je izvršena pomoću LM i Bayesian algoritma, LM algoritam pružio je vrednost korelacionog koeficijenta od 0.91, dok je Bayesian algoritam i ove prilike posedovao višu vrednost korelacionog koeficijenta od 0.93. Ono što je posebno značajno kod oba algoritma je da su posedovali slične vrednosti tokom treninga i testa samog algoritma. Date vrednosti klasifikacije i regresije, omogućivale bi kliničarima da u svakom trenutku imaju informaciju o nivou mokraćne kiseline kod pacijenata na hemodijalizi.

U studijama je predstavljena dobra korelacija između UV apsorpcije u istrošenom dijalizatu i koncentracije nekoliko rastvorenih supstanci u otpadnom dijalizatu, što ukazuje na to da se tehnika može koristiti za procenu uklanjanja zadržanih supstanci (Fridolin et al. 2002). Činjenica da je UA rastvorena supstanca koja apsorbuje UV (Jerotskaja et al. 2007) učinila je tu studiju još zanimljivijom, za razliku od uree koja nije optički aktivna u UV delu. Tokom ovih istraživanja vršeno je istraživanje mokraćne kiseline u otpadnom dijalizatu ali ne i njegova korelacija sa koncentracijom mokraćne kiseline u krvi pacijenta.

6.6 Elektroliti diskusija dobijenih rezultata

6.6.1 Diskusija rezultata korelacije i regresije natrijuma

Prekomerno opterećenje natrijumom, dovodi do hipertenzije i hipertrofije leve komore, što su glavni faktori koji doprinose kardiovaskularnoj smrtnosti kod pacijenata sa završnom fazom slabosti bubrega. Predloženo je nekoliko strategija za poboljšanje ovih faktora rizika, uključujući ograničenje natrijuma u ishrani, pažljiva regulacija suve težine, duža ili češća hemodijaliza, i individualizovana koncentracija natrijuma koja će se nalaziti u dijalizatu (Charra et al. 2004; Ságová et al. 2019).

Koncentracije natrijuma u plazmi pre dijalize variraju, što odražava genetsku raznolikost, razliku u načinu života, ishrani i komorbidnim stanjima pacijenta (Charra et al. 2004). Uprkos ovim individualnim razlikama, većina dijaliznih centara ima uobičajene standardne prakse, lečeći većinu HD pacijenata sa fiksnom koncentracijom natrijuma u dijalizatu (npr. 138 mmol / L) (Basile et al. 2016; Ságová et al. 2019).

Negativan gradijent natrijuma u plazmi može smanjiti žeđ kod pacijenta i dovesti do interdijaliznog povećanja telesne težine, ali je obično povezan sa kardiovaskularnom nestabilnošću i intolerancijom na dijalizu zbog hipovolemije (Charra et al. 2004). Sa druge strane, pozitivan gradijent može pomoći u očuvanju intradijalitičke kardiovaskularne stabilnosti, ali opterećenje natrijumom što može dovesti do žeđi, a posledično i do velikog unosa interdijalitičke tečnosti i povećanog interdijalitičnog povećanja telesne težine (Basile et al. 2016; Ságová et al. 2019).

Poravnavanje koncentracije natrijuma u dijalizatu sa individualnom koncentracijom natrijuma u plazmi pacijenta pre dijalize deluje privlačno, jer se time izbegava nepotrebno intradijalizno opterećenje natrijumom, istovremeno smanjujući rizik od intradijaliznih simptoma povezanih sa difuznim natrijumom (Basile et al. 2016).

U disertaciji smo želeli da na indirektan način predvidimo koncentraciju Na u krvi, tom prilikom obučavan je klasifikator i vrednost natrijuma ispod 136 mmol/l dodeljena je vrednost 0 dok je vrednosti iznad 136 mmol/l dodeljena 1, Random Forest klasifikator je sa AUC vrednosti od 0.90 uspeo da razvrsta spektre otadnog dijalizata na one kod kojih pacijenti imaju više ili manje od 136 mmol/l natrijuma u krvi. Osim klasifikacije izvršena je i regresija. Korišćeni algoritam za treniranje mreže bio je Levenberg-Marquardt, veštačka neuronska mreža uspela je sa korelacionim koeficijentom od 0.92 da predvidi vrednost natrijuma u krvi na osnovu NIR spektra otpadne dijalizne tečnosti. Data tačnost predviđanja pruža teorisku osnovu i dokaz, da bi NIR senzori pružili odgovarajuće rezultate predviđanja koncentracije natrijuma u krvi pacijenta koji se nalaze na hemodijalizi.

Englich i sar. (Englich et al. 2011) su koristili senzor za natrijum, uspešno su odredili koncentraciju natrijuma, ali eksperimentalna postavka je složena i još uvek nepraktična za klinički tretman (Sharma et al. 2016). Na osnovu savremene tehnologije koja se oslanja na izuzetno precizne merače provodljivosti, fluks natrijuma se može precizno proceniti upoređivanjem koncentracije natrijuma u svežem ulaznom dijalizatu i otpadnom dijalizatu. Moret i saradnici su u studiji pokazali da je promena jonske mase izmerena praćenjem promena u provodljivosti, koja omogućava kvantifikaciju prenosa mase natrijuma (Moret et al. 2002). Međutim značajne razlike u uklanjanju natrijuma mogu se uočiti među pojedincima koji se nalaze na hemodijalizi. Dati pristup je neadekvatan jer zahteva određene module koji se dodaju hemodijaliznoj mašini, zatim, određuje se koncentracija natrijuma u otpadnom dijalizatu a ne u krvi pacijenata na hemodijalizi.

6.6.2 Diskusija rezultata korelacije i regresije kalijuma

Za razliku od bubrega koji kontinuirano funkcionišu i podešavaju elektrolite, podešavanje protokola hemodijalize i dijalizata zavisi od svakog dijaliznog centra. Koncentracije elektrolita u krvi mogu se proceniti testovima krvi; međutim, to je skupo, i nepraktično ako je potrebno za svaku od višestrukih nedeljnih sesija dijalize. Shodno tome, nivoi elektrolita, uključujući kalijum, procenjuju se retko u odnosu na varijabilnost ovog elektrolita i mogu doprineti neravnoteži elektrolita u krvi (S. Lee et al. 2017). Vodeći uzrok smrtnosti kod pacijenata na hemodijalizi je iznenadna smrt usled srčanog zastoja, koja čini 45% smrtnih slučajeva (Karaboyas et al. 2017). Budući da je kalijum primarni jon koji reguliše repolarizaciju srca, pretpostavlja se da neravnoteža kalijuma pokreće aritmije i doprinosi naglom srčanom zastoju kod pacijenata na hemodijalizi (Makar et al. 2017). Stoga je nadgledanje nivoa kalijuma kod pacijenata na hemodijalizi od ključnog značaja za bezbednost i stabilnost bolesnika (Smith et al. 2019).

Rezultati obično zahtevaju par sati ili duže pre nego što budu primljeni. U novije vreme su u istraživačkim laboratorijama istražene tehnike zasnovane na molekularnoj fluorescenciji za merenje kalijuma u rastvoru (Takenaka et al. 2011). Testovi zasnovani na molekularnoj fluorescenciji imaju potencijal veće specifičnosti i osetljivosti od popularnijih elektrohemijskih (potencimetrijskih) i metoda električne impedanse (Sharma et al. 2016; Smith et al. 2019).

Merenje natrijuma, kalijuma i kalcijuma, vrše elementi za selektivno prepoznavanje jona, jonofori koji su povezani sa fluorescentnim bojama koje se nalaze na elektrodama i nazivaju se fluorjonoforima. Povećane koncentracije jona u sistemu, dovode do povećanih količina jona vezanih za jonofor što povećava intenzitet fluorescencije. U ovom sistemu, nema potrebe za referentnom elektrodom, ali neke jonske elektrode pokazuju osetljivost na promenu pH vrednosti koja se mora nadoknaditi dodatnim merenjem pH. Dizajn ovih elektroda je zasnovan na foto-indukovanom prenosu elektrona (PET) (Tusa et al. 2005).

Kalijum se obično meri pomoću jonsko selektivne elektrode (ISE), koja pretvara aktivnost (ili efektivnu koncentraciju) jona rastvorenog u rastvoru u električni potencijal meren voltmetrom. Za merenje kalijuma mogu se koristiti i plazma i serum. Trombociti oslobađaju kalijum tokom procesa zgrušavanja, što rezultira višim ($0,36 \pm 0,18$ mmol / L) koncentracijama kalijuma u serumu u poređenju sa plazmom. Sumnja se na pseudohiperkalemiju kada je laboratorijska vrednost izmerenog kalijuma visoka, ali pacijent ne pokazuje znake hiperkalemije kao što je abnormalni elektrokardiogram. Izvor kalijuma su obično ćelije, ali mogu biti i zagađivači. Pošto je 98% telesnog kalijuma unutarćelijski, malo oslobađanje kalijuma može značajno uticati na koncentraciju izmerenog (vanćelijskog) kalijuma. Odnos između unutarćelijskog i vanćelijskog kalijuma je približno 40:1, a promena u odnosu od samo 2,5% povećaće koncentraciju kalijuma za 0,1 mEk/L. Sastojci krvi (crvene krvne ćelije, bele krvne ćelije, trombociti), skeletni mišići oslobađaju unutarćelijski kalijum usled bolesti. Najčešći uzrok ćelijskog oslobađanja je liza ćelija, koja može uključivati eritrocite (hemoliza) (Asirvatham et al. 2013).

Međutim, mogu se javiti opasne po život komplikacije, jer se protokoli hemodijalize retko prilagođavaju, za razliku od bubrega koji kontinuirano filtriraju krv. Retki testovi krvi, u proseku jednom mesečno, koriste se za prilagođavanje protokola hemodijalize, a kao rezultat toga, pacijenti mogu doživeti elektrolitsku neravnotežu, što može doprineti prevremenoj smrti pacijenta zbog komplikacija lečenja, poput iznenadne srčane smrti. S obzirom da hemodijaliza može dovesti do gubitka krvi, vađenje dodatne krvi za testove za procenu funkcije bubrega pacijenta i markera krvi je ograničeno.

Međutim, uzimanje uzoraka otpadnog dijalizata može smanjiti ne samo količinu izvađene krvi i izbeći nepotrebnu venepunkciju, već i smanjiti troškove ograničavanjem medicinskih komplikacija

hemodijalize i pružiti sveobuhvatniju procenu zdravlja pacijenta. Tokom istraživanja želeli smo da na indirektan način izvršimo predikciju koncentracije kalijuma u krvi pacijenta na hemodijalizi, tom prilikom izvršena je metoda klasifikacije i regresije datih uzoraka. Vrednost između 3.8-5.5 mmol/l smatrana je normalnom koncentracijom kalijuma, i tom prilikom klasifikatoru je dodeljena vrednost 0, dok je vrednost viša od 5.5 mmol/l smatrana povišenom vrednošću kalijuma u krvi, i klasifikatoru je dodeljena klasa 1. Random Forest klasifikator sa tačnošću od 0.91 uspeo je da klasifikuje spektre otpadnog dijalizata u zavisnosti od određene koncentracije kalijuma u krvi.

Najmanja vrednost K u krvi pacijenata bila je 3.8 mmol/l, maksimalna vrednost K u krvi pacijenata iznosila je 7.5 mmol/l, dok je srednja vrednost K u krvi izosila 5.66 mmol/l. Klasa 0 posedovala je 126 spektara, dok je klasu 1 posedovalo 189 spektara. Ovde možemo videti da ne postoji neuravnoteženost klasa.

Kao najuspešniji klasifikator pokazao se Random Forest sa AUC-om od 0.91. Dati rezultat ukazuje da je algoritam RF u mogućnosti da na osnovu spektra otpadnog dijalizata previđa da li je koncentracija kalijuma u krvi pacijenata viša ili manja od 5.5 mmol/l. Data vrednost AUC je još značajnija ukoliko na umu imamo činjenicu da je srednja vrednost kalijuma u krvi iznosila 5.66 što je izuzetno blisko granici klasifikatora. Regresor LM posedovao je korelacioni koeficijent od 0.85 data vrednost ukazuje na korelaciju između spektra otpadnog dijalizata i vrednosti natrijuma u krvi pacijenata na hemodijalizi. Dati rezultati pružaju teorisku mogućnost implementacije NIR senzora za monitoring kalijuma u krvi pacijenta.

6.6.3 Diskusija rezultata korelacije i regresije kalcijum

Odsustvo konsenzusa o tome koja bi bila idealna koncentracija kalcijuma tokom hemodijalize delimično se objašnjava kontinuiranom promenama terapijske prakse, ali i oskudnim dokazima koji su proistakli iz ovog problema. Nedostatak doslednih studija u ovoj oblasti delimično je posledica niza metodoloških ograničenja za procenu ravnoteže kalcijuma tokom hemodijalize. Pitanje, koja bi trebala biti idealna koncentracija kalcijuma tokom hemodijalize mučila je nefrologe od najranijih dana hemodijalize. Stalna neizvesnosti u vezi sa ovim pitanjem delimično je posledica promenljivog scenarija u terapijskom pristupu kontrole sekundarnog hiperparatiroidizma i problema koji su vezani za metabolizma minerala. U stvari, na samom početku primene hemodijalize u praksi korišćena je koncentracija kalcijuma bliska fiziološkoj koncentraciji jonizovanog kalcijuma u krvi (1,25 mmol / L). U to vreme nije bio dostupan nijedan efikasan lek za kontrolu hiperparatiroidizma i shodno tome su gotovo uvek primećene hipokalcemija i hiperparatiroidizma. Da bi se prevazišli ovi problemi, u narednim godinama je preporučena koncentracija kalcijuma u dijaliznoj tečnosti od 1,75 mmol / L, koja se dugo koristila. Ali ova doza dovela je do opterećenja kalcijumom, supresije paratiroidnog hormona sa posledičnim povećanjem vaskularnih kalcifikacija. Početna svest o mogućem neprihvatljivom pozitivnom bilansu kalcijuma naterala je nefrologe da ponovo smanje sadržaj kalcijuma na 1,50 mmol / L, što je danas najčešće korišćena koncentracija. Smernice K/DOQI, uređene 2017. godine, preporučivale su povratak na još nižu koncentraciju (1,25 mmol / L)(Ketteler et al. 2017).

Pacijenti koji se podvrgavaju hemodijalizi često razvijaju kalcifikacije arterijskih krvnih sudova koja je snažno povezana sa lošim kardiovaskularnim ishodima (Cozzolino et al. 2005). I dalje postoje visoke incidence hiper i hipokalcemije, visokog i niskog nivoa paratiroidnog hormona i poremećaja kostiju sa adinamičnom bolešću kostiju i sekundarnim hiperparatiroidizmom. Odavno je prepoznato da se telesno preopterećenje kalcijumom može dogoditi u odsustvu povišenog serumskog kalcijuma (Goodman et al. 2004), što dalje naglašava potrebu za kvantifikovanjem kalcijuma kod ovih pacijenata, što zauzvrat zahteva pouzdane procene neto apsorpcije kalcijuma (ili gubitka) između dijalize i neto uklanjanja (ili akumulacije) kalcijuma tokom dijalize.

Usled svih pomenutih komplikacija, pristupili smo neinvazivnoj detekciji kalcijuma u krvi pacijenta tokom hemodijalize, pristup se zasnivao na matematičkoj predikciji koncentracije kalcijuma u krvi pacijenta uz pomoć mašinskog učenja i NIR spektra otpadnog dijalizata. Tom prilikom upotrebili smo dva pristupa, metodu klasifikacije i regresije, prilikom klasifikacije vredost klasifikatora 0 imali su pacijenti kojima je vrednost kalcijuma bila ispod 2.2 mmol/l, dok su vrednost klasifikatora 1 imali pacijenti sa višom koncentracijom kalcijuma od 2.2 mmol/l, Nivo Ca koji je bio niži od 2.2 mmol/l (klasa 0) posedovalo je 198 spektara dok je vrednost Ca u opsegu koncentracija 2.2-2.7 mmol/l (klasa 1) posedovalo je 126 spektara. Iz navedenih vrednosti, pretpostavili smo da ne postoji neuravnoteženost klasa, jer je broj primera koji pripadaju klasi 0 i 1 uravnotežen. Ovom prilikom uspostavili smo da je najbolju vrednost klasifikacije imao algoritam KNN sa AUC vrednosti od 0.79, dok je klasifikator Radnom Forest imao slične vrednosti takođe. Posle klasifikacije izvršena je i metoda regresije, korelacioni koeficijent je imao vrednost od 0.79. Data tačnost predikcije kalcijuma u krvi pacijenata na hemodijalizi nije visoka ali je dovoljno pouzdana da se može izvršiti predikcija rezultata, i sa određenom pouzadnosti prevideti koncentracija kalcijuma na hemodijalizi.

6.6.4 Diskusija rezultata korelacije i regresije magnezijuma

Na osnovu opservacionih studija kod pacijenata na hemodijalizi, sugerisano je da su niski nivoi magnezijuma u serumu povezani sa kardiovaskularnim morbiditetom (npr. kalcifikacija mitralnog prstena, kalcifikacija perifernih arterija (E Ishimura et al. 2007). U istraživanju koje je održano kod portugalskih i japanskih pacijenata, primećene su veće stope mortaliteta kod pacijenata na hemodijalizi kod kojih se održavala niska vrednost nivoa magnezijuma u serumu (Matias et al. 2014; Sakaguchi et al. 2014).

Studije koje su sprovedene u opštoj populaciji ukazale su na potencijalnu povezanost između niskog nivoa magnezijuma u serumu i ateroskleroze, hipertenzije, dijabetesa i hipertrofije leve komore, kao i mortaliteta od vaskularnih bolesti i prevremene smrti (L. Wu et al. 2019).

Nasuprot ovih tvrdnji, studija koju je izveo Ishimura sa saradnicima, prijavila je povećanu smrtnost od svih uzroka, ali ne i smrtnost od vaskularnih bolesti, koja je bila povezana sa nižim nivoom magnezijuma u serumu (Eiji Ishimura et al. 2007), niži nivo magnezijuma u serumu takođe je bio povezan sa nižim nivoima fosfora, kalcijuma i albumina u serumu, što može da ukazuje na neuhranjenost.

Akutno povećanje nivoa vanćelijskog magnezijuma imitira efekte povećanja vanćelijske koncentracije Ca. Međutim, magnezijum je 2,5 do 3 puta manje moćan od kalcijuma na molarnoj osnovi u sposobnosti da reguliše sekreciju PTH (Brown 2013). Dakle, supresivni efekat hipermagnezije na sekreciju PTH bio bi u potpunosti i brzo kompenzovan hipokalcemijom. Hipermagnezija je česta među pacijentima sa uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom i onima na dijalizi u odnosu na standardnu koncentraciju magnezijuma od 1,2 mg / dL (Van Laecke 2019). Povećanje koncentracije magnezijuma u dijalizatu tokom 2 meseca rezultiralo je smanjenjem nivoa kalcijuma, fosfora i PTH u serumu, dok je smanjenje magnezijuma u dijalizatu povezano sa povećanjem nivoa PTH u serumu (Shigematsu et al. 2018).

Usled svih pomenutih komplikacija, pristupili smo neinvazivnoj detekciji magnezijuma u krvi pacijenta tokom hemodijalize, pristup se zasnivao na matematičkoj predikciji koncentracije magnezijuma u krvi pacijenta uz pomoć mašinskog učenja i NIR spektra otpadnog dijalizata. Tom prilikom upotreбили smo dva pristupa, metodu klasifikacije i regresije, prilikom klasifikacije vrednost klasifikatora 0 imali su pacijenti kojima je vrednost magnezijuma bila ispod 1.1 mmol/l, dok su vrednost klasifikatora 1 imali pacijenti sa višom koncentracijom magnezijuma od 1.1 mmol/l, ovom prilikom uspostavili smo da je najbolju vrednost klasifikacije imao algoritam Random Forest sa AUC vrednosti od 0.9. Posle klasifikacije izvršena je i metoda regresije, korelacioni koeficijent je imao vrednost od 0.88. Data tačnost predikcije magnezijuma u krvi pacijenata na hemodijalizi nije visoka ali je dovoljno pouzdana da se može izvršiti predikcija rezultata, i sa određenom pouzadnošću prevideti koncentracija magnezijuma na hemodijalizi.

Tradicionalni i novi faktori rizika ne objašnjavaju na odgovarajući način visoku prevalenciju kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa završnom fazom bubrežne bolesti. Jedna od najvažnijih strukturnih komponenti ateroskleroze kod ovih pacijenata je vaskularna kalcifikacija. Vaskularna kalcifikacija kod hemodijaliziranih pacijenata je dinamičan proces koji poseduje mnogobrojne uzroke (Muta et al. 2021).

Kao što je ranije pomenuto, uloga abnormalnog metabolizma fosfata i kalcijuma u razvoju kalcifikacije arterija je već dobro utvrđena (Speer et al. 2004). Ali, trenutno je sve više dokaza da magnezijum igra značajnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti. Dalje, postoje podaci koji pokazuju da su visoki nivoi magnezijuma u serumu manje povezani sa kalcifikacijom arterija kod

pacijenata na hemodijalizi. Magnezijum je poznati inhibitor kalcifikacija mekih tkiva, proces koji je verovatno povezan i sa vaskularnim kalcifikacijama.

Sekundarni hiperparatireoidizam je čest nalaz kod dijaliznih pacijenata (Damasiewicz et al. 2018). Već smo pomenulu da su, kalcijum, kalcitriol i fosfor uključeni u patogenezu bubrežnog hiperparatireoidizma. Kalcitriol inhibira transkripciju PTH gena nakon specifičnog vezivanja za receptor vitamina D (Jacquillet et al. 2019).

6.6.5 Diskusija rezultata korelacije i regresije bikarbonata

U toku istraživanja izvršena je i predikcija nivoa bikarbonata, niži nivoi bikarbonata u serumu povezani su sa višim mortalitetom kod pacijenata sa umerenom i naprednom hroničnom bolesti bubrega, dok se serumski bikarbonat između 24 do 32 mmol/L pojavljuje povezan sa najvećim preživljavanjem, čak i nakon kontrolisanja efekta prehrambenog statusa i upala (Chang et al. 2017). Algoritmi mašinskog učenja obučavani su uz pomoć NIR spektra otpadnog dijalizata dok je klasifikacija izvršena na osnovu svih šest gore navedenih algoritama, tom prilikom najveću tačnost pružio je SVM sa AUC-om od 93%. Korelacioni koeficijent prilikom korišćenja algoritama Levenberg-Marquardt iznosio je 0.83, dok je Bayesian algoritam pružio korelacioni koeficijent od 0.91. Vrednost 0 data je klasifikatoru kada su pacijenti posedovali vrednost bikarbonata koja je bila manja od 24 mmol/l dok je vrednost 1 data klasifikatoru ukoliko se vrednost bikarbonata nalazila u opsegu koncentracija od 24 do 32 mmol/l. Najmanja vrednost bikarbonata u krvi pacijenata u toku studije iznosila je 13 mmol/l, maksimalna vrednost bikarbonata u krvi pacijenata iznosila je 26 mmol/l, dok je srednja vrednost bikarbonata u krvi iznosila 20 mmol/l. Nivo bikarbonata kome je prepisana klasa 0 posedovalo je 270 spektara dok je vrednost bikarbonata klase 1 posedovalo 18 spektara. Iz navedenih vrednosti, pretpostavljamo da postoji neuravnoteženost klasa, jer broj primera koji pripadaju klasi 0 i 1 nije uravnotežen, i očigledno je da će klasifikator biti pristrasan prema klasi 0, ono što je bitno naglasiti je da F vrednost nije bila pristrasna ni prema jednoj klasi. Kao najuspešniji klasifikator pokazao se SVM sa AUC-om od 0.93. Prilično iznenađenje bila je korelaciona vrednost od 0.83, data vrednost je sigurno rezultat vremena treninga koje je veoma kratko, Bayesian algoritam posedovao je korelacioni koeficijent od 0.91, koji je bio sličan sa AUC vrednosti korelacije, pa se usled toga može reći da je Bayesian odgovarajući algoritam regresije.

Regresija je svakako pristup koji je primenljiviji u praksi za problem koji rešavamo, ali klasifikacija je alat, koji može pružiti dodatne informacije, ukoliko dođe do formiranja algoritma koji bi pratio sve gore pomenute parametre, kliničarima bi bio potreban alarm, koji bi bio indikator da je neki parametar van svog ravnotežnog stanja za date pacijente koji su na hemodijalizi. Od važnosti je i činjenica da je prilikom klasifikacije algoritam RF, pružio najvišu AUC vrednost za sve parametre, i za rešavanje ovog tipa problema pružio visoku AUC vrednost, čak i u slučaju kada su klase bile izuzetno neuravnotežene. Bitno je naglasiti da dati način predikcije parametara koji su činioci anemije predstavlja inovativan pristup, pored toga što je data metoda neinvazivna, ona se zasniva i na predikciji koncentracije elemenata u krvi pacijenta a ne u otpadnom dijalizatu, za koje je sama dijalizna membrana graničnik (Matović et al. 2021).

Merenja nivoa određenih analita u krvi rutinski se koriste kao pokazatelji hemostazne kontrole kod hemodijalizovanih pacijenata. Međutim, pojedinačna merenja vrednosti molekula i slučajnih vrednosti istih u krvi nisu uvek korisna da bi se pomoglo većem udelu pacijenata sa ESRD da postignu dugoročnu metaboličku kontrolu (Meyer et al. 2013). U ovom scenariju, kontinuirano nadgledanje molekula može imati značajne koristi od tradicionalnog ispitivanja u krvi pacijenta, i smanjenja rizika od razvoja dugoročnih komplikacija povezanih sa dijabetesom melitusom, anemijom i drugim komplikacijama (Poolsup et al. 2013). Da bi se postigla optimalna kontrola određenih molekula u visoko rizičnoj populaciji poput hemodijalizovanih pacijenata, od presudne je važnosti biti u mogućnosti da se pacijent odmah upozori kako bi se omogućilo vreme efikasnom terapijskom delovanju.

Zbog toga smo dizajnirali sadašnju studiju da istražimo uticaj dijalize na koncentraciju određenih molekula tokom hemodijalize. Postoje mnogobrojne studije koje su istraživale koncentracije određenih molekula u otpadnom dijalizatu kod pacijenata na hemodijalizi (Fridolin et al. 2003; Uhlin et al. 2006), ali ni jedna od ovih studija se nije bavila koncentracijom ovih molekula u krvi pacijenta, koja je jedina i bitna.

Pristup istraživanja u okviru doktorske disertacije predstavlja novinu na polju praćenja stanja pacijenata na hemodijalizi, koje do sada nije primenjeno na određenim parametrima, osim kreatinina, mokraćne kiseline i uree, koje su bile istraživane od strane Fridolina, u UV delu regiona koji je pokazao sličnu tačnost kao i ova studija. Metodi koji su korišćeni u savremenim studijama uglavnom se zasnivaju na enzimskim metodama, ili na optičkom monitoringu sekundarnog procesa koji je povezan sa koncentracijom datog analita. Pristup koji je ovde razvijen zasniva se na neinvazivnom monitoringu supstanci u otpadnom dijalizatu i njihove korelacije sa koncentracijom date supstance u krvi pacijenta.

Dobijeni rezultati pokazali su visoku tačnost, AUC vrednost i visoke vrednosti korelacionog koeficijenta pokazali su da se dati matematički model može implementirati i u praksi. Rad Fridolina i saradnika ukazuje na mogućnost implementacije sistema u mašinu za hemodijalizu (Fridolin et al. 2003; Lauri et al. 2020; Uhlin et al. 2003) i monitoringa stanja pacijenata u realnom vremenu. Tom prilikom nefrolozi bi imali tačna saznanja o koncentracijama datih ispitivanih analita u realnog vremenu, ukoliko bi se vršilo konstantno skeniranje otpadnog dijalizata (Matović et al. 2020, 2021). Rezultati koji su prilazani u vidu R i AUC vrednosti su prikazani u Tabeli 23.

Tabela 23. Rezultati klasifikacije i regresije

| | Klasifikator | AUC | LM | Bayesian |
|-------------------|--------------|------|------|----------|
| Hematoktit | RF | 0.94 | 0.91 | 0.94 |
| Hemoglobin | RF | 0.97 | 0.9 | 0.92 |
| Eritrociti | RF | 0.98 | 0.88 | 0.93 |
| FE | RF | 0.9 | 0.93 | 0.94 |
| MCV | RF | 0.88 | 0.87 | 0.92 |
| MCHC | RF | 0.81 | 0.9 | 0.92 |
| TIBC | RF | 0.95 | 0.92 | 0.96 |
| CRP | RF | 0.92 | 0.94 | 0.98 |
| Albumin | KNN | 0.81 | 0.83 | 0.95 |
| ALP | RF | 0.97 | 0.93 | 0.93 |
| ALT | RF | 0.89 | 0.95 | |
| Bikarbonati | SVM | 0.93 | 0.83 | 0.91 |
| Trombociti | RF | 0.95 | 0.86 | 0.97 |
| Kreatinin | RF | | 0.97 | 0.97 |
| Urea | RF | 0.81 | 0.9 | |
| Mokraćna kiselina | RF | 0.89 | 0.91 | 0.93 |
| NA | RF | 0.9 | 0.92 | 0.93 |
| K | RF | 0.91 | 0.95 | |
| Ca | KNN | 0.79 | 0.79 | |
| Mg | RF | 0.9 | 0.88 | |

Za klinička laboratorijska merenja, kvantitativne metode moraju biti tačne i precizne, jeftine, pouzdane, brze i lako automatizovane. Spektroskopija bliskog infracrvenog zračenja može da zadovolji ove kriterijume. Nisu joj potrebni reagensi, nije potrebna priprema uzorka, brza je i nedestruktivna metoda koja je pogodna za izučavanje složenih matrica.

7 Zaključak

Osnovna hipoteza od koje se pošlo u ovoj doktorskoj disertaciji je činjenica da su postojeće metode za praćenje adekvatnosti hemodijalize nedovoljno adekvatne, odnosno da se baziraju samo na praćenju uremije, vremenski su zahtevne, invazivne i zahtevaju uzimanje krvi od pacijenata koji već pate od anemije. Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije imala su za cilj procenu neinvazivne, optičke metode za detektovanje hiperglikemije, anemije i uremije na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata kod pacijenata na tretmanu hemodijalize, kojima bi se na neinvazivan način u realnom vremenu mogla predvideti koncentracija određenih supstanci u krvi. U datoj disertaciji dokazana je mogućnost da algoritam mašinskog učenja može da pruži informacije o nivou biološki relevantnih molekula u krvi pacijenta na osnovu NIR spektra matrice otpadnog dijalizata koji se skenira u opsegu talasnih dužina od 700-1700 nm. U toku istraživanja razvijen je odgovarajući algoritam koji aproksimira očekivani odgovor o nivou koncentracije određenih bioloških molekula u krvi pacijenta u toku hemodijalize. Razvijena je nova metoda za uzorkovanje otpadnog dijalizata sa mašine za hemodijalizu i određen je odgovarajući opseg talasnih dužina NIR spektra za detekciju biološki relevantnih molekula. Na osnovu prikupljenih spektara i njihovih karakterističnih parametara, pristupilo se razvoju softverskog rešenja za on-line praćenje koncentracije biološki relevantnih molekula u krvi pacijenata na osnovu NIR spektara otpadnog dijalizata radi dobijanja adekvatnih informacija o stanju pacijenta koji se nalazi na hemodijalizi. Dosadašnja istraživanja, koja su prethodila istraživanjima predstavljenim u ovoj disertaciji, podrazumevala su upotrebu enzima, ili UV deo spektra koji je neadekvatan za skeniranje bioloških molekula (Sobolewski and Domcke 2006).

Algoritam za on-line praćenje parametara dijalize je baziran na spektralnim karakteristikama otpadnog dijalizata i rezultatima analize krvi pacijenta, koji je kroz AUC krivu i korelacioni koeficijent pružio informacije o njegovoj visokoj efikasnosti. Analizom parametara krvi i spektralnih karakteristika otpadnog dijalizata, algoritam mašinskog učenja pružio je informaciju o trenutnom nivou glukoze u krvi pacijenata, nivou anemije, i informaciju o nivou azotnih materija kroz praćenje nivoa kreatinina, uree, mokraćne kiseline u krvi.

Saglasno uočenim problemima i postavljenim ciljevima istraživanja u studiji koja je obuhvatila 35 pacijenata na tretmanu hemodijalize i na osnovu 2259 spektara, ostvareni su obećavajući rezultati koji ukazuju na značaj ove metode kao pomoćne metode u medicinskoj dijagnostici. Od šest testiranih algoritama u kojima su korišćeni različiti modeli binarne klasifikacije (*Naive Bayes*, *Random Forest*, *Decision Tree*, *Support vector machine*, *KNN*, *Logistic Regression*) došlo se do saznanja da algoritam koji koristi model na bazi Random Forest-a obezbeđuje najvišu AUC vrednost koja je prikazana u Tabeli 23.

Za formiranje ANN mreže i njenu obuku korišćen je NFTOOL Matlab® programa. Kao ulaz u datu mrežu korišćen je NIR spektar otpadne dijalizne tečnosti, dok su se kao target vrednosti koristile vrednosti crvene krvne slike. Podaci obuke koriste se za prilagođavanje težine mreže radi minimiziranja vrednosti greške, generalizacija mreže vrši se korišćenjem podataka za validaciju. Obuka date mreže prestaje kada generalizacija mreže ne nastavi svoje poboljšavanje, na šta ukazuje porast srednje kvadratne greške uzoraka podataka za validaciju. Neuronska mreža koja je korišćena za uklapanje funkcije je dvoslojna mreža sa sigmoidnom funkcijom prenosa u skrivenom sloju i funkcijom linearnog prenosa u izlaznom sloju. Najbolji rezultati postignuti su pomoću tri skrivena neurona.

Izvršena je klasifikacija nivoa glukoze u krvi pacijenta koji se nalaze na tretmanu hemodijalize na osnovu NIR skena otpadnog dijalizata. Prema ROC krivoj i AUC kriterijumu najbolji model postignut je korišćenjem RF algoritma. Najbolji rezultati postignuti su primenom RF, SVM, i LR sa AUC vrednosti respektivno od 91%, 90%, 82%, KNN sa AUC od 80%, dok su Decision Tree i Naive Bayes posedovali lošije rezultate između 71% i 58% AUC vrednosti. Regresija između NIR-

apsorpcije potrošenog dijalizata i koncentracije glukoze u krvi pacijenta tokom sesije hemodijalize prikazana je kroz korelacioni koeficijent (talasne dužine od 900-1300 nm, R treninga = 0,96, R testa = 0,67, R svih = 0,93, broj spektra korišćenih za trening bio je $N = 297$). Dobra korelacija ovih podataka sa nivoima glukoze u krvi pacijenata potvrđena je analizom uzoraka krvi uzetih iz arterijskih linija (Matović et al. 2020).

Postignuti su veoma dobri rezultati klasifikacije posmatranjem svih pojedinačnih relevantnih parametara u slučaju razmatranja prisustva anemije (hematokrita, hemoglobina, eritrocita, gvožđa, MCV, MCHC) pri čemu je najbolje performanse pokazao model Random Forest sa AUC vrednostima u rasponu od 0.81 do 0.98. Takođe, visoke R vrednosti kod regresije (0.92-0.96) ukazuju na snažnu korelaciju između spektralnih karakteristika otpadnog dijalizata i vrednosti parametara krvi od interesa za detekciju anemije. Eksperimentalni rezultati u ovoj studiji ukazuju takođe i na vrlo dobru korelaciju između NIR spektra potrošene dijalizatne tečnosti i uklonjenih molekula uree, kreatinina i mokraćne kiseline u krvi (0.9 za ureu, 0.97 za kreatinin i 0.93 za mokraćnu kiselinu).

Za razliku od bubrega koji kontinuirano funkcionišu i regulišu nivoe elektrolita, elektrolitini sastav dijalizne tečnosti je relativno konstantan. Koncentracije elektrolita u krvi mogu se proceniti testovima krvi, međutim, to je skupo i nepraktično ako je potrebno za svaku od višestrukih nedeljnih sesija dijalize. Shodno tome, nivoi elektrolita, procenjuju se retko u odnosu na varijabilnost ovih analita i mogu doprineti neravnoteži elektrolita u krvi. Stoga je nadgledanje nivoa kalijuma, kalcijuma, natrijuma i magnezijuma kod pacijenata na hemodijalizi od velikog značaja za bezbednost i stabilnost bolesnika. Date vrednosti, iskazane kroz korelacioni koeficijent (0.93, 0.95, 0.79 za Na, K, Ca respektivno) pružaju informaciju o trenutnoj koncentraciji datih elemenata u krvi pacijenta na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata, te lekarsko osoblje na osnovu datih informacija i na osnovu smernica dobre lekarske prakse može zaključiti da li pacijent ima neravnotežu elektrolita i u kojoj meri ga ona zdravstveno ugrožava.

Ovakav vid skeniranja otpadnog dijalizata predstavlja neinvazivni metod merenja i stoga nije štetan, niti bolan za pacijenta. Merenje se obavlja na otpadnom dijalizatu, koji se normalno šalje u kanalizacioni odvod i stoga ne ometa normalan rad aparata za dijalizu ili drugih kliničkih uređaja. Osim toga, otpadni dijalizat se ne smatra biološki opasnim, tako da nisu potrebni posebni protokoli za rukovanje.

U literaturi nisu pronađene informacije o korišćenju mašinskog učenja i NIR spektra otpadnog dijalizata za merenje svih bioloških molekula razmatranih u doktorskoj disertaciji (glukoze, hematokrita, hemoglobina, eritrocita, gvožđa, MCV, MCHC i CRP-a, kreatinina, uree, mokraćne kiseline, Na, K, Ca, Mg) u toku dijalize. Dati pristup se zasniva na korelaciji NIR spektra otpadnog dijalizata i nivoa datih supstanci u krvi pacijenta, a ne u otpadnom dijalizatu. Na taj način, metoda razvijena u okviru doktorske disertacije omogućava uvid u stanje pacijenata na tretmanu dijalize praćenjem velikog broja parametara u realnom vremenu. Primena ove metode za praćenje nivoa bioloških molekula, a samim tim i praćenje adekvantosti dijalize je novi pristup i stoga pruža nova saznanja iz oblasti praćenja stanja pacijenata na dijalizi.

Originalni naučni doprinos doktorske disertacije:

1. Razvijena je nova metoda koja pruža mogućnost predikcije anemije kod pacijenata na hemodijalizi na osnovu korelacije komponentata krvi sa NIR spektrom otpadnog dijalizata (Matović et al. 2021). Pristupnost anemije se može detektovati kroz indirektno praćenje parametara hemoglobina, hematokrita, broja crvenih krvnih ćelija, MCV, MCH, MCHC, TIBC, gvožđa, na šta ukazuju visoke vrednosti R i AUC. Date vrednosti, iskazane kroz korelacioni koeficijent pružaju informaciju o trenutnoj koncentraciji datih supstanci u krvi pacijenta na osnovu NIR spektra otpadnog dijalizata, te lekarsko osoblje na osnovu datih informacija i na osnovu smernica dobre lekarske prakse zaključiti da li je potrebna intervencija u smislu prilagođavanja terapije anemije ili hitna nadoknada krvi.
2. Razvijena je metoda koja omogućava dobijanje informacija o koncentraciji glukoze u krvi pacijenta, a ne u dijalizatu, pri čemu se koncentracija glukoze ne meri direktno, invazivno, već indirektno na osnovu NIR spektralnog obrazca otpadnog dijalizata i ne zahteva se uzorkovanje krvi od pacijenata od kojih je većina malokrvna (Matović et al. 2020). S obzirom na učestalost dijabetesa među bolesnicima na hemodijalizi, ne posvećuje se dovoljno pažnje praćenju koncentracije glukoze u krvi pacijenata tokom hemodijalize kako bi se izbegle hipoglikemijske i hiperglikemijske epizode. S obzirom da su podaci o eksperimentalnim istraživanjima o kontinualnom merenju glukoze tokom hemodijalize malobrojni, nova metoda predložena u doktorskoj disertaciji, bazirana na metodama mašinskog učenja i skeniranju otpadnog dijalizata predstavlja značajan doprinos u oblasti praćenja i predikcije hiperglikemije u realnom vremenu.
3. Eksperimentalni rezultati u ovoj studiji ukazuju na vrlo dobru korelaciju između NIR spektra potrošene dijalizatne tečnosti i uklonjenih molekula uree, kreatinina i mokraćne kiseline u krvi. Ovaj rezultat ukazuje na potencijal metode za ostvarenje tačnog merenja efikasnosti hemodijalize u realnom vremenu. U današnjoj praksi, isporučena doza hemodijalize određuje se iz koncentracije uree u uzorcima krvi pacijenata prikupljenih pre i posle hemodijaliznog lečenja, samo jednom mesečno ili čak ređe. Neudobnost uzrokovana vađenjem krvi potencijalno anemičnih ili pacijenata sa dijabetesom i troškovi vezani sa skupom analizom krvi čine ovaj proces neprikladnim za nadgledanje toksičnih supstanci u krvi pacijenta. Analiza krvi ne može pružiti nikakve informacije o napretku postignutom nakon jedne sesije hemodijalize. Pored detekcije anemije, hiperglikemije i uremije, metoda razvijena u doktorskoj disertaciji obezbeđuje i praćenje elektrolita (Na, K, Ca, Mg).

8 Literatura

- Aapro, Matti et al. 2019. “Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease or Cancer: A Historical Perspective.” *Frontiers in pharmacology* 9: 1498.
- Ahrenholz, P et al. 1997. “On-Line Hemodiafiltration with Pre-and Postdilution: A Comparison of Efficacy.” *The International journal of artificial organs* 20(2): 81–90.
- Akizawa, T et al. 1996. “Dialysis Membranes in the Year 2000: Performance and Biocompatibility.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 11(supp8): 16–19.
- Alsheref, Fahad Kamal, and Wael Hassan Gomaa. 2019. “Blood Diseases Detection Using Classical Machine Learning Algorithms.” *Blood* 10(7).
- Amerov, Airat K, Jun Chen, Gary W Small, and Mark A Arnold. 2005. “Scattering and Absorption Effects in the Determination of Glucose in Whole Blood by Near-Infrared Spectroscopy.” *Analytical chemistry* 77(14): 4587–94.
- Araujo-Andrade, C, Facundo Ruiz, J R Martínez-Mendoza, and H Terrones. 2004. “Non-invasive In-vivo Blood Glucose Levels Prediction Using near Infrared Spectroscopy.” In *AIP Conference Proceedings*, AIP, 234–39.
- Argilés, Àngel et al. 1997. “Precise Quantification of Dialysis Using Continuous Sampling of Spent Dialysate and Total Dialysate Volume Measurement.” *Kidney International* 52(2): 530–37.
- Arnold, Mark A. 1996. “Non-Invasive Glucose Monitoring.” *Current opinion in biotechnology* 7(1): 46–49.
- Arnold, Mark A, and Gary W Small. 2005. “Noninvasive Glucose Sensing.” *Analytical Chemistry* 77(17): 5429–39.
- Arrigo, Girolamo, Alessandra Beltrame, and Giuliano Colasanti. 2000. “Adequacy in Hemodialysis: New Concepts Derived from Online Urea Monitoring.” *Kidney International* 58: S41–46.
- Asirvatham, Jaya R, Viju Moses, and Loring Bjornson. 2013. “Errors in Potassium Measurement: A Laboratory Perspective for the Clinician.” *North American journal of medical sciences* 5(4): 255.
- Aslam, Shakil, Subodh J Saggi, Moro Salifu, and Robert J Kossmann. 2018. “Online Measurement of Hemodialysis Adequacy Using Effective Ionic Dialysance of Sodium—a Review of Its

- Principles, Applications, Benefits, and Risks.” *Hemodialysis International* 22(4): 425–34.
- Association, American Diabetes. 2021a. “6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021.” *Diabetes Care* 44(Supplement 1): S73–84.
- . 2021b. “7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2021.” *Diabetes Care* 44(Supplement 1): S85–99.
- Azar, Ahmad Taher. 2013. *Modeling and Control of Dialysis Systems*. Springer.
- Barany, Peter. 2001. “Inflammation, Serum C-reactive Protein, and Erythropoietin Resistance.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 16(2): 224–27.
- Barman, Ishan et al. 2010. “Development of Robust Calibration Models Using Support Vector Machines for Spectroscopic Monitoring of Blood Glucose.” *Analytical chemistry* 82(23): 9719–26.
- Basile, Carlo, and Carlo Lomonte. 2016. “It Is Time to Individualize the Dialysate Sodium Prescription.” In *Seminars in Dialysis*, Wiley Online Library, 24–27.
- Bellasi, Antonio et al. 2021. “Predictive Value of Measures of Vascular Calcification Burden and Progression for Risk of Death in Incident to Dialysis Patients.” *Journal of clinical medicine* 10(3): 376.
- “BiBag Frezenijusov Dijalizat.” <http://fmc-au.com/pdf/disposables/Bibag - On-line Dry Bicarbonate Concentrate.pdf>.
- Bishop, Christopher M. 2006. *Pattern Recognition and Machine Learning*. springer.
- Bittner, A, R Marbach, and H M Heise. 1995. “Multivariate Calibration for Protein, Cholesterol and Triglycerides in Human Plasma Using Short-Wave near Infrared Spectrometry.” *Journal of molecular structure* 349: 341–44.
- Blayney, Margaret J et al. 2008. “High Alkaline Phosphatase Levels in Hemodialysis Patients Are Associated with Higher Risk of Hospitalization and Death.” *Kidney international* 74(5): 655–63.
- Bleyer, A J et al. 2006. “Characteristics of Sudden Death in Hemodialysis Patients.” *Kidney international* 69(12): 2268–73.
- Boda, D, G Gál, E Eck, and E Kiss. 1977. “Ultraviolet Spectrophotometry Studies of Serum Dialysate from Patients with Long Term Intermittent Artificial Kidney Treatment.” *Zeitschrift*

fur Urologie und Nephrologie 70(5): 345–49.

- Bommer, Jürgen et al. 2004. “Association of Predialysis Serum Bicarbonate Levels with Risk of Mortality and Hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).” *American journal of kidney diseases* 44(4): 661–71.
- Borges, Mariana Clementoni Costa, Barbara Perez Vogt, Luis Cuadrado Martin, and Jacqueline Costa Teixeira Caramori. 2017. “Malnutrition Inflammation Score Cut-off Predicting Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients.” *Clinical nutrition ESPEN* 17: 63–67.
- Boschetti-de-Fierro, Adriana, Manuel Voigt, Markus Storr, and Bernd Krause. 2015. “MCO Membranes: Enhanced Selectivity in High-Flux Class.” *Scientific reports* 5(1): 1–7.
- Boyle, James P et al. 2001. “Projection of Diabetes Burden through 2050: Impact of Changing Demography and Disease Prevalence in the US.” *Diabetes care* 24(11): 1936–40.
- Brimble, Kenneth Scott, Joye St Onge, Darin J Treleaven, and Euan J Carlisle. 2002. “Comparison of Volume of Blood Processed on Haemodialysis Adequacy Measurement Sessions vs Regular Non-adequacy Sessions.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 17(8): 1470–74.
- Brown, Edward M. 2013. “Role of the Calcium-Sensing Receptor in Extracellular Calcium Homeostasis.” *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 27(3): 333–43.
- Brunner, Helmut, and Helmut Mann. 1984. “Combination of Conventional and High-Performance Liquid Chromatographic Techniques for the Isolation of so-Called ‘Uraemic Toxins.’” *Journal of Chromatography A* 297: 405–16.
- Burmeister, Jason J, and Mark A Arnold. 1999. “Evaluation of Measurement Sites for Noninvasive Blood Glucose Sensing with Near-Infrared Transmission Spectroscopy.” *clinical chemistry* 45(9): 1621–27.
- Burmeister, Jason J, Mark A Arnold, and Gary W Small. 2000. “Noninvasive Blood Glucose Measurements by Near-Infrared Transmission Spectroscopy across Human Tongues.” *Diabetes technology & therapeutics* 2(1): 5–16.
- Burns, Donald A, and Emil W Ciurczak. 2007. *Handbook of Near-Infrared Analysis*. CRC press.
- BUTKOVIĆ, MORENA. 2017. “MOKRAĆNA KISELINA KAO MOGUĆI ČIMBENIK RIZIKA BOLESTI SRCA I BUBREGA.” *Acta medica Croatica* 70(4–5): 233–39.
- Cafferty, Michael S, and Scott P Cionek. 2019. “Analyte System and Method for Determining

Hemoglobin Parameters in Whole Blood.”

- Calzavara, P et al. 1998. “A New Biosensor for Continuous Monitoring of the Spent Dialysate Urea Level in Standard Hemodialysis.” *The International journal of artificial organs* 21(3): 147–50.
- Cameron, J Stewart. 2002. “A History of the Treatment of Renal Failure by Dialysis.”
- Canaud, B, J Y Bosc, M Leblanc, et al. 1998. “On-Line Dialysis Quantification in Acutely Ill Patients: Preliminary Clinical Experience with a Multipurpose Urea Sensor Monitoring Device.” *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 44(3): 184–90.
- Canaud, B, J Y Bosc, H Leray, et al. 1998. “On-Line Haemodiafiltration: State of the Art.” *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 13(suppl_5): 3–11.
- Canaud, B, J Y Bosc, H Leray, and F Stec. 2000. “Microbiological Purity of Dialysate for On-line Substitution Fluid Preparation.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 15(suppl_2): 21–30.
- Canaud, Bernard et al. 1997. “A Simple and Accurate Method to Determine Equilibrated Post-Dialysis Urea Concentration.” *Kidney international* 51(6): 2000–2005.
- . 2000. “Urea as a Marker of Adequacy in Hemodialysis: Lesson from in Vivo Urea Dynamics Monitoring.” *Kidney International* 58: S28–40.
- Castellarnau, Alex, Michael Werner, Roman Günthner, and Marten Jakob. 2010. “Real-Time Kt/V Determination by Ultraviolet Absorbance in Spent Dialysate: Technique Validation.” *Kidney International* 78(9): 920–25.
- Chan, Kit Yan, Sai-Ho Ling, Tharam Singh Dillon, and Hung T Nguyen. 2011. “Diagnosis of Hypoglycemic Episodes Using a Neural Network Based Rule Discovery System.” *Expert Systems with Applications* 38(8): 9799–9808.
- Chan, Y H. 2003. “Biostatistics 104: Correlational Analysis.” *Singapore Med J* 44(12): 614–19.
- Chang, Kyung Yoon et al. 2017. “The Impact of High Serum Bicarbonate Levels on Mortality in Hemodialysis Patients.” *The Korean journal of internal medicine* 32(1): 109.
- Chaplin, Martin. 2011. “Water Structure and Science.”
- Charra, B et al. 2004. “Role of Sodium in Dialysis.” *Minerva urologica e nefrologica= The Italian journal of urology and nephrology* 56(3): 205–13.

- Chen, Jun, Mark A Arnold, and Gary W Small. 2004. "Comparison of Combination and First Overtone Spectral Regions for Near-Infrared Calibration Models for Glucose and Other Biomolecules in Aqueous Solutions." *Analytical chemistry* 76(18): 5405–13.
- Chen, Zeng-Ping, Shun Xiong, Qi Zuo, and Cai-Xia Shi. 2018. "Quantitative Analysis Based on Spectral Shape Deformation: A Review of the Theory and Its Applications." *Journal of Chemometrics* 32(11): e2913.
- Cho, David S, Jonathon T Olesberg, Michael J Flanigan, and Mark A Arnold. 2008. "On-Line near-Infrared Spectrometer to Monitor Urea Removal in Real Time during Hemodialysis." *Applied spectroscopy* 62(8): 866–72.
- Choi, Bernard C K. 1998. "Slopes of a Receiver Operating Characteristic Curve and Likelihood Ratios for a Diagnostic Test." *American Journal of Epidemiology* 148(11): 1127–32.
- Choi, Sun Ryoung et al. 2019. "Malnutrition, Inflammation, Progression of Vascular Calcification and Survival: Inter-Relationships in Hemodialysis Patients." *PLoS One* 14(5): e0216415.
- Chung, Hoeil, Mark A Arnold, Martin Rhiel, and David W Murhammer. 1995. "Simultaneous Measurement of Glucose and Glutamine in Aqueous Solutions by near Infrared Spectroscopy." *Applied biochemistry and biotechnology* 50(2): 109–25.
- Ciurczak, Emil W. 2001. "Principles of Near-Infrared Spectroscopy." *PRACTICAL SPECTROSCOPY SERIES 27*: 7–18.
- Cooper, Bruce A, Erik L Penne, Louise H Bartlett, and Carol A Pollock. 2004. "Protein Malnutrition and Hypoalbuminemia as Predictors of Vascular Events and Mortality in ESRD." *American Journal of Kidney Diseases* 43(1): 61–66.
- Cortes, Corinna, and Vladimir Vapnik. 1995. "Support-Vector Networks." *Machine learning* 20(3): 273–97.
- Cozzolino, Mario, Diego Brancaccio, Maurizio Gallieni, and Eduardo Slatopolsky. 2005. "Pathogenesis of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease." *Kidney international* 68(2): 429–36.
- Cremers, D A, and A K Knight. 2000. "Laser Induced Breakdown Spectrometry." *Encyclopedia of Analytical Chemistry*.
- Damasiewicz, Matthew J, and Thomas L Nickolas. 2018. "Rethinking Bone Disease in Kidney

- Disease.” *JBMR plus* 2(6): 309–22.
- Danzer, K. 1998. “Near-Infrared Diffuse Reflection Spectroscopy for Non-Invasive Blood-Glucose Monitoring.” *LEOS Newslett.* 12: 9–11.
- Danziger, John, Mark Zeidel, and Michael J Parker. 2011. *Renal Physiology: A Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Daugirdas, John T et al. 1997. “Comparison of Methods to Predict Equilibrated Kt/V in the HEMO Pilot Study.” *Kidney international* 52(5): 1395–1405.
- Daugirdas, John T, and Angelito A Bernardo. 2012. “Hemodialysis Effect on Platelet Count and Function and Hemodialysis-Associated Thrombocytopenia.” *Kidney international* 82(2): 147–57.
- Delbeck, Sven et al. 2018. “Non-Invasive Monitoring of Blood Glucose Using Optical Methods for Skin Spectroscopy—Opportunities and Recent Advances.” *Analytical and Bioanalytical Chemistry*: 1–15. <http://link.springer.com/10.1007/s00216-018-1395-x>.
- Desai, Amar A et al. 2008. “Identifying Best Practices in Dialysis Care: Results of Cognitive Interviews and a National Survey of Dialysis Providers.” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3(4): 1066–76.
- Dev, Kapil et al. 2018. “Quantitative in Vivo Detection of Adipose Tissue Browning Using Diffuse Reflectance Spectroscopy in Near-infrared II Window.” *Journal of biophotonics* 11(12): e201800135.
- Devčić, Iva Mesaroš, Ivan Bubić, and Sanjin Rački. 2010. “Online Hemodijafiltracija—Novi Standard u Liječenju Hemodijalizom?” *medicina* 46(4): 489–97.
- Dobre, Mirela et al. 2020. “Serum Bicarbonate and Cardiovascular Events in Hypertensive Adults: Results from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 35(8): 1377–84.
- Domján, Gyula, Károly J Kaffka, János M Jákó, and István T Vályi-Nagy. 1994. “Rapid Analysis of Whole Blood and Blood Serum Using near Infrared Spectroscopy.” *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 2(2): 67–78.
- Dorfman, Donald D, and Edward Alf. 1968. “Maximum Likelihood Estimation of Parameters of Signal Detection Theory—a Direct Solution.” *Psychometrika* 33(1): 117–24.

- Dratch, Alissa et al. 2019. "Mean Corpuscular Volume and Mortality in Incident Hemodialysis Patients." *Nephron* 141(3): 188–200.
- Drüeke, Tilman B et al. 2006. "Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia." *New England Journal of Medicine* 355(20): 2071–84.
- Drukker, William, Frank M Parsons, and John Francis Maher. 2012. *Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis*. Springer Science & Business Media.
- DuBrava, Sarah et al. 2017. "Using Random Forest Models to Identify Correlates of a Diabetic Peripheral Neuropathy Diagnosis from Electronic Health Record Data." *Pain Medicine* 18(1): 107–15.
- Eddy, Christopher V, and Mark A Arnold. 2001. "Near-Infrared Spectroscopy for Measuring Urea in Hemodialysis Fluids." *Clinical chemistry* 47(7): 1279–86.
- Eddy, Christopher V, Michael Flanigan, and Mark A Arnold. 2003. "Near-Infrared Spectroscopic Measurement of Urea in Dialysate Samples Collected during Hemodialysis Treatments." *Applied spectroscopy* 57(10): 1230–35.
- Edelman, Gerda et al. 2012. "Identification and Age Estimation of Blood Stains on Colored Backgrounds by near Infrared Spectroscopy." *Forensic science international* 220(1–3): 239–44.
- Eknayan, Garabed et al. 2002. "Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis." *New England Journal of Medicine* 347(25): 2010–19.
- Englich, Florian V et al. 2011. "Photoinduced Electron Transfer Based Ion Sensing within an Optical Fiber." *Sensors* 11(10): 9560–72.
- Fagetie, Paul. 1999. "Hemodialysis 1912-1945: No Medical Technology Before Its Time Part." *ASAIO journal* 45(4): 238–49.
- Forghani, Mohammad Saad, Mohammad Sedigh Jadidoleslami, Seyyed Nima Naleini, and Mohsen Rajabnia. 2019. "Measurement of the Serum Levels of Serum Troponins I and T, Albumin and C-Reactive Protein in Chronic Hemodialysis Patients and Their Relationship with Left Ventricular Hypertrophy and Heart Failure." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13(1): 522–25.
- Fridolin, Ivo, and L-G Lindberg. 2003. "On-Line Monitoring of Solutes in Dialysate Using

Wavelength-Dependent Absorption of Ultraviolet Radiation.” *Medical and Biological Engineering and Computing* 41(3): 263–70.

Fridolin, Ivo, Martin Magnusson, and L-G Lindberg. 2002. “On-Line Monitoring of Solutes in Dialysate Using Absorption of Ultraviolet Radiation: Technique Description.” *The International journal of artificial organs* 25(8): 748–61.

Fridolin, Ivo, Martin Magnusson, and Lars-Goeran Lindberg. 2001. “Measurement of Solutes in Dialysate Using UV Absorption.” In *Optical Diagnostics and Sensing of Biological Fluids and Glucose and Cholesterol Monitoring*, International Society for Optics and Photonics, 40–48.

Friebel, Moritz, Jürgen Helfmann, Uwe J Netz, and Martina C Meinke. 2009. “Influence of Oxygen Saturation on the Optical Scattering Properties of Human Red Blood Cells in the Spectral Range 250 to 2000 Nm.” *Journal of biomedical optics* 14(3): 34001.

Friebel, Moritz, André Roggan, Gerhard J Müller, and Martina C Meinke. 2006. “Determination of Optical Properties of Human Blood in the Spectral Range 250 to 1100 Nm Using Monte Carlo Simulations with Hematocrit-Dependent Effective Scattering Phase Functions.” *Journal of biomedical optics* 11(3): 34021.

Fu, Xiao, and Jian-Ping Ning. 2018. “Synthesis and Biocompatibility of an Argatroban-Modified Polysulfone Membrane That Directly Inhibits Thrombosis.” *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 29(5): 1–20.

Gabutti, Luca et al. 2006. “Would Artificial Neural Networks Implemented in Clinical Wards Help Nephrologists in Predicting Epoetin Responsiveness?” *BMC nephrology* 7(1): 13.

Gai, Massimo et al. 2014. “Glycemic Pattern in Diabetic Patients on Hemodialysis: Continuous Glucose Monitoring (CGM) Analysis.” *Blood purification* 38(1): 68–73.

Gal, G, and J Grof. 1980. “Continuous UV Photometric Monitoring of the Efficiency of Hemodialysis.” *The International journal of artificial organs* 3(6): 338–41.

García-Guzmán, Jesús, Naara González-Viveros, and Héctor H Cerecedo-Núñez. 2017. “Comparative Analysis of Optoelectronic Properties of Glucose for Non-Invasive Monitoring.” In *Emerging Challenges for Experimental Mechanics in Energy and Environmental Applications, Proceedings of the 5th International Symposium on Experimental Mechanics and 9th Symposium on Optics in Industry (ISEM-SOI), 2015*, Springer, 55–63.

Garred, L J, M Rittau, W McCready, and B Canaud. 1989. “Urea Kinetic Modelling by Partial

- Dialysate Collection.” *The International journal of artificial organs* 12(2): 96–102.
- Garred, Laurie J. 1995. “Dialysate-Based Kinetic Modeling.” *Advances in renal replacement therapy* 2(4): 305–18.
- Gaweda, Adam E et al. 2010. “Determining Optimum Hemoglobin Sampling for Anemia Management from Every-Treatment Data.” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5(11): 1939–45.
- Van Gelder, Maaïke K et al. 2018. “Albumin Handling in Different Hemodialysis Modalities.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 33(6): 906–13.
- Glatz, Nicolas et al. 2017. “Associations of Sodium, Potassium and Protein Intake with Blood Pressure and Hypertension in Switzerland.” *Swiss medical weekly* 147: w14411.
- Goodman, William G et al. 2004. “Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease.” *American journal of kidney diseases* 43(3): 572–79.
- Gordon, A, J Berström, P Fürst, and L Zimmerman. 1975. “Separation and Characterization of Uremic Metabolites in Biologic Fluids: A Screening Approach to the Definition of Uremic Toxins.” *Kidney international. Supplement* (2): 45–51.
- Gotch, Frank A, J A Sargent, M L Keen, and M Lee. 1974. “Individualized, Quantified Dialysis Therapy of Uremia.” In *Proceedings of the Clinical Dialysis and Transplant Forum*, , 27.
- Gotch, Frank A, and John A Sargent. 1985. “A Mechanistic Analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS).” *Kidney international* 28(3): 526–34.
- Green, David Marvin, and John A Swets. 1966. *1 Signal Detection Theory and Psychophysics*. Wiley New York.
- Greiner, Markus, Dirk Pfeiffer, and R D Smith. 2000. “Principles and Practical Application of the Receiver-Operating Characteristic Analysis for Diagnostic Tests.” *Preventive veterinary medicine* 45(1–2): 23–41.
- Gross, M et al. 2007. “Online Clearance Measurement in High-Efficiency Hemodiafiltration.” *Kidney international* 72(12): 1550–53.
- Group, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work. 2012. “KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease.” *Kidney Int Suppl* 2(4): 279–335.

- Guevara, E, and F J González. 2010. “Joint Optical-Electrical Technique for Noninvasive Glucose Monitoring.” *Revista mexicana de física* 56(5): 430–34.
- Hall, Jeffrey W, and Alan Pollard. 1992. “Near-Infrared Spectrophotometry: A New Dimension in Clinical Chemistry.” *Clinical Chemistry* 38(9): 1623–31.
- Hall, John E, and Michael E Hall. 2020. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Hanley, James A, and Barbara J McNeil. 1982. “The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve.” *Radiology* 143(1): 29–36.
- Hanley, John A. 1989. “Receiver Operating Characteristic (ROC) Methodology: The State of the Art.” *Crit Rev Diagn Imaging* 29(3): 307–35.
- Hayden, Melvin R, and Suresh C Tyagi. 2002. “Intimal Redox Stress: Accelerated Atherosclerosis in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. Atheroscleropathy.” *Cardiovascular Diabetology* 1(1): 3.
- . 2004. “Uric Acid: A New Look at an Old Risk Marker for Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Urate Redox Shuttle.” *Nutrition & metabolism* 1(1): 1–15.
- Hazen, Kevin H, Mark A Arnold, and Gary W Small. 1998. “Measurement of Glucose in Water with First-Overtone near-Infrared Spectra.” *Applied Spectroscopy* 52(12): 1597–1605.
- Heise, H M. 2006. “Glucose Measurements by Vibrational Spectroscopy.” *Handbook of vibrational spectroscopy*.
- Heise, H M, A Bittner, and R Marbach. 1998. “Clinical Chemistry and near Infrared Spectroscopy: Technology for Non-Invasive Glucose Monitoring.” *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 6(1): 349–59.
- Heise, H M, R Marbach, T H Koschinsky, and F A Gries. 1994. “Noninvasive Blood Glucose Sensors Based on Near-infrared Spectroscopy.” *Artificial Organs* 18(6): 439–47.
- Held, Philip J et al. 1996. “The Dose of Hemodialysis and Patient Mortality.” *Kidney international* 50(2): 550–56.
- Hernandez-Herrera, G, A Martin-Malo, M Rodriguez, and P Aljama. 2001. “Assessment of the Length of Each Hemodialysis Session by On-Line Dialysate Urea Monitoring.” *Nephron*

89(1): 37–42.

Herschel, Sir William. “Sir William Herschel.”

https://en.wikipedia.org/wiki/William_Herschel#/media/File:William_Herschel01.jpg.

Hill, Nathan R et al. 2016. “Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—a Systematic Review and Meta-Analysis.” *PloS one* 11(7): e0158765.

Hirschfeld, Tomas. 1985. “Salinity Determination Using NIRA.” *Applied spectroscopy* 39(4): 740–41.

Honda, Hirokazu et al. 2020. “Low Rather than High Mean Corpuscular Volume Is Associated with Mortality in Japanese Patients under Hemodialysis.” *Scientific reports* 10(1): 1–9.

Houillier, Pascal, Marc Froissart, Gérard Maruani, and Anne Blanchard. 2005. “What Serum Calcium Can Tell Us and What It Can’t.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 21(1): 29–32.

Hrvacevic, Rajko. 2009. *Savremene Metode Dijalize*. Grafolik.

Humes, H D, W H Fissell, and K Tiranathanagul. 2006. “The Future of Hemodialysis Membranes.” *Kidney international* 69(7): 1115–19.

Ishimura, E, S Okuno, and K Kitatani. 2007. “D. Dialysis.” *Clin Nephrol* 68(4): 222–27.

Ishimura, Eiji et al. 2007. “Serum Magnesium Concentration Is a Significant Predictor of Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients.” *Magnesium Research* 20(4): 237–44.

Iwamoto, M. 1987. “Preliminary Investigation of the State of Water in Foods by near Infrared Spectroscopy.” *Near Infrared Diffuse Reflectance/Transmittance Spectroscopy* 3.

Jacobs, A A. 2001. “Predictors of Hematocrit in Hemodialysis Patients Determined by Artificial Neural Networks.” *Journal of American Society of Nephrology* 12: 387A.

Jacquillet, Grégory, and Robert J Unwin. 2019. “Physiological Regulation of Phosphate by Vitamin D, Parathyroid Hormone (PTH) and Phosphate (Pi).” *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 471(1): 83–98.

Jagemann, Kay-Uwe et al. 1995. “Application of Near-Infrared Spectroscopy for Non-Invasive Determination of Blood/Tissue Glucose Using Neural Networks.” *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 191(2): 179–90.

James E. Cimino, Kenneth Charles Appell i Michael Brescia. “No Title.”

http://www.indjvascsurg.org/viewimage.asp?img=IndianJVascEndovascSurg_2019_6_2_127_259649_f2.jpg.

Jensen, Peter Snoer, and Jimmy Bak. 2002. "Measurements of Urea and Glucose in Aqueous Solutions with Dual-Beam near-Infrared Fourier Transform Spectroscopy." *Applied spectroscopy* 56(12): 1593–99.

Jensen, Peter Snoer, Jimmy Bak, Søren Ladefoged, and Stefan Andersson-Engels. 2004. "Determination of Urea, Glucose, and Phosphate in Dialysate with Fourier Transform Infrared Spectroscopy." *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 60(4): 899–905.

Jernelv, Ine L et al. 2019. "A Review of Optical Methods for Continuous Glucose Monitoring." *Applied Spectroscopy Reviews* 54(7): 543–72.

Jerotskaja, Jana et al. 2007. "Optical Dialysis Adequacy Sensor: Wavelength Dependence of the Ultra Violet Absorbance in the Spent Dialysate to the Removed Solutes." In *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE*, 2960–63.

———. 2010. "Optical Online Monitoring of Uric Acid Removal during Dialysis." *Blood purification* 29(1): 69–74.

Jintao, Xue et al. 2017. "Noninvasive and Fast Measurement of Blood Glucose in Vivo by near Infrared (NIR) Spectroscopy." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 179: 250–54.

Kalantar-Zadeh, Kamyar et al. 1995. "Diagnosis of Iron Deficiency Anemia in Renal Failure Patients during the Post-Erythropoietin Era." *American Journal of Kidney Diseases* 26(2): 292–99.

———. 1998. "Total Iron-Binding Capacity–Estimated Transferrin Correlates with the Nutritional Subjective Global Assessment in Hemodialysis Patients." *American Journal of Kidney Diseases* 31(2): 263–72.

———. 2021. "Slipping Through the Pores: Hypoalbuminemia and Albumin Loss During Hemodialysis." *International journal of nephrology and renovascular disease* 14: 11.

Karabchevsky, Alina. 2019. "Method and Device for Near-Infrared Spectroscopy."

- Karaboyas, Angelo et al. 2017. "Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)." *American Journal of Kidney Diseases* 69(2): 266–77.
- Kasemsumran, Sumaporn et al. 2003. "Simultaneous Determination of Human Serum Albumin, γ -Globulin, and Glucose in a Phosphate Buffer Solution by near-Infrared Spectroscopy with Moving Window Partial Least-Squares Regression." *Analyst* 128(12): 1471–77.
- Kasperek, Ted, and Oscar E Rodriguez. 2015. "What Medical Directors Need to Know about Dialysis Facility Water Management." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 10(6): 1061–71.
- Katopodis, K P, and N A Hoenich. 2002. "Accuracy and Clinical Utility of Dialysis Dose Measurement Using Online Ionic Dialysance." *Clinical nephrology* 57(3): 215–20.
- Katopodis, Kostas P et al. 2003. "Magnesium Homeostasis in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: Role of the Dialysate Magnesium Concentration." *Artificial organs* 27(9): 853–57.
- Kaysen, George A et al. 2002. "Relationships among Inflammation Nutrition and Physiologic Mechanisms Establishing Albumin Levels in Hemodialysis Patients." *Kidney international* 61(6): 2240–49.
- Kes, Petar. 2001. "Hemodijaliza : Προπλοσ ι Sadαπηjost Haemodialysis : Past and Present." 10(1): 269–82.
- Ketteler, Markus et al. 2017. "Executive Summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: What’s Changed and Why It Matters." *Kidney international* 92(1): 26–36.
- Khan, Abdul Hanif Khan Yusof et al. 2020. "Glycemic Patterns and Factors Associated with Post-Hemodialysis Hyperglycemia among End-Stage-Renal Disease Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis." *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies* 35(1).
- Kirushnan, B B et al. 2017. "Impact of Malnutrition, Inflammation, and Atherosclerosis on the Outcome in Hemodialysis Patients." *Indian journal of nephrology* 27(4): 277.
- Klomp, D, F Wieringa, and F Van Beijnum. 2014. "LIBS SENSOR FOR INLINE K⁺, Na⁺ and Ca²⁺ MONITORING." In *ERA-EDTA. Amsterdam: 51st ERA-EDTA Congress*.

- Koda, Yutaka, Masashi Suzuki, and Yoshihei Hirasawa. 2001. "Efficacy of Choice of Dialysis Membrane." *Nephrology Dialysis Transplantation* 16(suppl 4): 23–26.
- Koncki, Robert. 2008. "Analytical Aspects of Hemodialysis." *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 27(4): 304–14.
- Koschinsky, T, and L Heinemann. 2001. "Sensors for Glucose Monitoring: Technical and Clinical Aspects." *Diabetes/metabolism research and reviews* 17(2): 113–23.
- Kovesdy, Csaba P et al. 2007. "Serum and Dialysate Potassium Concentrations and Survival in Hemodialysis Patients." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2(5): 999–1007.
- Kramer, Kirsten E, and Gary W Small. 2007. "Robust Absorbance Computations in the Analysis of Glucose by Near-Infrared Spectroscopy." *Vibrational spectroscopy* 43(2): 440–46.
- Krivitski, Nikolai, and Daniel Schneditz. 2004. "Arteriovenous Vascular Access Flow Measurement: Accuracy and Clinical Implications." *Contributions to nephrology* 142: 269–84.
- Kumar, Rajeev, and Abhaya Indrayan. 2011. "Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Medical Researchers." *Indian pediatrics* 48(4): 277–87.
- Kupcinskas, Rebecca A. 2000. "A Method for Optical Measurement of Urea in Effluent Hemodialysate."
- Kupcinskas, Rebecca, H Hajunmaa, Stevan Kun, and Robert A Peura. 1998. "Urea Clearance Monitoring during Dialysis Using an Optical Bridge Method: Feasibility Studies." In *Proceedings of the IEEE 24th Annual Northeast Bioengineering Conference (Cat. No. 98CH36210)*, IEEE, 88–90.
- Ladević, Nebojša et al. 2014. "Preoperative Preparation and Anaesthesia in Patients with Renal Insufficiency." *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 36(7–8): 415–20.
- Van Laecke, Steven. 2019. "Hypomagnesemia and Hypermagnesemia." *Acta Clinica Belgica* 74(1): 41–47.
- Lauri, Kai et al. 2010. "HPLC Study of Uremic Fluids Related to Optical Dialysis Adequacy Monitoring." *The International journal of artificial organs* 33(2): 96–104.
- . 2020. "Removal of Urea, B2-Microglobulin, and Indoxyl Sulfate Assessed by Absorbance and Fluorescence in the Spent Dialysate during Hemodialysis." *Asaio Journal* 66(6): 698–705.

- Lee, Sunhwa et al. 2017. “Lower Serum Potassium Associated with Increased Mortality in Dialysis Patients: A Nationwide Prospective Observational Cohort Study in Korea.” *PLoS One* 12(3): e0171842.
- Lee, Wen-Chen et al. 1997. “Assessment of Dialysis Adequacy Using the Dialysate Urea Monitor: Preliminary Experience of the Dialysate Urea Monitor.” *Renal failure* 19(6): 789–97.
- Levin, Adeera et al. 2013. “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.” *Kidney International Supplements* 3(1): 1–150.
- Leyboldt, J K. 2000. “Solute Fluxes in Different Treatment Modalities.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 15(suppl_1): 3–9.
- Li, Qing-Bo, Li-Na Li, and Guang-Jun Zhang. 2010. “A Nonlinear Model for Calibration of Blood Glucose Noninvasive Measurement Using near Infrared Spectroscopy.” *Infrared Physics & Technology* 53(5): 410–17.
- Lim, Paik-Seong et al. 1999. “Evaluation of Pre-and Postdilutional on-Line Hemodiafiltration Adequacy by Partial Dialysate Quantification and on-Line Urea Monitor.” *Blood purification* 17(4): 199–205.
- Lin, Ling et al. 2016. “Detection of Free Hemoglobin in Blood Products Using Transmission Spectra and Fluorescence Spectra for Quality Assurance.” *Analytical Methods* 8(21): 4239–44.
- Linnet, Kristian. 1987. “Comparison of Quantitative Diagnostic Tests: Type I Error, Power, and Sample Size.” *Statistics in Medicine* 6(2): 147–58.
- Liu, Rong, Wenliang Chen, Yun Chen, and Kexin Xu. 2008. “Influence of Temperature on the Precision of Noninvasive Glucose Sensing by Near-Infrared Spectroscopy.” In *Optical Diagnostics and Sensing VIII*, International Society for Optics and Photonics, 68630Q.
- Liyanage, Thaminda et al. 2015. “Worldwide Access to Treatment for End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review.” *The Lancet* 385(9981): 1975–82.
- Locatelli, Francesco et al. 2010. “Target Haemoglobin to Aim for with Erythropoiesis-Stimulating Agents: A Position Statement by ERBP Following Publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 25(9): 2846–50.

- . 2015. “Optimizing Haemodialysate Composition.” *Clinical kidney journal* 8(5): 580–89.
- Locatelli, Francesco, Celestina Manzoni, and Salvatore Di Filippo. 2002. “The Importance of Convective Transport.” *Kidney International* 61: S115–20.
- Lok, Charmaine E, Matthew J Oliver, Deanna M Rothwell, and Janet E Hux. 2004. “The Growing Volume of Diabetes-Related Dialysis: A Population Based Study.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 19(12): 3098–3103.
- London, Gerard M, Bruno Pannier, Sylvain J Marchais, and Alain P Guerin. 2000. “Calcification of the Aortic Valve in the Dialyzed Patient.” *Journal of the American Society of Nephrology* 11(4): 778–83.
- Lowrie, Edmund G, and Nancy L Lew. 1990. “Death Risk in Hemodialysis Patients: The Predictive Value of Commonly Measured Variables and an Evaluation of Death Rate Differences between Facilities.” *American Journal of Kidney Diseases* 15(5): 458–82.
- Luman, M, J Jerotskaja, K Lauri, and I Fridolin. 2009. “Dialysis Dose and Nutrition Assessment by Optical On-Line Dialysis Adequacy Monitor.” *Clinical nephrology* 72(4): 303–11.
- Lusted, Lee B. 1960. “Logical Analysis in Roentgen Diagnosis: Memorial Fund Lecture.” *Radiology* 74(2): 178–93.
- Ma, Jennie Z, Jim Ebben, Hong Xia, and Allan J Collins. 1999. “Hematocrit Level and Associated Mortality in Hemodialysis Patients.” *Journal of the American Society of Nephrology* 10(3): 610–19.
- Ma, Lijie, and Sumei Zhao. 2017. “Risk Factors for Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *International journal of cardiology* 238: 151–58.
- Macdougall, Iain C et al. 2019. “Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis.” *New England Journal of Medicine* 380(5): 447–58.
- Magnusson, Per et al. 2001. “Effect of Chronic Renal Failure on Bone Turnover and Bone Alkaline Phosphatase Isoforms.” *Kidney international* 60(1): 257–65.
- Makar, Melissa S, and Patrick H Pun. 2017. “Sudden Cardiac Death among Hemodialysis Patients.” *American Journal of Kidney Diseases* 69(5): 684–95.
- Malik, Sarul, Rajesh Khadgawat, Sneha Anand, and Shalini Gupta. 2016. “Non-Invasive Detection

of Fasting Blood Glucose Level via Electrochemical Measurement of Saliva.” *SpringerPlus* 5(1): 701.

Martínez-Martínez, José M. et al. 2014. “Prediction of the Hemoglobin Level in Hemodialysis Patients Using Machine Learning Techniques.” *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 117(2): 208–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.07.001>.

Maruo, Katsuhiko et al. 2003. “Noninvasive Blood Glucose Assay Using a Newly Developed Near-Infrared System.” *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics* 9(2): 322–30.

Matias, Patrícia João et al. 2014. “Lower Serum Magnesium Is Associated with Cardiovascular Risk Factors and Mortality in Haemodialysis Patients.” *Blood purification* 38(3–4): 244–52.

Matović, Valentina, Branislava Jeftić, Jasna Trbojević-Stanković, and Lidija Matija. 2021. “Predicting Anemia Using NIR Spectrum of Spent Dialysis Fluid in Hemodialysis Patients.” *Scientific Reports* 11(1): 1–15.

Matović, Valentina, Jasna Trbojević-Stanković, Branislava Jeftić, and Lidija Matija. 2020. “Glucose Concentration Monitoring Using near Infrared Spectrum of Spent Dialysis Fluid in Hemodialysis Patients.” *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* (00): 90.

McClure, W Fred. 1994. “Near-Infrared Spectroscopy. The Giant Is Running Strong.” *Analytical Chemistry* 66(1): 43A-53A.

McGonigle, Richard J S, John D Wallin, Richard K Shaddock, and James W Fisher. 1984. “Erythropoietin Deficiency and Inhibition of Erythropoiesis in Renal Insufficiency.” *Kidney international* 25(2): 437–44.

McIntyre, Christopher W, Stewart H Lambie, Maarten W Taal, and Richard J Fluck. 2003. “Assessment of Haemodialysis Adequacy by Ionic Dialysance: Intra-patient Variability of Delivered Treatment.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 18(3): 559–62.

Meinke, Martina C, Gerhard J Müller, Jürgen Helfmann, and Moritz Friebe. 2007. “Optical Properties of Platelets and Blood Plasma and Their Influence on the Optical Behavior of Whole Blood in the Visible to near Infrared Wavelength Range.” *Journal of biomedical optics* 12(1): 14024.

Mercadal, Lucile et al. 2008. “Measuring Plasma Conductivity to Detect Sodium Load in Hemodialysis Patients.” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3(3): 743–46.

- Metz, Charles E. 1978. "Basic Principles of ROC Analysis." In *Seminars in Nuclear Medicine*, Elsevier, 283–98.
- . 1986. "ROC Methodology in Radiologic Imaging." *Investigative radiology* 21(9): 720–33.
- Meyer, L et al. 2013. "Glycated Albumin and Continuous Glucose Monitoring to Replace Glycated Haemoglobin in Patients with Diabetes Treated with Haemodialysis." *Diabetic Medicine* 30(11): 1388–89.
- Mikhail, Ashraf et al. 2017. "Renal Association Clinical Practice Guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease." *BMC nephrology* 18(1): 345.
- Mizobuchi, Masahide, Hiroaki Ogata, and Fumihiko Koiwa. 2019. "Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment." *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 23(4): 309–18.
- Montagnac, Richard et al. 2006. "HemoCue: Preliminary Considerations about Its Use in Hemodialysis." *Nephrologie & thérapeutique* 3(2): 60–64.
- Montani, Jean-Pierre, and Bruce N Van Vliet. 2009. "Understanding the Contribution of Guyton's Large Circulatory Model to Long-term Control of Arterial Pressure." *Experimental physiology* 94(4): 382–88.
- Moret, Karin et al. 2002. "Ionic Mass Balance and Blood Volume Preservation during a High, Standard, and Individualized Dialysate Sodium Concentration." *Nephrology Dialysis Transplantation* 17(8): 1463–69.
- Mueller, John Paul, and Luca Massaron. 2016. *Machine Learning for Dummies*. John Wiley & Sons.
- Müller, U A et al. 1997. "Non-Invasive Blood Glucose Monitoring by Means of near Infrared Spectroscopy: Methods for Improving the Reliability of the Calibration Models." *The International journal of artificial organs* 20(5): 285–90.
- Murayama, K et al. 1998. "Near-Infrared Spectra of Serum Albumin and γ -Globulin and Determination of Their Concentrations in Phosphate Buffer Solutions by Partial Least Squares Regression." *Vibrational spectroscopy* 18(1): 33–40.
- Muta, Kumiko, Yoko Obata, and Tomoya Nishino. 2021. "Diabetic Kidney Disease and Cardiovascular Disease." In *Diabetic Kidney Disease*, Springer, 31–45.

- Navarro-Gonzalez, J F. 1998. "Magnesium in Dialysis Patients: Serum Levels and Clinical Implications." *Clinical nephrology* 49(6): 373–78.
- Nguyen, Linh Lan, Steven Su, and Hung T Nguyen. 2014. "Neural Network Approach for Non-Invasive Detection of Hyperglycemia Using Electrocardiographic Signals." In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE, IEEE*, 4475–78.
- Nirengi, Shinsuke et al. 2015. "Human Brown Adipose Tissue Assessed by Simple, Noninvasive Near-Infrared Time-resolved Spectroscopy." *Obesity* 23(5): 973–80.
- Nissenson, Allen R, and Richard E Fine. 2016. *Handbook of Dialysis Therapy E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Olesberg, Jonathon T, Mark A Arnold, and Michael J Flanigan. 2004. "Online Measurement of Urea Concentration in Spent Dialysate during Hemodialysis." *Clinical chemistry* 50(1): 175–81.
- "Online Monitoring of Urea Concentration in Dialysate with Dual-Beam Fourier-Transform near-Infrared Spectroscopy." 2004. *Journal of biomedical optics* 9(3): 553–57.
- Ooi, Boon Seng, A F Darocy, and V E Pollak. 1972. "Serum Transferrin Levels in Chronic Renal Failure." *Nephron* 9(4): 200–207.
- De Palma, J R, C F Bolton, M A Baltzan, and R B Baltzan. 1971. "Adequate Hemodialysis Schedule." *The New England journal of medicine* 285(6): 353.
- Palmer, Biff F, and Deborah J Clegg. 2016. "Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis." *Advances in physiology education*.
- Palmer, Suetonia C et al. 2010. "Meta-Analysis: Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Chronic Kidney Disease." *Annals of internal medicine* 153(1): 23–33.
- Paolini, F, E Mancini, A Bosetto, and A Santoro. 1995. "HemoscanTM: A Dialysis Machine-Integrated Blood Volume Monitor." *The International journal of artificial organs* 18(9): 487–94.
- Pasquini, Celio. 2018. "Near Infrared Spectroscopy: A Mature Analytical Technique with New Perspectives—A Review." *Analytica Chimica Acta* 1026: 8–36.
- Pezzaniti, J Larry, Tzyy-Wen Jeng, Larry McDowell, and Gary M Oosta. 2001. "Preliminary

Investigation of Near-Infrared Spectroscopic Measurements of Urea, Creatinine, Glucose, Protein, and Ketone in Urine.” *Clinical biochemistry* 34(3): 239–46.

Pinto, Márcio et al. 2013. “The New Noninvasive Occlusion Spectroscopy Hemoglobin Measurement Method: A Reliable and Easy Anemia Screening Test for Blood Donors.” *Transfusion* 53(4): 766–69.

Polaschegg, H D. 1993. “Automatic, Noninvasive Intradialytic Clearance Measurement.” *The International journal of artificial organs* 16(4): 185–91.

Poolsup, Nalinee, Naeti Suksomboon, and Aye Mon Kyaw. 2013. “Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring (CGM) on Glucose Control in Diabetes.” *Diabetology & metabolic syndrome* 5(1): 1–14.

“Pozicija Bubreaga u Organizmu.”

https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Ftheodora.com%2Fanatomy%2Fimages%2Fimage1120.gif&imgrefurl=https%3A%2F%2Ftheodora.com%2Fanatomy%2Fthe_urinary_organs.html&docid=qWY1OnNEcgacHM&tbnid=wsGypnXUPEo5WM%3A&vet=10ahUKewjt86ug1_riAhWOiVwKHZDPC3gQ.

Pragst, F. 1991. “Keller, H.: Klinisch-chemische Labordiagnostik Für Die Praxis. Analyse, Befund, Interpretation. 2. Überarbeitete Auflage, 499 S., Mit 238 Abb., Und 80 Tab., Format (Cm) 17×24cm. Stuttgart—New York, Georg Thieme. Pappe.” *Journal für Praktische Chemie* 333(6): 874.

Priyoti, Anika Tabassum et al. 2019. “Non-Invasive Blood Glucose Measurement Using Near Infra-Red Spectroscopy.” In *2019 IEEE R10 Humanitarian Technology Conference (R10-HTC)(47129)*, IEEE, 1–4.

“Problem Overfitting-A.” <https://hackernoon.com/memorizing-is-not-learning-6-tricks-to-prevent-overfitting-in-machine-learning-820b091dc42>.

Rački, Sanjin et al. 2005. “Assessment of Hemodialysis Adequacy by Ionic Dialysance: Comparison to Standard Method of Urea Removal.” *Renal failure* 27(5): 601–4.

———. 2006. “C-Reactive Protein Is a Strong Predictor of Mortality in Hemodialysis Patients.” *Renal failure* 28(5): 427–33.

Ranschaert, Erik R, Sergey Morozov, and Paul R Algra. 2019. *Artificial Intelligence in Medical Imaging: Opportunities, Applications and Risks*. Springer.

- Regidor, Deborah L et al. 2008. "Serum Alkaline Phosphatase Predicts Mortality among Maintenance Hemodialysis Patients." *Journal of the American Society of Nephrology* 19(11): 2193–2203.
- Reich, Gabriele. 2005. "Near-Infrared Spectroscopy and Imaging: Basic Principles and Pharmaceutical Applications." *Advanced drug delivery reviews* 57(8): 1109–43.
- Reiss, Allison B et al. 2018. "CKD, Arterial Calcification, Atherosclerosis and Bone Health: Inter-Relationships and Controversies." *Atherosclerosis* 278: 49–59.
- Rezende, Luiza Raksa, Pablo Brandão de Souza, Giselly Rosa Modesto Pereira, and Jocemir Ronaldo Lugon. 2017. "Metabolic Acidosis in Hemodialysis Patients: A Review." *Brazilian Journal of Nephrology* 39(3): 305–11.
- Rhee, Connie M et al. 2014. "Updates on the Management of Diabetes in Dialysis Patients." In *Seminars in Dialysis*, Wiley Online Library, 135–45.
- Ridel, Christophe et al. 2007. "Ionic Dialysance: A New Valid Parameter for Quantification of Dialysis Efficiency in Acute Renal Failure?" *Intensive care medicine* 33(3): 460–65.
- Rigatto, Claudio, and Patrick Parfrey. 2006. "Therapy Insight: Management of Cardiovascular Disease in the Renal Transplant Recipient." *Nature Clinical Practice Nephrology* 2(9): 514–26.
- Riley, Mark R et al. 1997. "Simultaneous Measurement of Glucose and Glutamine in Insect Cell Culture Media by near Infrared Spectroscopy." *Biotechnology and Bioengineering* 55(1): 11–15.
- Ronco, Claudio et al. 2017. "Multidimensional Classification of Dialysis Membranes." *Expanded Hemodialysis* 191: 115–26.
- Rossert, Jerome, and Marc Froissart. 2006. "Role of Anemia in Progression of Chronic Kidney Disease." In *Seminars in Nephrology*, Elsevier, 283–89.
- Saadati, Shaghayegh et al. 2020. "Biocompatibility Enhancement of Hemodialysis Membranes Using a Novel Zwitterionic Copolymer: Experimental, in Situ Synchrotron Imaging, Molecular Docking, and Clinical Inflammatory Biomarkers Investigations." *Materials Science and Engineering: C* 117: 111301.
- Ságová, Michaela et al. 2019. "Automated Individualization of Dialysate Sodium Concentration

- Reduces Intradialytic Plasma Sodium Changes in Hemodialysis.” *Artificial organs* 43(10): 1002–13.
- Sakaguchi, Yusuke et al. 2014. “Hypomagnesemia Is a Significant Predictor of Cardiovascular and Non-Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis.” *Kidney international* 85(1): 174–81.
- Sánchez-Lozada, Laura Gabriela et al. 2012. “Uric Acid-Induced Endothelial Dysfunction Is Associated with Mitochondrial Alterations and Decreased Intracellular ATP Concentrations.” *Nephron Experimental Nephrology* 121(3–4): e71–78.
- Šant, Skribnerov. “No Title.” <https://cjasn.asnjournals.org/content/5/12/2146>.
- Al Saran, Khalid, Alaa Sabry, Mamdouh Abdulghafour, and Ahmed Yehia. 2010. “Online Conductivity Monitoring of Dialysis Adequacy versus Kt/V Derived from Urea Reduction Ratio: A Prospective Study from a Saudi Center.” *Renal failure* 32(1): 36–40.
- Saran, Rajiv et al. 2020. “US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States.”
- Sargent, J A, and F A Gotch. 1975. “The Analysis of Concentration Dependence of Uremic Lesions in Clinical Studies.” *Kidney international. Supplement* (2): 35.
- Sasaki, Keyaki et al. 2020. “Oxidative Stress and Inflammation as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients: The DREAM Cohort.” *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*: 56069.
- Sehgal, Ashwini R et al. 2002. “Improving the Quality of Hemodialysis Treatment: A Community-Based Randomized Controlled Trial to Overcome Patient-Specific Barriers.” *Jama* 287(15): 1961–67.
- Sharma, Manoj K, Fokko P Wieringa, Arjan J H Frijns, and Jeroen P Kooman. 2016. “On-Line Monitoring of Electrolytes in Hemodialysis: On the Road towards Individualizing Treatment.” *Expert review of medical devices* 13(10): 933–43.
- Shaw, R Anthony, Steven Kotowich, Henry H Mantsch, and Michael Leroux. 1996. “Quantitation of Protein, Creatinine, and Urea in Urine by near-Infrared Spectroscopy.” *Clinical biochemistry* 29(1): 11–19.
- Shigematsu, Takashi et al. 2018. “Long-Term Effects of Etelcalcetide as Intravenous Calcimimetic

Therapy in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism.” *Clinical and experimental nephrology* 22(2): 426–36.

Shrishrimal, Kumarpal, Peter Hart, and Franklin Michota. 2009. “Managing Diabetes in Hemodialysis Patients: Observations and Recommendations.” *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76(11): 649–55.

Siesler, Heinz W, Yukihiro Ozaki, Satoshi Kawata, and H Michael Heise. 2008. *Near-Infrared Spectroscopy: Principles, Instruments, Applications*. John Wiley & Sons.

Smith, Alexander F, Bin Zhao, Mingxu You, and Juan M Jiménez. 2019. “Microfluidic DNA-Based Potassium Nanosensors for Improved Dialysis Treatment.” *Biomedical engineering online* 18(1): 1–13.

Sobolewski, Andrzej L, and Wolfgang Domcke. 2006. “The Chemical Physics of the Photostability of Life.” *Europhysics News* 37(4): 20–23.

Soh, Chit Siang et al. 2008. “Blood Glucose Prediction Using Neural Network.” In *Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic Systems VI*, International Society for Optics and Photonics, 68480B.

Soohee, Melissa et al. 2016. “Changes in Markers of Mineral and Bone Disorders and Mortality in Incident Hemodialysis Patients.” *American journal of nephrology* 43(2): 85–96.

Speer, Mei Y, and Cecilia M Giachelli. 2004. “Regulation of Cardiovascular Calcification.” *Cardiovascular Pathology* 13(2): 63–70.

Staćević, Zvonimir et al. 2007. “The Evaluation of Hemodialysis Adequacy during the Use of Different Dialysis Membranes.” *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 135(1–2): 48–53.

Stephens, Hall. 2018. *CRASH COURSE ANATOMY AND PHYSIOLOGY 5E*. ELSEVIER HEALTH SCIENCES.

Stiller, S, and H Mann. 1986. “The Donnan Effect in Artificial Kidney Therapy.” *Life support systems: the journal of the European Society for Artificial Organs* 4(4): 305–18.

Stoffel, M P, C Barth, K W Lauterbach, and C A Baldamus. 2004. “Evidence-Based Medical Quality Management in Dialysis--Part I: Routine Implementation of QiN, a German Quality Management System.” *Clinical nephrology* 62(3): 208–18.

Sudharsan, Bharath, Malinda Peoples, and Mansur Shomali. 2014. “Hypoglycemia Prediction

- Using Machine Learning Models for Patients with Type 2 Diabetes.” *Journal of diabetes science and technology* 9(1): 86–90.
- Sultan, Y et al. 1990. “Activation of Platelets, Coagulation and Fibrinolysis in Patients on Long-Term Haemodialysis: Influence of Cuprophane and Polyacrylonitrile Membranes.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 5(5): 362–68.
- Swets, John A. 1979. “ROC Analysis Applied to the Evaluation of Medical Imaging Techniques.” *Investigative radiology* 14(2): 109–21.
- . 1986. “Indices of Discrimination or Diagnostic Accuracy: Their ROCs and Implied Models.” *Psychological bulletin* 99(1): 100.
- Takahashi, A et al. 2004. “The Mechanism of Hypoglycemia Caused by Hemodialysis.” *Clinical nephrology* 62(5): 362–68.
- Takenaka, Shigeori, and Bernard Juskowiak. 2011. “Fluorescence Detection of Potassium Ion Using the G-Quadruplex Structure.” *Analytical Sciences* 27(12): 1167.
- Takeuchi, Masato et al. 2006. “States of H₂O Adsorbed on Oxides: An Investigation by near and Mid Infrared Spectroscopy.” *Applied Catalysis A: General* 307(1): 13–20.
- Tamura, Tomomi et al. 2019. “Serum Magnesium Levels and Mortality in Japanese Maintenance Hemodialysis Patients.” *Blood purification* 47(2): 88–94.
- Todorović, Ljubiko. *Dijaliza*.
- Tonelli, Marcello et al. 2009. “CLINICAL PERSPECTIVE.” *Circulation* 120(18): 1784–92.
- Toussaint, Nigel D, and Peter G Kerr. 2007. “Vascular Calcification and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Implications and Management.” *Nephrology* 12(5): 500–509.
- Tsenkova, Roumiana. 2006. “Aquaphotomics: Exploring Water-Light Interactions for a Better Understanding of the Biological World. Part 2: Japanese Food, Language and Why NIR for Diagnosis?” *NIR news* 17(5): 8–14.
- . 2008. “Aquaphotomics: The Extended Water Mirror Effect Explains Why Small Concentrations of Protein in Solution Can Be Measured with near Infrared Light.” *NIR news* 19(4): 13–14.
- . 2009. “Aquaphotomics: Dynamic Spectroscopy of Aqueous and Biological Systems Describes Peculiarities of Water.” *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 17(6): 303–13.

- Tusa, James K, and Huarui He. 2005. "Critical Care Analyzer with Fluorescent Optical Chemosensors for Blood Analytes." *Journal of Materials Chemistry* 15(27–28): 2640–47.
- Ueda, Norishi, and Kazuya Takasawa. 2018. "Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease." *Nutrients* 10(9): 1173.
- Uhlin, Fredrik. 2006. "Hemodialysis Treatment Monitored on Line by Ultra Violet Absorbance." University of Linköping.
- Uhlin, Fredrik, Ivo Fridolin, Lars-Göran Lindberg, and Martin Magnusson. 2003. "Estimation of Delivered Dialysis Dose by On-Line Monitoring of the Ultraviolet Absorbance in the Spent Dialysate." *American Journal of Kidney Diseases* 41(5): 1026–36.
- . 2005. "Estimating Total Urea Removal and Protein Catabolic Rate by Monitoring UV Absorbance in Spent Dialysate." *Nephrology Dialysis Transplantation* 20(11): 2458–64.
- Uhlin, Fredrik, Ivo Fridolin, Martin Magnusson, and Lars-Göran Lindberg. 2006. "Dialysis Dose (Kt/V) and Clearance Variation Sensitivity Using Measurement of Ultraviolet-Absorbance (on-Line), Blood Urea, Dialysate Urea and Ionic Dialysance." *Nephrology Dialysis Transplantation* 21(8): 2225–31.
- Umimoto, K, Y Kanaya, H Kawanishi, and N Kawai. 2009. "Measuring of Uremic Substances in Dialysate by Visible Ultraviolet Spectroscopy." In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany*, Springer, 42–45.
- Vanholder, Raymond et al. 2003. "Review on Uremic Toxins: Classification, Concentration, and Interindividual Variability." *Kidney international* 63(5): 1934–43.
- Vasilevski, A M, and N V Kornilov. 1999. "Monitoring the Dialysis Liquid during Hemodialysis from the Extinction Spectra in the UV Region." *Journal of Optical Technology* 66(8): 692.
- Vicks, Steven L, Michael L Gross, and Gunther W Schmitt. 1983. "Massive Hemorrhage Due to Hemodialysis-Associated Thrombocytopenia." *American journal of nephrology* 3(1): 30–33.
- Vinhas, J et al. 2012. "Treatment of Anaemia with Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Chronic Kidney Disease Does Not Lower Mortality and May Increase Cardiovascular Risk: A Meta-Analysis." *Nephron Clinical Practice* 121(3–4): c95–101.
- Virdis, Agostino et al. 2020. "Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality over 20 Years." *Hypertension* 75(2): 302–8.

- Vlahos, George E, Thomas W Ferratt, and George Knoepfle. 2004. "The Use of Computer-Based Information Systems by German Managers to Support Decision Making." *Information & Management* 41(6): 763–79.
- Vlatković, Vlastimir, and Biljana Stojimirović. 2006. "Određivanje Ostvarene Doze Hemodijalize Standardnim Metodama i Modulom Za Neprekidno Praćenje Klirensa." *Vojnosanitetski Pregled: Military Medical & Pharmaceutical Journal of Serbia* 63(8).
- . "DIJAGNOSTIČKE METODE U BOLESTIMA BUBREGA."
- Vorbeck-Meister, Irene, Regina Sommer, Friedrich Vorbeck, and Walter H Hörl. 1999. "Quality of Water Used for Haemodialysis: Bacteriological and Chemical Parameters." *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 14(3): 666–75.
- Wali, Ashwarya Sheel, and Amit Tyagi. 2020. "Comparative Study of Advance Smart Strain Approximation Method Using Levenberg-Marquardt and Bayesian Regularization Backpropagation Algorithm." *Materials Today: Proceedings* 21: 1380–95.
- Wild, Sarah et al. 2004. "Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030." *Diabetes care* 27(5): 1047–53.
- Wilkinson, Thomas J et al. 2019. "Characterising Skeletal Muscle Haemoglobin Saturation during Exercise Using Near-Infrared Spectroscopy in Chronic Kidney Disease." *Clinical and experimental nephrology* 23(1): 32–42.
- Williams, P C, K H Norris, and W S Zarowski. 1982. "Influence of Temperature on Estimation of Protein and Moisture in Wheat by Near-Infrared Reflectance." *Cereal Chem* 59(6): 427–73.
- Wintrobe, Maxwell Myer. 2008. 1 *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Witten, Ian H, Eibe Frank, Mark A Hall, and Christopher J Pal. 2016. *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. Morgan Kaufmann.
- Workman Jr, Jerry, and Lois Weyer. 2007. *IZ PRACTICAL GUIDE INTEPRETIVE NEAR LINAR SPECTROSCOPZY*. CRC press.
- Wu, D Y J et al. 2005. "Association between Serum Bicarbonate and Death in Hemodialysis Patients: Is It Better to Be Acidotic or Alkalotic?" *Hemodialysis International* 9(1): 87.

- Wu, Lingping et al. 2019. "Baseline Serum Magnesium Level and Its Variability in Maintenance Hemodialysis Patients: Associations with Mortality." *Kidney and Blood Pressure Research* 44(2): 222–32.
- Yamakoshi, Yasuhiro et al. 2007. "A New Non-Invasive Method for Measuring Blood Glucose Using Instantaneous Differential near Infrared Spectrophotometry." In *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE*, 2964–67.
- Ye, Yuqiu et al. 2018. "Hemoglobin Targets for the Anemia in Patients with Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials." *Renal failure* 40(1): 671–79.
- Zawada, Adam M et al. 2020. "Serum Uric Acid and Mortality Risk Among Hemodialysis Patients." *Kidney international reports* 5(8): 1196–1206.
- Zhang, Shengzhao et al. 2018. "Nondestructive Measurement of Hemoglobin in Blood Bags Based on Multi-Pathlength VIS-NIR Spectroscopy." *Scientific reports* 8(1): 2204.
- Zhang, Yuqi et al. 2019. "Advances in Transdermal Insulin Delivery." *Advanced drug delivery reviews* 139: 51–70.
- Zhao, Yuhui et al. 2019. "PLS Subspace-Based Calibration Transfer for near-Infrared Spectroscopy Quantitative Analysis." *Molecules* 24(7): 1289.
- Zhu, Ying. 2011. "Automatic Detection of Anomalies in Blood Glucose Using a Machine Learning Approach." *Journal of Communications and Networks* 13(2): 125–31.
- Zuo, Ping, Yingchun Li, Jie Ma, and SiLiang Ma. 2005. "Analysis of Noninvasive Measurement of Human Blood Glucose with ANN-NIR Spectroscopy." In *Neural Networks and Brain, 2005. ICNN&B'05. International Conference On, IEEE*, 1350–53.

9 Prilog

9.1 Istorija hemodijalize

Danas se smatra da je osnove dijalize postavio Thomas Graham (Slika 121) (1805-1869. god) profesor na Katedri za hemiju na Kraljevskom univerzitetu u Londonu. On je zapazio da biljni pergament selektivno propušta kristaloide ali ne i koloide koji su se nalazili u rastvoru. Graham ovu pojavu naziva „dijaliza“ (grč. *dia* – kroz, *lisis* – deljenje, razlaganje) (Drukker, Parsons, and Maher 2012). , shvata da se ova polupropustljiva membrana može iskoristiti za razdvajanje uree iz urina i da se otkriće može primeniti u medicini (Kes 2001).



Slika 121. Thomas Graham (Cameron 2002)

Godine 1913. na Internacionalnom kongresu u Londonu opisan je proces hemodijalize. Iste godine naučnici sa univerziteta John Hopkins u Baltimoru, među kojima i John Abel (Slika 122), sporevli su dijalizu anesteziranih zečeva, usmeravajući njihovu krv kroz sistem cevi sa polupropusnim membranama koje su bile potopljene u rastvor natrijum hlorida i glukoze.

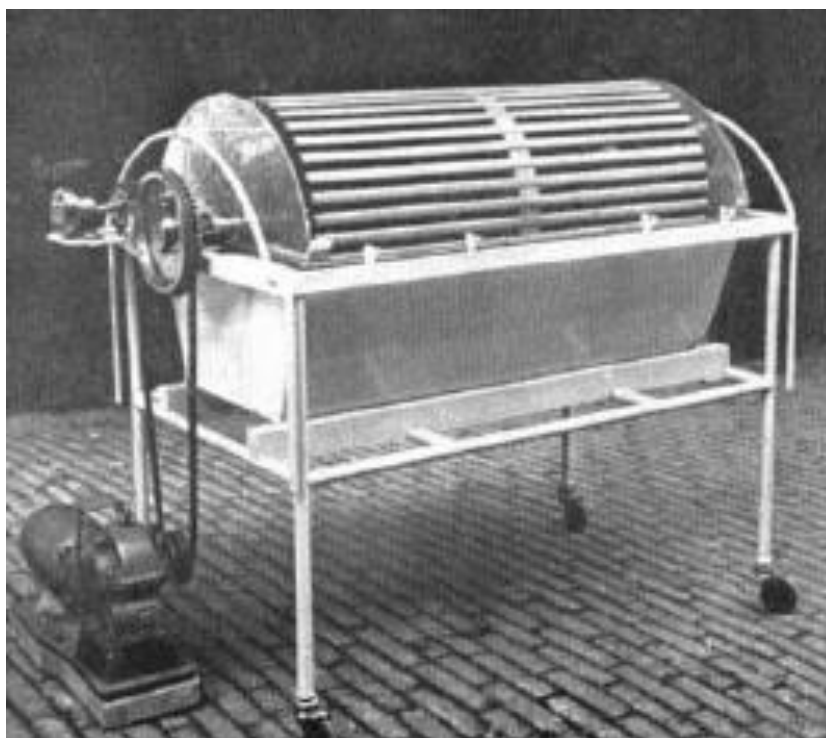


Slika 122. John Abel (Cameron 2002)

Desetak godina kasnije, 1924. godine, Georg Haas izvodi prvu uspešnu hemodijalizu na čoveku. Mašina za dijalizu se sastojala od staklenog cilindra u kome su se nalazile paralelno postavljene celofanske cevi, kroz koje je proticala krv pacijenta. Krv je „povlačena“ iz arterije, a „vraćana“ u venu, dok je kao antikoagulans korišćen hirudin. Prva hemodijaliza ovim režimom trajala je svega 15 minuta, (Fagetie 1999). Nekoliko godina kasnije je toksični hirudin zamenjen heparinom te je uspešno izvedeno 11 izolovanih tretmana hemodijalize, ali je zbog nedovoljne podrške dalje usavršavanje ove metode obustavljeno (Kes 2001).

Tokom Drugog svetskog rata holanđanin Vilijam Johan Kolff konstruiše prvi rotacioni dijalizator koji se sastojao od cilindra koji je bio obmotan celofanskim cevima kroz koje je proticala krv potiskivana snagom srčanih kontrakcija (Slika 123). Ceo cilindar je bio zaronjen u tečnost za

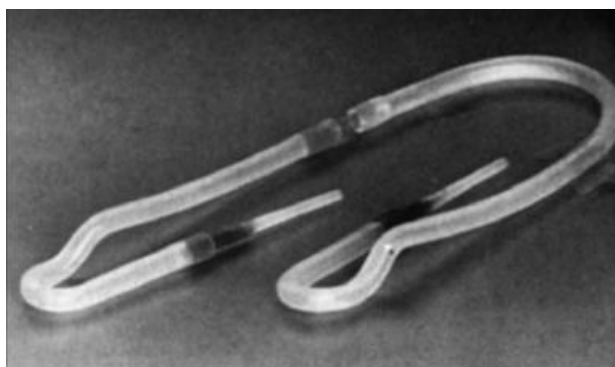
dijalizu.



Slika 123. Kofova mašina (Cameron 2002)

Nekoliko godina kasnije modifikovan tip Kolfovog dijalizatora je korišćen u bolnici Peter Bent Brigham u Bostonu (Hrvacevic 2009).

Tokom svih ovih godina najveću prepreku za hronično sprovođenje hemodijaliza predstavljalo je obezbeđivanje trajnog pristupa arterijskim i venskim krvnim sudovima. Ovaj problem je rešen otkrićem teflona i silastike. Korišćenjem ovih materijala, cevi koje dovode i odvođe krv do pacijenta mogle su se na jednostavniji način povezati sa arterijskim i venskim sistemom, uz smanjen rizik krvavljenja i infekcije (Slika 124).



Slika 124. Skribnerov Šant. od silastike sa umecima od teflona koji osiguavaju sigurno spajanje (Šant n.d.)

Tako se 1960. godine stvara temelj za ponavljanje hemodijaliza kreiranjem trajnijeg pristupa krvnim sudovima, radom Beldinga Skribnera. Prvi bolesnik sa tzv. Skribnerovim šantom bio je Klajd Šilds, koji je živio 11 godina na dijalizi (Todorović n.d.).



Slika 125. Klajd Šilds, prvi pacijent sa AV šantom (Todorović n.d.)



Slika 126. James E. Cimino, Kenneth Charles Appell i Michael Brescia (James E. Cimino n.d.)

Ovde ste previše naglo stali u odnosu na detaljnost koju ste pokazali u prethodnom delu. Na slici 10 su hirurzi koji su prvi napravili šant (spoj) između sopstvene arterije i vene pacijenta, dakle ispod kože, čime se smanjila mogućnost infekcije i tromboze. Njihova tehnika se i dan danas primenjuje u praksi i zadužili su hiljade i hiljade pacijenata jer je tek takav vaskularni pristup omogućio hronično sprovođenje HD i dugoročnije preživaljavanje bolesnika na ovoj metodi.

Poslednjih decenija dosta se radilo na usavršavanju aparata za dijalizu, tehnike i materijala od kojih su napravljene dijalizne membrane. Tako su konstruisani aparati sa kontrolisanom volumetrijom, tehnike izvođenja dijalize su menjane sa ciljem da obezbede što duže preživljavanje bolesnika uz smanjenje incidence komorbiditeta vezanih za sam dijalizni postupak i poboljšanje kvaliteta života.

9.2 NIR spektroskopija

9.2.1 Otkriće Bliske infracrvene spektroskopije

Interakcija svetlosti i materije dugo je privlačila pažnju brojnih naučnika. Prvi zapisi potiču još od Ptolemaeus-a (130. godina) koji je proučavao prelamanje svetlosti kroz brojne transparentne materijale. 1305. godine Von Freiburg izučavao je pojavu duge koja se pojavljivala kada je propuštao svetlost kroz staklene prizme napunjene vodom. Sredinom osamnaestog veka, mnogobrojni krucijalni zakoni fizike su utemeljeni, od strane velikana poput Snell-a, Huygens-a, Newton-a, Bradley-a, i Priestly-a. Herschel-ovo otkriće bliske infracrvene svetlosti samo je jedno u nizu značajnih otkrića tog vremena. Sir William Herschel, bio je jedan od najbrilijantnijih astronoma svoga vremena.



Slika 127. Sir William Hersche (Herschel n.d.)

Ovaj naučnik 1800. godine objavljuje dva rada, u kojima opisuje temperaturne razlike u spektru idući od plave ka crvenoj boji u vidljivom delu spektra.

Coblentz je 1905. godine objavio seriju radova i nekoliko stotina snimljenih spektara komponenti u regionu od 1-15 μm talasne dužine. Njegovo najznačajnije otkriće bilo je da ne postoje dve iste komponente sa istim spektrom, iako poseduju iste elemente koji ulaze u njihov sastav. Svaka komponenta poseduje svoj jedinstven „otisak prsta“. Takođe, Coblentz primećuje određeni patern u spektrima, napr. sve komponente koje poseduju OH grupu, bilo da su alkoholi ili fenoli, apsorbuju u određeno jasno definisanom delu spektra. Na taj način bilo je jednostavno precizno definisati određene molekularne grupe. Coblentz je dao fizičarima novi alat, spektroskopiju, koja pruža informacije o strukturi komponenata. Coblentz-ovi savremenici su usavrešavali postojeću instrumentaciju da bi se decenijama kasnije došlo do današnjih uređaja.

Tokom prve polovine dvadesetog veka, naučnici ulažu veliki trud za izgradnju spektralne data baze organskih komponenti i dodeljivanja spektralnih karakteristika funkcionalnim grupama.

Interesantno je saznanje da je do 1970-ih godina samo 50 naučnih radova objavljeno na temu Bliske infracrvene spektroskopije. Tokom Drugog svetskog rata uloženo je mnogo za razvoj PbS kao detektora infracrvene svetlosti, za vojne svrhe. Za razliku od NIR spektra, mid-IR se nije koristio za

istraživanja u početku zahvaljujući mnogobrojnim overtonovima i kombinacionim trakama koje su se preklapale i samim tim činile ovaj opseg talasnih dužina komplikovanim za istraživanje (Burns and Ciurczak 2007).

9.2.1.1 Digitalna revolucija

Moderna NIR tehnologija leži na softverskoj obradi podataka. Sam pronalazak data analize počiva u ranim 1930-im godinama. Tokom 1933, Hotelling je objavio rad o PCA (Principal Component Analysis), dok je Mahalanobis formulisao matematički pristup za obradu grupa podataka i njihovo razdvajanje u multidimenzionom prostoru (Burns and Ciurczak 2007).

Tokom 1980. godina dolazi do naglog razvoja u sveri mikroprocesora, pa je samim tip sofisticiranija analiza podataka bila omogućena kao i upotreba Multilinearne regresije (*eng. multiple linear regression-MLR*), Metode najmanjih kvadrata (*eng. partial least squares*), PCA i analize klastera (Burns and Ciurczak 2007).

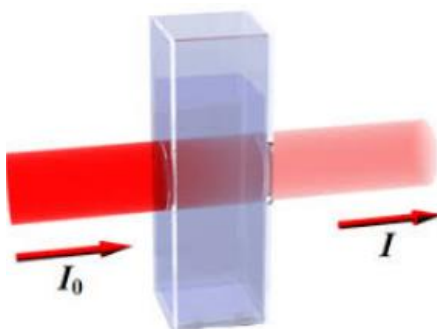
NIR spektroskopija je doživela revoluciju tokom 1970-ih godina i danas se koristi širom sveta (Burns and Ciurczak 2007).

9.2.2 Osnove NIR spektroskopije

Postavljanjem novih standarda u hemijskoj, petrohemijskog, farmaceutske, kozmetičke, agrikulturnoj i industriji hrane došlo je do masovne upotrebe NIR spektroskopije. NIR spektar ne pruža samo informaciju o hemijskoj strukturi već pruža informaciju o fizičkom stanju i organizaciji materije koja se ispituje. NIR spektroskopija nije samo rutinski alat već je i moćno oružje koje može dati jedinstvenu informaciju o strukturi, koju ne može dati ni jedna druga vrsta spektroskopije (McClure 1994).

Ukoliko se promena intenziteta propuštenog infracrvenog svetla predstavi u zavisnosti od talasnog broja, ili talasne dužine dobijamo infracrveni spektar. Infracrveni spektar se dobija u formi zavisnosti talasnog broja ($\bar{\nu}$) ili talasne dužine (λ). Transmitansa predstavlja količnik intenziteta propuštenog I i upadnog zraka I_0 i izražava se u procentima:

$$\%T = \frac{I}{I_0} 100\%$$



Slika 128. Transmitansa je odnos između intenziteta propuštenog i upadnog zraka svetlosti

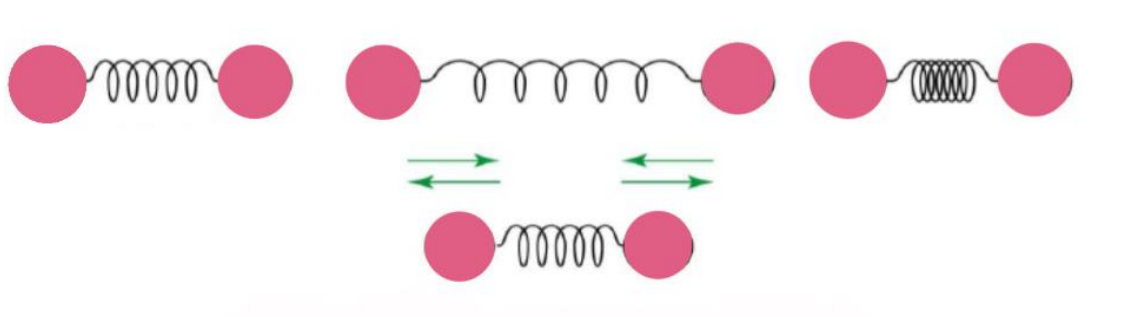
Izgled infracrvenog spektra je vrlo karakterističan za svako jedinjenje, i u direktnoj je vezi sa strukturom atoma ili molekula.

9.2.2.1 Apsorpciona tehnika NIR spektroskopije

Svaka funkcionalna grupa u molekulu ili veza zahteva različitu frekvenciju da bi došlo do apsorpcije zračenja. Kao posledica te pojave karakterističan pik se može uočiti za svaku funkcionalnu grupu ili deo molekula (Burns and Ciurczak 2007).

Ukoliko želimo da razmatramo činjenice od kojih zavisi frekvencija vibracije neke određene hemijske veze, tj. frekvencija infracrvenog zračenja koju ta veza apsorbuje uobičajeno je da se molekul radi boljeg razumevanja predstavi dvoatomnim modelom mehaničkog oscilatora (Slika 129) (Burns and Ciurczak 2007).

Model atoma se može predstaviti pomoću tegova različitih masa m_1 i m_2 koji neprestano osciluju između maksimalno istegnutog i maksimalno sabijenog položaja, dok opruga koja se nalazi između njih predstavlja model hemijske veze. Ukoliko predstavljeni model povežemo sa mehaničkim oscilatorom, za čiju osnovnu frekvenciju važi Hukov zakon, možemo izvesti izraz za prirodnu frekvenciju vibracije atoma u dvoatomnom molekulu (Burns and Ciurczak 2007).



Slika 129. Model dvoatomnog oscilatora

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{K}{\mu}}$$

Gde je K - konstanta hemijske veze, koja je proporcionalna jačini veze, dok je μ redukovana masa:

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

Iz ove jednačine možemo videti da frekvencija vibracije određene hemijske veze, odnosno apsorbovanog IC zračenja zavisi od njene jačine i od mase atoma (Burns and Ciurczak 2007).

Ukoliko je veza jača, vrednost K je veća, pa je samim tim veća i njena frekvencija vibracije, odnosno frekvencija apsorbovanog zračenja (Burns and Ciurczak 2007).

Energija koja je potrebna za prelaz iz osnovnog stanja ($v=0$) u prvo pobuđeno stanje ($v=1$) jednaka energiji zračenja čija je frekvencija ista kao i prirodna frekvencija date hemijske veze:

$$E_{0 \rightarrow 1} = E_1 - E_0 = \left(1 + \frac{1}{2}\right) \times h\nu - \left(0 + \frac{1}{2}\right) \times h\nu = h\nu$$

Dakle, da bi došlo do prelaza na sledeći viši energetski nivo potrebno je dovesti energiju zračenja upravo one frekvencije ν koja je prirodna frekvencija date hemijske veze. Energetski prelaz kod kojeg je $\nu = 1$ naziva se osnovni i najveći broj apsorpcionih maksimuma u infracrvenom spektru potiče upravo od osnovnih prelaza $0 \rightarrow 1$.

U infracrvenim spektrima ponekada možemo zapaziti i slabe trake koje odgovaraju razlici ili zbiru frekvencija osnovnih traka, te trake predstavljaju kombinacione trake. Takođe se u obzir moraju uzeti i vodonične veze koje se formiraju između molekula, jer one utiču na vibraciona energetska stanja, tako što pomeraju postojeće apsorpcione trake ili dovode do formiranja novih (Reich 2005). NIR apsorpcione trake su široke, preklapaju se i obično su 10 do 100 puta su slabije od odgovarajućih fundamentalnih apsorpcionih traka u mid-IR oblasti. Ove karakteristike ograničavaju osetljivost klasične spektroskopije i zahtevaju korišćenje hemometrijskih metoda da bi se dobile odgovarajuće informacije. Međutim, mali apsorpcioni koeficijenti, omogućavaju duboku penetraciju svetlosti i prilagođavanje debljine uzorka. Ova karakteristika zapravo predstavlja prednost, jer omogućava analizu uzoraka koji jako apsorbuju svetlost ili onih koji svetlost rasejavaju, kao što su to mutni fluidi kod kojih može da se koristi mod reflektanse ili transmitanse bez predhodnog predtretmana (Reich 2005).

Hemijske veze drže na okupu atome u svakom molekulu, energija fotona u infracrvenoj oblasti nije dovoljno velika da raskine te hemijske veze, već ova energija izaziva samo vibracione ekscitacije kovalentnih veza između atoma ili atomskih grupa. Sam proces apsorpcije IC zračenja je električne prirode i da bi došlo do njega moraju se zadovoljiti dva uslova:

1. Frekvencija vibracije hemijske veze mora biti jednaka frekvenciji zračenja
2. Hemijska veza mora da ima svojstva električnog dipola

Jako je bitno napomenuti da od frekvencije vibracije hemijske veze zavisi položaj apsorpcionog maksimuma $\overline{\nu_{max}}$, dok od veličine promene dipolnog momenta zavisi njegov intenzitet.

9.2.2.2 Povezanost spektra i molekularne koncentracije

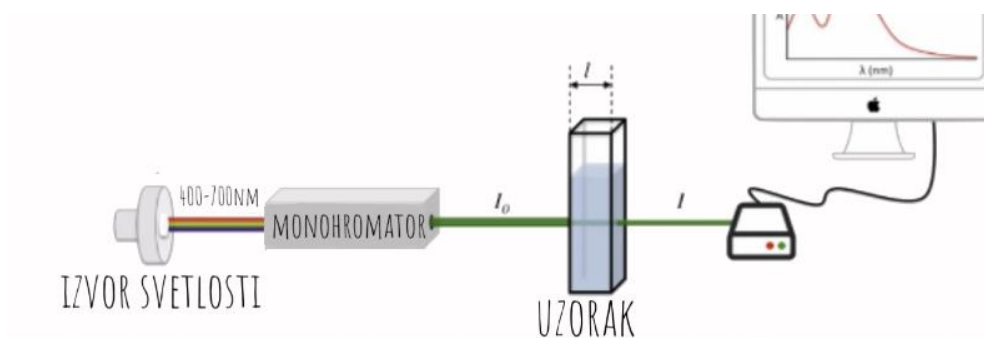
Promena u spektralnom odgovoru je direktno povezana sa koncentracijom određene supstance u rastvoru, opisana je od strane Bouguer, Lambert i Beer zavisnosti, i naziva se Beer-ov zakon. Beer-ov zakon je opisan sa zavisnošću između Apsorbance (A), apsorptivnošću ϵ , specifične molekularne vibracije, i koncentracije (c) molekula, gde l predstavlja dužinu optičkog puta (Workman Jr and Weyer 2007). Veza između spektralnog signala i koncentracije određenog molekula data je vezom:

$$A = \epsilon cl$$

$$\epsilon = \frac{A}{cl}$$

Transmitansa se može izraziti putem sledećeg zakona:

$$T = \frac{I}{I_0} = 10^{-\epsilon cl} \rightarrow Abs. = A = -\log_{10} \left(\frac{I}{I_0} \right) = -\log_{10} T = \epsilon cl$$



Slika 130. Beer-lamberov zakon

gde I i I_0 predstavljaju energiju koja je detektovana posle interakcije sa uzorkom i inicijalne energije koja je poslata ka uzorku.

Reflektansa se može izraziti preko izraza:

$$R = \frac{I}{I_0} = 10^{-\epsilon cl} \rightarrow Abs. = A = -\log_{10} \left(\frac{I}{I_0} \right) = -\log_{10} R = \epsilon cl$$

Moderni spektrometri pomoću ove zakonosti kao izlaz daju vrednosti transmitanse (T), reflektanse (R), i apsorbance (A) na y osi, nasuport vrednosti talasne dužine (nanometri, mikroni) ili talasnog broja (cm^{-1}) koji se predstavlja na x osi. (Workman Jr and Weyer 2007)

9.3 Voda i Bliska infracrvena spektroskopija

Bliska infracrvena spektroskopija (NIR) i infracrvena spektroskopija (IR) se koriste prilikom istraživanja molekularnih struktura. Voda je veliki apsorber infracrvene energije (Chaplin 2011), i kao rezultat toga u ovom regionu se mogu ispitivati samo mali i veoma tanki uzorci. Što ovu metodu čini otežanom za ispitivanje živih i vodenih sistema. Sa druge strane apsorpcija vode u bliskoj infracrvenoj oblasti je nekoliko puta slabija, čineći ovaj spektralni region moćnim prilikom ispitivanja tankih uzoraka. Ova karakteristika NIR spektroskopije pruža mogućnost izučavanja bioloških sistema u celini na nedestruktivni način, veoma brzo, koristeći veće optičke puteve (veće debljine uzoraka) bez posebne pripreme uzorka.

VIS-NIR spektar sadrži i informaciju o rasejanju svetlosti koja je pod velikim uticajem temperature i pH vrednosti (Tsenkova 2009). Spektar vode u VIS-NIR regionu se prostire od 680-2500 nm, i nalazi se u vidu dva dominantna široka pika koji su poznati kao prvi i drugi overton, i nekoliko manjih pikova koji su poznati kao kombinacione apsorpcione trake. Spektralni region u kome se nalaze overtonovi poseduju i manje pikove koji se preklapaju. Upravo zbog toga, sirovi VIS-NIR apsorpcioni spektar nije predstavljen jednom apsorpcionom trakom Gausovog tipa. Da bi došli do informacija o pojedninačnim molekulima ili strukturama neophodna je primena multivariacione analize ili data mining pristupa (Tsenkova 2009). Overtonovi i karakteristične apsorpcione trake bioloških sistema izučavaju se pomoću spektroskopije overtonova (Tsenkova 2009).

Istraživanja vršena od strane Hirschfeld-a (Hirschfeld 1985) i Iwamoto (Iwamoto 1987) pokazuju da pozicija apsorpcionih vrhova vode, zavisi i od konstituenata koji se nalaze u vodi. To je jasan pokazatelj da spektar vode zavisi od vibracionih modova rastvorenih supstanci koji se u vodi kao medijumu nalaze. Vibracije molekula vode, ili vodene molekularne konformacije zavise od interakcije sa drugim molekulima u rastvoru (Tsenkova 2009). Ova rana istraživanja doprinela su razumevanju vode kao sistema. Daljim analizama dokazano je da se pikovi u VIS-NIR regionu sistematski pojavljuju prilikom analize uzoraka različitog porekla. Svi uzorci koji su opisivani bili su različiti, a zajednički supstituent svih bila je voda. Sve ustanovljene apsorpcione trake pokazivale su i opisivale različite molekularne konformacije vode (Tsenkova 2009).

Na molekularnom nivou, voda nije homogena struktura. Različite vodene konfiguracije, kao što su dimeri, trimeri, vodene ljuspe, doprinose različito izgledu spektra vode u NIR spektru. Ove konfiguracije su veoma osetljive na promene koje u sistem unose različiti molekuli ili klasteri, NIR apsorpcioni spektar sadrži značajne informacije o rastvorima koji se nalaze u vodi. Rastvori proteina i biomolekula, suspenzije malih čestica u vodi i brojnih bioloških sistema kao što su ćelije, telesne tečnosti i tkiva analizirana su uz pomoć VIS-NIR spektroskopije (Murayama et al. 1998; Tsenkova 2006, 2008). Tokom ovih istraživanja potvrđene su određene apsorpcione trake koje voda poseduje u ovom regionu i to pod različitim promenama, kao što je koncentracija rastvorenih supstanci, temperatura, nivo osvetljenosti itd.

9.4 Machine learning Algoritmi

Razlog zbog kojeg je mašinsko učenje nauka, a ne inženjerska disciplina je taj da zahteva neki određeni nivo umetnosti da bi se postigli dobri rezultati. Umetnički element mašinskog učenja poseduju mnogo oblika. Na primer, morate razmotriti kako se podaci koriste. Neki podaci služe kao osnovna linija koja trenira algoritam za postizanje određenih rezultata. Preostali podaci obezbeđuju izlaz koji se koristi za razumevanje osnovnih obrazaca. Ne postoje posebna pravila koja regulišu balansiranje podataka, preprocesiranje podataka takođe pruža određenu količinu umetničkog kvaliteta rezultatu. On takođe može podesiti algoritme na određene načine ili poboljšati način kako algoritam funkcioniše. Fino podešen algoritam može napraviti razliku između robota koji uspešno prolazi put kroz prepreke ili onog koji udara u svaku od njih.

Statistika, jedna od metoda mašinskog učenja, je metoda opisivanja problema pomoću matematike. Kombinujući velike podatke sa statistikom, možemo kreirati okruženje za mašinsko učenje u kojem mašina razmatra verovatnoću bilo kog događaja. Algoritmi određuju kako mašina interpretira velike podatke. Algoritam koji se koristi za izvođenje mašinskog učenja utiče na ishod procesa učenja i, samim tim, na rezultate koje dobijamo. Pre nego što algoritam može nešto da uradi na putu mašinskog učenja, moramo ga obučiti. Proces obuke menja način na koji algoritam posmatra velike podatke.

Veliki podaci se bitno razlikuju od toga da su oni samo velika baza podataka. Da, veliki podaci podrazumevaju mnogo podataka, ali takođe uključuje se ideja složenosti i dubine. Izvor podataka sadrži mnoge varijable - koje sve na neki način utiču na rezultat. Sama dimenzija skupa podataka nije jedini problem koji treba razmotriti - takođe je bitno razmotriti kako skup podataka učitava i prenosi nove podatke tako da ga sistem može obraditi. U većini slučajeva, programeri pokušavaju da memorišu skup podataka u memoriji da bi omogućili brzu obradu.

Važno je pregledati neke osnovne statističke koncepte vezane za verovatnoću i statistiku i razumeti kako oni mogu bolje pomoći da opišemo informacije koje koriste algoritmi mašinskog učenja.

Ukoliko posedujeo težnju da naučimo algoritam kako da otkrije bolest, moramo se suočiti sa činjenicom da ne možemo da napravimo matricu koja sadrži sve pojave bolesti, tako da informacije koje pružamo algoritmu nisu potpune.

U statistici, populacija se odnosi na sve događaje i objekte koje želimo meriti, a uzorak je deo skupa odabran prema određenim kriterijumima. Korišćenje slučajnog uzorkovanja, koje uzima događaje ili objekte za nasumično predstavljanje, pomaže u stvaranju skupa primera za mašinsko učenje kako bi se naš algoritam obučio za učenje iz svih mogućih primera. Uzorkovanje funkcioniše jer su raspodele vrednosti u uzorku slične onima u populaciji.

9.4.1 Perceptron

U korenu svih glavnih tehnika mašinskog učenja uvek postoji algoritam koji se zasniva na donekle međusobnoj povezanosti linearnih kombinacija, stabala odlučivanja, ili nekih vrsta bajesovskog probablističkog rasuđivanja.

Frank Rosenblatt iz Cornell Aeronautical Laboratorije osmislio je perceptron 1957. godine pod pokroviteljstvom Američkog pomorskog istraživanja. Rosenblatt je bio psiholog i pionir u oblasti veštačke inteligencije. Sposoban za kognitivnu nauku, njegova ideja bila je da stvori kompjuter koji bi mogao da uči na osnovu greške, baš kao što to čini čovek. Ideja je uspešno razvijena, a na početku perceptron nije bio zamišljen samo kao deo softvera, kreiran je kao softver koji radi na namenskom hardveru. Upotreba kombinacije omogućila je brže i preciznije prepoznavanje složenih slika nego što je to bilo moguće u bilo kom drugom sistemu. Nova tehnologija je izazvala velika očekivanja i izazvala ogromne kontraverze kada je Rosenblatt potvrdio da je perceptron embrion nove vrste kompjutera koji će biti u stanju da hoda, govori, vidi, piše, pa čak i reprodukuje sebe i da bude svestan svog postojanja. Nepotrebno je reći da perceptron nije ostvario očekivanja svog kreatora. Ubrzo je pokazao ograničen kapacitet, čak i u specijalizaciji za prepoznavanje slika. Opšte razočaranje izazvalo je prvu zimu i privremeno napuštanje ideje o veštačkoj inteligenciji sve do 1980-ih.

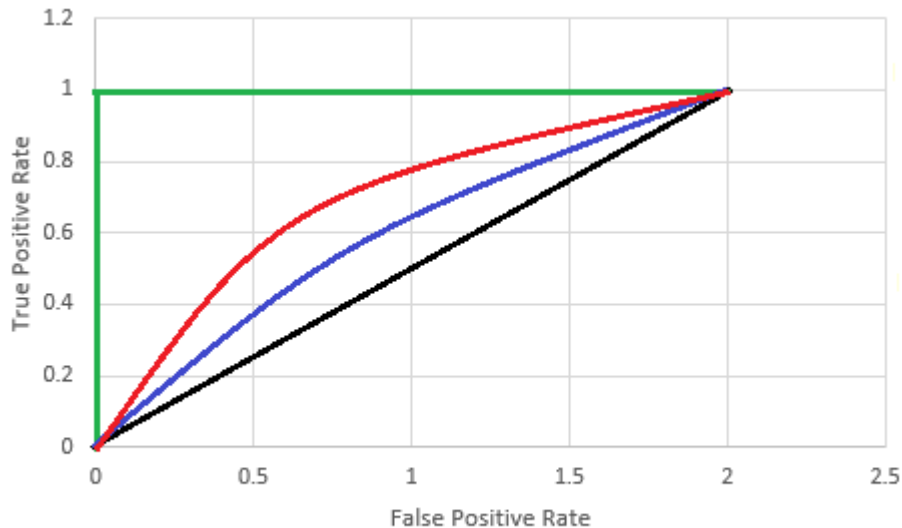
Prirodna specijalnost perceptrona je binarna klasifikacija. Osim klasifikacije, perceptron ne može pružiti mnogo više informacija. Na primer, ne može se koristiti za procenu verovatnoće tačnosti u predviđanjima. U matematičkim terminima, perceptron pokušava da minimizira funkciju troškova, ali to čini samo za primere koji su pogrešno klasifikovani.

9.4.2 ROC kriva

ROC krive su korisne za razumevanje ravnoteže između tačno pozitivnih i lažno pozitivnih predikcija. Sci-kit learn paket u Python-u, ima ugrađene funkcije za ROC krive i za njihovo analiziranje. Ulazi u ove funkcije (`roc_curve` and `roc_auc_vrednost`) su stvarne oznake i predviđene verovatnoće (ne predviđene oznake).

Funkcija pruža sledeće rezultate:

- Prag (*eng. thresholds*) vraća sve jedinstvene verovatnoće predviđanja u opadajućem redosledu
- FPR- stopa lažno pozitivnih ($FP / (FP + TN)$) za svaki prag
- TPR- stvarna pozitivna stopa ($TP / (TP + FN)$) za svaki prag



Slika 131. ROC kriva

Postoji nekoliko činjenica koje možemo saznati sa ove slike:

- Model nasumično pretpostavlja da će algoritam rezultirati crnom linijom. Statističari teže da posедуju model koji ima krivu iznad crne linije.
- ROC kriva koja je udaljenija od crne krive predstavlja bolji algoritam, tako da RF (crvena) predstavlja bolji algoritam od LR (plava).
- Iako se ne vidi direktno, visoki prag dovodi do tačke u donjem levom delu dok nizak prag dovodi do tačke u gornjem desnom uglu. To znači da kada smanjimo prag, posedovaćemo veći TPR po ceni višeg FPR-a.

Klasifikacioni izveštaj pruža prikaz glavnih klasifikacionih rezultata na osnovu klase. Izveštaj pruža više informacija o ponašanju klasifikatora u odnosu na globalnu tačnost koja može da maskira funkcionalne slabosti klasifikatora. Izveštaji o klasifikaciji se koriste za poređenje klasifikacionih modela za odabir modela koji su „precizniji“, npr. imaju jače metrike klasifikacije ili su uravnoteženiji. *Support* je stvaran broj pojava ispravno klasifikovane klase u navedenom skupu podataka. Neuravnotežen *support* u podacima obuke može ukazivati na strukturne slabosti u prijavljenim rezultatima klasifikatora i može ukazati na potrebu za stratifikovanim uzorkovanjem ili rebalansom.

U primerima koji sadrže više od jedne klase koriste se mere koje predstavljaju usrednjavanje mera po svim klasama. To se može uraditi na dva načina:

1. Makro-prosek – svakoj klasi se prepisuje isti značaj. Prvo se računa vrednost mere za svaku klasu pojedinačno nakon čega se vrši usrednjavanje svih vrednosti na broj klasa koje posedujemo.

2. Mikro-prosek – favorizuju se klase koje sadrže veći broj primera. Prvo se vrši izračunavanje TP, FN, FP i TN za svaku klasu pojedinačno, dok se potom računaju vrednosti TP', TN', FP' i FN' i to TP' kao suma svih TP, TN' kao suma svih TN itd. Na kraju se vrednosti mera izračunavaju za dobijene sumirane vrednosti TP', TN', FP' i FN'.

Mikro i makro-proseci će na izlazu dati nešto drugačije vrednosti i stoga se njihova interpretacija razlikuje. Makro-prosek će izračunati vrednosti nezavisno za svaku klasu i onda uzeti prosek (stoga tretirajući sve klase podjednako), dok će mikro-prosek agregirati doprinose svih klasa da bi izračunao prosečnu vrednost.

Makro-prosek (eng. macro-average) metoda se može koristiti kada želimo znati kako sistem u celini funkcioniše. U problemima gde su retke klase ipak važne, makro-average može biti sredstvo za isticanje njihovog učinka.

Ako je vrednosti micro-average znatno niža od vrednosti macro-average, to znači da posedujemo pogrešnu klasifikaciju u najvećim oznakama, dok su manje oznake verovatno ispravno klasifikovane. Ako je rezultat makro-average znatno manji od mikro-average, to znači da su manje oznake loše klasifikovane, dok su veće ispravno klasifikovane.

Neki parametri su u suštini definisani samo za binarne zadatke klasifikacije (npr. F1_vrednost, roc_auc_vrednost). Podrazumevamo da je pozitivna klasa označena sa 1.

9.4.3 Precision-Recall

Precision-Recall je koristan predkazatelj uspeha predviđanja kada su klase vrlo neuravnotežene. U pronalaženju informacija, preciznost (eng. Precision) je mera relevantnosti rezultata, dok je odziv (eng. Recall) mera koja se zasniva na relevantnosti rezultata koji su vraćeni.

Precision-recall kriva pokazuje kompromis između preciznosti (eng. Precision) i odziva (eng. Recall) za različiti prag (eng. threshold). Visoka površina ispod krive predstavlja i veliki opoziv i visoku preciznost, gde se visoka preciznost odnosi na nisku stopu lažno pozitivnih, a visoki odziv odnosi se na nisku stopu lažno negativnih. Visoki rezultati za obe vrednosti pokazuju da klasifikator vraća tačne rezultate (visoku preciznost), kao i da vraća većinu svih pozitivnih rezultata (visok opoziv).

Sistem sa visokim opozivom (eng. Recall), ili sa niskom preciznošću, vraća mnoge rezultate, ali većina njegovih predviđenih oznaka je netačna kada se uporede sa oznakama za obuku. Sistem sa visokom preciznošću, ali niskim opozivom (eng. Recall) je upravo suprotan, vraća vrlo malo rezultata, ali većina njegovih predviđenih etiketa je tačna kada se uporede sa oznakama za obuku. Idealan sistem je onaj sistem sa visokom preciznošću i visokim opozivom (eng. Recall) koji će vratiti mnoge rezultate, sa svim instancama označenim ispravno.

Preciznost (eng. Precision) se ne može smanjiti zajedno sa opozivom (eng. Recall). Definicija preciznosti pokazuje da snižavanje praga klasifikatora može povećati imenitelj povećanjem broja vraćenih rezultata. Ako je prethodno postavljen previsok prag (eng. threshold), novi rezultati mogu biti pravi pozitivni (TP), što će povećati preciznost. Ako je prethodni prag bio ispravan ili prenizak, dalje snižavanje praga će uvesti lažno pozitivne rezultate (FP), time smanjujući preciznost.

9.4.4 Površina ispod ROC krive

Površina ispod ROC krive (eng. area under ROC curve, AUC) je mera za određivanje uspešnosti klasifikatora i jednaka je verovatnoći da će klasifikator, slučajno rangirati pozitivan primer pozitivnim nego negativnim. Matematički možemo reći da je idealan klasifikator onaj kod kojeg je AUC površina jednaka 1, i da je to klasifikator koji je ispravno prepoznao i klasifikovao sve bolesne pacijente kao bolesne, i zdrave pacijente kao zdrave. Ukoliko je vrednost AUC-a 0.5 radi se o klasifikatoru koji nasumično određuje koji je pacijent zdrav a koji bolestan, ukoliko je vrednost AUC-a 0, tada se radi o klasifikatoru koji nije uspešno klasifikovao ni jednog pacijenta. AUC poseduje vrednosti koje se kreću od 0 od 1.

Površina ispod ROC krive, koja se kreće od nule do jedan, je mera sposobnosti modela u razdvajanju subjekata koji su iskusili događaj koji se posmatra u odnosu na one koji nisu. Površina ispod ROC krive, u oznaci **AUC** (The Area Under the Curve), takođe označena i kao *indeks accuracy* (**A**), ili *indeks konkordancije, c* (concordance index) je prihvaćena tradicionalna mera za ROC krivu.

Kao opšte pravilo, koristimo sledeće:

Ako je $AUC = 0.5$ nema diskriminacije

Ako je $0.5 \leq AUC < 0.7$ loše razdvajanje

Ako je $0.7 \leq AUC < 0.8$ prihvatljivo razdvajanje

Ako je $0.8 \leq AUC < 0.9$ odlično razdvajanje

Ako je $AUC \geq 0.9$ izvanredno razdvajanje

9.4.4.1 Istorija ROC krivih

ROC analiza je nastala početkom 1950-ih sa teorijom elektronske detekcije signala (Swets 1986). Jedna od prvih primena bila je u radaru, da bi se odvojila varijabilnost posmatrača od varijabilnosti signala. Psiholozi su takođe prilagodili metodologiju ROC-a psihologiji u ranim 1950-im kako bi odredili odnos između svojstava fizičkih stimulusa i atributa psihološkog iskustva (senzornog ili perceptivnog) (Green and Swets 1966).

Primena ROC metodologije u dijagnostičkoj radiologiji i radionuklidnom snimanju datira još iz ranih 1960-ih. Prva kriva ROC u dijagnostičkoj radiologiji izračunata je od strane Lusted-a (1960) koja je ponovo analizirala ranije objavljene podatke o plućnoj tuberkulozi i pokazala je recipročnu vezu između procenta lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata sa različitih snimaka predela grudi (Lusted 1960).

Rad Dorfmana i Alf-a (1968) bio je pionirski korak ka postavljanju objektivne krive i upotrebi kompjuterizovanog softvera u ROC analizi (Dorfman and Alf 1968). 1968. godine razvijen je automatski program pristupa *maximum likelihood-a* pod binormalnom pretpostavkom.

Tokom protekle četiri decenije, ROC analiza je postala popularna metoda za procenu tačnosti medicinskih dijagnostičkih sistema. Najpoželjnija osobina ROC analize je da indeksi tačnosti izvedeni iz ove tehnike nisu izobličeni zbog fluktuacija uzrokovanih upotrebom proizvoljno odabranih kriterijuma ili prekida. (Green and Swets 1966).

Izvedena zbirna mera tačnosti, kao što je površina ispod krive (AUC) određuje inherentnu sposobnost testa da razlikuje diskriminaciju između obolele i zdrave populacije (Metz 1978).

9.4.4.2 Osnovni principi ROC krivih

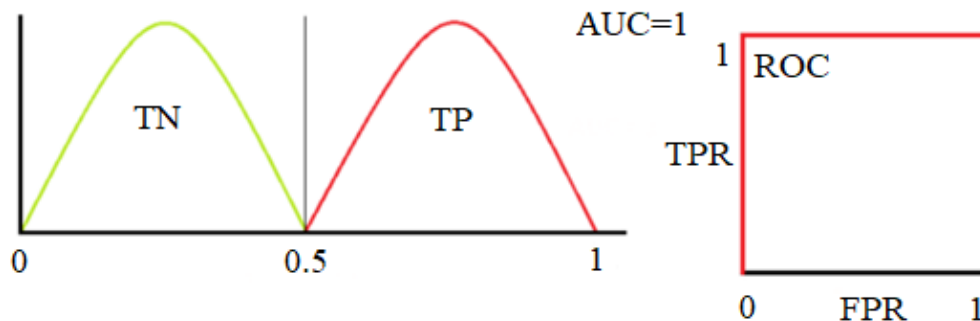
ROC analiza se koristi u kliničkoj epidemiologiji da bi se kvantifikovala tačnost medicinskih dijagnostičkih testova i tačnost prilikom razdvajanja dva stanja, koja se obično nazivaju "oboleli" i "neoboleli" (Metz 1978, 1986; Swets 1986). ROC kriva se zasniva na pojmu "separatorske" skale, na kojoj se rezultati za obolele i neobolele formiraju u par preklapajućih distribucija (Swets 1979). Potpuno razdvajanje dve osnovne distribucije podrazumeva savršeno diskriminirajući test, dok potpuno preklapanje ne podrazumeva diskriminaciju. ROC kriva prikazuje razmenu između prave pozitivne frakcije (*TPF*) i lažno pozitivne frakcije (*FPF*) kao jednu promenu kriterijuma za pozitivnost (Metz 1986; Swets 1979).

Nagib ROC krive u bilo kojoj tački je jednak odnosu dve funkcije gustine koje opisuju, respektivno, raspodelu varijable separatora u oboleloj i neoboleloj populaciji, tj. odnos verovatnoće (B. C. K. Choi 1998; Greiner, Pfeiffer, and Smith 2000). Monotono povećanje odnosa verovatnoće odgovara konkavnoj ROC krivoj (Green and Swets 1966; Swets 1986). Površina ispod krive (AUC) sažima celokupnu lokaciju krive ROC, umesto da zavisi od specifične tačke (James A Hanley and McNeil 1982; Swets 1979). AUC je efikasna i kombinovana mera osetljivosti i specifičnosti koja opisuje inherentnu validnost dijagnostičkih testova (Kumar and Indrayan 2011).

Druga interpretacija je prosečna vrednost osetljivosti za sve moguće vrednosti specifičnosti. Takav indeks je posebno koristan u komparativnoj studiji dva dijagnostička testa (ili sistema). Ako treba uporediti dva testa, poželjno je uporediti celu ROC krivu, a ne vrednost u određenoj tački (Swets 1979).

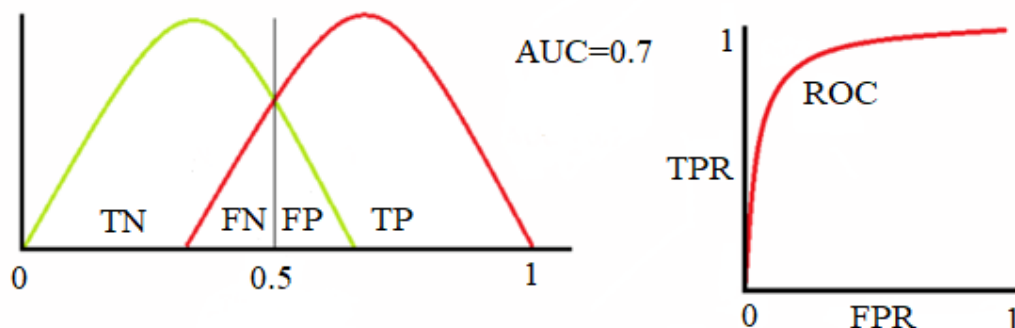
9.4.4.3 Definisiranje performansi modela

Kao što znamo, ROC je kriva verovatnoće. Na sledećim slikama, crvena kriva distribucije predstavlja pozitivne klase (bolesni), a kriva zelene raspodele negativne klase (zdravi).



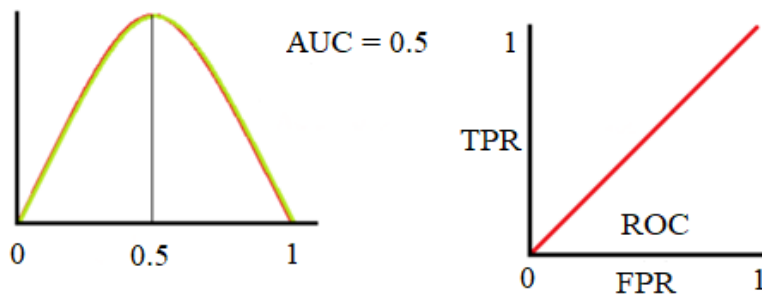
Slika 132. ROC kriva, AUC=1

Primer prikazan na prethodnoj slici (Slika 132) predstavlja idealnu situaciju. Kada se dve krive uopšte ne preklapaju, model ima idealnu meru razdvajanja. Savršeno je u stanju da razlikuje pozitivnu klasu i negativnu klasu.



Slika 133. ROC kriva, AUC=0.7

Kada je AUC 0.7, to znači da postoji 70% šanse da će model moći da razlikuje pozitivnu klasu i negativnu klasu.



Slika 134. ROC kriva, AUC=0.5

Primer prikazan na prethodnoj slici (Slika 134) predstavlja najlošiju situaciju. Kada je AUC približno 0.5, model nema sposobnost diskriminacije da razlikuje pozitivne klase i negativne klase.

Ukoliko klasifikator češće predviđa „istinito“, imaće prave pozitivne ali i više lažno pozitivnih. Ako je klasifikator konzervativniji, i predviđa “istinito” ređe, takav klasifikator posedovaće manje lažnih pozitivnih rezultata, ali će biti i manje pozitivnih. ROC kriva je grafički prikaz ovog kompromisa.

Savršen klasifikator ima 100% istinsku pozitivnu stopu i 0% lažno pozitivnu stopu, tako da ROC kriva prolazi kroz gornji levi ugao kvadrata. Potpuno nasumični klasifikator (tj. redviđanje "pozitivan" sa verovatnoćom p i "negativan" sa verovatnoćom $1-p$ za sve ulaze) će slučajno klasifikovati proporciju p stvarnih vrednosti i pogrešno klasifikovati proporciju p lažnih vrednosti, tako da su njegove tačne i lažno pozitivne stope obe p . Stoga, ROC kriva potpuno slučajnog klasifikatora je ravna dijagonalna linija kroz površinu grafa.

AUC je dobar za probleme klasifikacije sa neravnotežnim klasama. Pretpostavimo da je zadatak da detektuje anemiju kroz procenat gvožđa u krvi, dok 99% ljudi nema anemiju i anemiju poseduje samo 1%. Ukoliko klasifikator pruža na izlazu uvek rezultat „bez anemije“, dati klasifikator bi posedovao 99% tačnosti. Klasifikator sa 99% preciznosti, može izgledati dobrim, dok je u stvarnosti potpuno beskoristan. Koristeći ocenu AUC, klasifikator bi postigao ocenu 0.5.

U mnogim problemima klasifikacije, cena lažno pozitivnog se razlikuje od cene lažno negativnog. U klasifikacionom sistemu koristi se pravilo praga, gde se sve iznad određene verovatnoće tretira kao 1, a sve ispod se tretira kao 0. Međutim, odlučivanje o tome gde da se povuče linija zahteva merenje cene lažnog pozitivnog u odnosu na lažno negativno - to zavisi od spoljnih faktora i nema nikakve veze sa problemom klasifikacije.

Biografija

Valentina Matović rođena je 1991. godine u Užicu. Osnovnu školu završava u rodnoj Ježevici, kao nosilac Vukove diplome. Gimnaziju, prirodno-matematičkog usmerenja, završila je u Požegi 2010. godine sa odličnim uspehom, iste godine upisala je Mašinski fakultet, Univerziteta u Beogradu. Osnovne akademske studije završava 2013. godine, ocenom 10 (deset) sa završnim radom na temu „Proizvodnja mikrosočiva na TESSG materijalu“. Prosečna ocena na osnovnim akademskim studijama je 9,47 (devet i 47/100). Master akademske studije na Mašinskom fakultetu u Beogradu, smer Biomedicinsko inženjerstvo, završava 2015. godine, ocenom 10 (deset) sa Master radom na temu „Antioksidativne osobine vodorastvorljivih derivata fullerena“. Prosečna ocena na master akademskim studijama je 9.80 (devet i 80/100). Nakon završetka master akademskih studija, 2015. godine, upisuje doktorske studije na Mašinskom fakultetu u Beogradu, na Modulu za biomedicinsko inženjerstvo.

Valentina Matović je u periodu od akademske 2010/2011. do 2015/2016. godine bila stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Dobitnik je nagrade Najbolji student Mašinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu na prvoj, drugoj i trećoj godini osnovnih akademskih studija, kao i na prvoj i drugoj godini master akademskih studija.

2017. godine zasniva radni odnos sa Mašinskim fakultetom u Beogradu, i radi na projektu „Razvoj novih metoda i tehnika za ranu dijagnostiku kancera i melanoma na bazi digitalne slike i ekscitaciono-emisionih spektara u vidljivom i infracrvenom domenu“ (III41006).

2018. godine dobija Plaketu grada Požege, za doprinos zajednici i gradu.

Od 2015. godine učestvuje u održavanju auditornih i laboratorijskih vežbi na Modulu za biomedicinsko inženjerstvo, kasnije Katedri za biomedicinsko inženjerstvo, na predmetima: Biofizika, Spektroskopske metode i tehnike, Statistika u biomedicinskim merenjima i Osnove biomedicinskog inženjerstva.

Oblasti istraživanja kandidatkinje obuhvataju: Spektroskopske metode i tehnike, Akvafotomika, neinvazivna dijagnostika i optički senzori, analiza biomedicinskih signala i slike na osnovu programskih paketa R, Matlab i Python. Valentina Matović aktivno učestvuje u eksperimentalnim istraživanjima u okviru Laboratorije za Nanotehnologije na Katedri za Biomedicinsko inženjerstvo. Bavi se istraživanjem interakcije vode i nanomaterijala koristeći metodu Akvafotomike, izučavanjem i primenom metode Opto-magnetne imidžing spektroskopije i karakterizacijom kontaktnih sočiva, nanočestica zlata i srebra i upotrebi ugljeničnih nanomaterijala. Takođe je angažovana na karakterizaciji nove generacije nanofotonskih naočara.

Koautor je više publikacija, aktivno učestvuje na popularizaciji nauke kod mladih, jedna je od organizatora i učesnika festivala nauke u Požegi.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Матовић Валентина

број индекса Д8/2015

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Примена машинског учења и НИР спектроскопије за мониторинг пацијената на
хемодијализи

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, _____

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Валентина Матовић

Број индекса Д8/2015

Студијски програм Докторске академске студије

Наслов рада Примена машинског учења и НИР спектроскопије за мониторинг пацијената на хемодијализи

Ментор доц. др Бранислава Јефтић, доц. др Јасна Трбојевић-Станковић

Потписани/а Валентина Матовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Примена машинског учења и НИР спектроскопије за мониторинг пацијената на хемодијализи

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, _____

1. Ауторство - Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.