

Факултет МАШИНСКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

60/3
(Број захтева)Већу научних области техничких наука(Назив стручног већа коме се захтев упућује, сагласно
Члану 6. и чл. 7 став 1. овог Правилника)21.01.2021.
(Датум)**ЗАХТЕВ**
за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да сходно чл. 46. ст.5. тач.3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације

ПРИМЕНА МАШИНСКОГ УЧЕЊА И НИР СПЕКТРОСКОПИЈЕ У ЦИЉУ
МОНИТОРИНГА ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Биомедицинско инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата: ВАЛЕНТИНА (ДРАГАН) МАТОВИЋ2. Назив и седиште Факултета на коме је стекао високо образовање: Машински факултет Београд3. Година дипломирања: 2015.

4. Назив магистарске тезе кандидата: _____

5. Назив Факултета на коме је магистарска теза одбрањена: _____

6. Година одбране магистарске тезе: _____

7. Назив Факултета на коме је кандидат уписао докторске студије: Машински факултет Београд

Одсек, смер или група: _____ / _____

Година уписа докторских студија: 2015.Обавештавамо Вас да је _____
Наставно-научно веће Факултета
(назив надлежног тела Факултета)на седници одржаној 21.01.2021.
размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.**ДЕКАН**
МАШИНСКОГ ФАКУЛТЕТАпроф. др Радивоје Митровић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.

2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
- МАШИНСКИ ФАКУЛТЕТ -
Број: 60/2
Датум: 21.01.2021. године
Београд, Краљице Марије 16

На основу захтева студента **Валентине Матовић**, маг. инж. маш., бр. 1728/1 од 13.11.2020. године да јој се одобри израда докторске дисертације, реферата Комисије у саставу: др Бранислава Јефтић, доцент, ментор, др Јасна Трбојевић-Станковић, доцент, ментор, Медицински факултет Београд, др Лидија Матија, ред. проф., др Александра Васић-Миловановић, ред. проф. и др Горан Лазовић, ванр. проф број 60/1 од 15.01.2021. године, а на основу члана 30. Закона о високом образовању („Службени гласник РС“, број 76/2005, 100/2007 – аутентично тумачење, 97/2008, 93/2012 и 89/2013), члана 64. Статута Машинског факултета (број 1450/4 од 14.06.2018. године) и члана 30. Правилника о докторским студијама Машинског факултета, Наставно-научно веће Машинског факултета на седници од 21.01.2021. године, донело је следећу

ОДЛУКУ

Прихвата се научна заснованост теме докторске дисертације и констатује да студент **ВАЛЕНТИНА МАТОВИЋ**, маг. инж. маш. испуњава услове за израду докторске дисертације **«ПРИМЕНА МАШИНСКОГ УЧЕЊА И НИР СПЕКТРОСКОПИЈЕ У ЦИЉУ МОНИТОРИНГА ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ»**.

За менторе студенту **Валентини Матовић**, именују се **др Бранислава Јефтић**, доцент и **др Јасна Трбојевић-Станковић**, доцент, Медицински факултет Београд.

Одлуку доставити: Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, менторима и архиви Факултета.

ДЕКАН
МАШИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

проф. др Радивоје Митровић

ВЕЋУ ДОКТОРСКИХ СТУДИЈА

Предмет: Подобност теме и кандидата Валентине Матовић за израду докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног већа број 1872/3 од 24.12.2020. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Валентине Матовић, мастер инжењера машинства, студента Докторских студија Машинског факултета Универзитета у Београду, за израду докторске дисертације и научне заснованости теме **„Примена машинског учења и НИР спектроскопије у циљу мониторинга пацијената на хемодијализи“**.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Валентина Матовић рођена је 1991. године у Ужицу. Основну школу завршила је у родној Жежевици, као носилац Вукове дипломе. Гимназију, природно-математичког усмерења, завршила је у Пожеги 2010. године са одличним успехом. Исте године уписала је Машински факултет, Универзитета у Београду. Основне академске студије завршава 2013. године, оценом 10 (десет) са завршним радом на тему „Производња микросочива на ТЕСГ материјалу“. Просечна оцена на основним академским студијама износила је 9,47 (девет и 47/100). Мастер академске студије на Машинском факултету у Београду, смер Биомедицинско инжењерство, завршава 2015. године, оценом 10, Мастер радом на тему „Антиоксидативне особине водорастворљивих деривата фулерена“. Просечна оцена на мастер академским студијама износила је 9,80 (девет и 80/100). Докторске студије на катедри за Биомедицинско инжењерство уписује 2015. године као буџетски студент Машинског факултета Универзитета у Београду. Просечна оцена кандидаткиње током докторских студија је 10 (десет).

У периоду од 2010. до 2015. године Валентина Матовић била је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Добитник је награде Најбољи студент Машинског факултета, Универзитета у Београду на првој, другој и трећој години Основних академских студија, као и на првој и другој години Мастер академских студија. У својству истраживача, 2016. године заснива радни однос са Машинским факултетом у Београду, и ради на пројекту „Развој нових метода и техника за рану дијагностику канцера грлића материце, дебелог црева, усне дупље и меланома на бази дигиталне слике и ексцитационо емисионих спектра у видљивом и инфрацрвеном домену“ (ИИИ 41006).

Од 2015. године кандидаткиња је ангажована у одржавању аудиторних и лабораторијских вежби на Катедри за Биомедицинско инжењерство, на предметима: Спектроскопске методе и технике, Биофизика, Основе биомедицинског инжењерства и Статистика у биомедицинским мерењима.

Области истраживања кандидаткиње обухватају: Спектроскопске методе и технике, Аквафотомика, неинвазивна дијагностика и оптички сензори, анализа биомедицинских сигнала и слике на основу програмских пакета R, Matlab и Python. Валентина Матовић активно учествује у експерименталним истраживањима у оквиру Лабораторије за Нанотехнологије на Катедри за Биомедицинско инжењерство. Бави се истраживањем интеракције воде и наноматеријала користећи методу Аквафотомике, изучавањем и применом методе Оптико-магнетне имидинг спектроскопије и карактеризацијом контактних сочива, наночестица злата и сребра и употреби угљеничних наноматеријала. Такође је ангажована на карактеризацији нове генерације нанофотонских наочара.

1.2 Сечено научноистраживачко искуство

Кандидаткиња је уписала докторске студије на Машинском факултету Универзитета у Београду школске 2015/2016. године. Од уписа на докторске студије, редовно је уписала другу годину (школска година 2016/2017.) и трећу годину (школска година 2017/2018.). У школској години 2018/2019 је први пут обновила трећу годину, а у школској години 2019/2020 је други пут обновила трећу годину. Током докторских студија кандидаткиња је положила све предмете одређене наставним планом и програмом и успешно одбранила Пројекат идеје докторске дисертације пред три члана комисије. У складу са Правилником о докторским студијама Машинског факултета Универзитета у Београду, кандидаткиња је остварила укупно 120 ЕСПБ, чиме је испунила основни услов за пријаву докторске дисертације. Просечна оцена кандидаткиње током докторских студија је 10. У наставку текста дата је табела у којој су наведени положени предмети, предметни наставници, остварени ЕСПБ и добијене оцене.

Број	Назив предмета	Предметни наставник	Семестар и ЕСПБ	Оцена
1.	Виши курс математике	Проф. др Слободан Радојевић	1/5	10 (десет)
2.	Нумеричке методе	Проф. др Миодраг Спалевић	1/5	10 (десет)
3.	ОМНИРiК	Проф. др Милош Недељковић	1/5	10 (десет)
4.	Аквафотомика	Проф. др Лидија Матија	1/5	10 (десет)
5.	Истраживање и публикавање 1	Проф. др Лидија Матија	1/10	10 (десет)
6.	Одабрана поглавља из механике	Проф. др Драгомир Зековић	2/5	10 (десет)
7.	Савремено биомедицинско инжењерство	Проф. др Лидија Матија	2/5	10 (десет)
8.	Савремени биомедицински софтвери	Проф. др Лидија Матија	2/5	10 (десет)
9.	Истраживање и публикавање 2	Проф. др Лидија Матија	2/15	10 (десет)
10.	Наносистеми	Проф. др Лидија Матија	3/5	10 (десет)
11.	Нанотехнологије у медицини и стоматологији	Проф. др Лидија Матија	3/5	10 (десет)
12.	Истраживање и публикавање 3	Проф. др Лидија Матија	3/20	10 (десет)
13.	Истраживање и публикавање 4	Проф. др Лидија Матија	4/8	10 (десет)
14.	Пројекат идеје докторске дисертације	Проф. др Лидија Матија, проф. др Александра Васић-Миловановић,	4/22	10 (десет)

		доц. др Бранислава Јефтић		
--	--	---------------------------	--	--

Сагласно програму за докторске студије кандидаткиња је са положеним испитима, ангажовањем у наставном процесу, истраживањима и публикованим радовима и одбрањеним Пројектом идеје докторске дисертације, остварила потребан број бодова и уписала трећу годину, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације.

1.2.1. Пројектне активности

Од 2016. године, кандидаткиња учествује на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја ИИИ 41006 под називом „Развој нових метода и техника за рану дијагностику канцера грлића материце, дебелог црева, усне дупље и меланома на бази дигиталне слике и ексцимационо емисионих спектра у видљивом и инфрацрвеном домену“.

1.2.2. Учесће у настави

Кандидаткиња је као сарадник у настави, од уписа докторских студија 2015. године до подношења захтева за одобрење дисертације, активно учествовала у извођењу наставе на следећим предметима основних академских и мастер студија: Спектроскопске методе и технике, Статистика у биомедицинским мерењима, Биофизика и Основе Биомедицинског инжењерства.

1.2.3. Списак објављених радова и других релевантних резултата и активности које опредељују афинитет кандидата за рад на предложеној теми

M21	<i>Рад у врхунском међународном часопису</i>
	J. Мунћан, В. Матовић , С. Николић, Ј. Ашковић, R. Tsenkova, Aquaphotomics approach for monitoring different steps of purification process in water treatment systems, Talanta. 206 (2020) 120253. 10.1016/j.talanta.2019.120253
M23	<i>Рад у међународном часопису</i>
	В. Матовић , Ј. Трбојевић-Станковић, Б. Јефтић, Л. Матија, Glucose concentration monitoring using near infrared spectrum of spent dialysis fluid in hemodialysis patients. Српски архив за целокупно лекарство (2020), DOI:https://doi.org/10.2298/SARH200215090M (in press)
	С. Миљковић, Б. Јефтић, Д. Шарац, В. Матовић , М. Славковић, Ђ. Коруга, Influence of hyper-harmonized fullerene water complex on collagen quality and skin function, J. Cosmet. Dermatol. (2020), 19(2), 494–501, DOI: 10.1111/jocd.12999
M33	<i>Саопштење са међународног скупа штампано у целини</i>
	J. Мунћан, Ј. Шаkota Росић, И. Милеуснић, В. Матовић , Л. Матија, R. Tsenkova, The structure of water in soft contact lenses: near infrared spectroscopy and Aquaphotomics study, Proceedings of the 18th International Conference on Near Infrared Spectroscopy, 2019, Page 99-104, February 2019, DOI:10.1255/nir2017.099
M34	<i>Саопштење са међународног скупа штампано у изводу</i>
	В. Матовић , Ј. Трбојевић-Станковић, Л. Матија, Д. Шарац, А.

	ВасићМиловановић, А. Петровић, Н. Стојиљковић, Using NIR spectrum of spent hemodialysis fluid to predict serum iron level, The Twelfth International Scientific Conference Contemporary Materials, Banja Luka 2019
	В. Матовић , Ј. Трбојевић-Станковић, Ј. Матија, Д. Шарац, А. Васић-Миловановић, А. Петровић, Н. Стојиљковић, Predicting CRP level using NIR spectrum of spent hemodialysis fluid, The Twelfth International Scientific Conference Contemporary Materials, Banja Luka 2019
	Ј. Трбојевић-Станковић, В. Матовић , Д. Шарац, Ј. Мунћан, С. Савић, Implementing Machine Learning To Predict Variations of Glycaemia During Hemodialysis, Nephrol. Dial. Transplant. 34 (2019) gfz106-FP547
	Ј. Мунћан, И. Милеуснић, В. Матовић , Ј. Шакота-Росић, Ј. Матија, The prospects of aquaphotomics in biomedical science and engineering, in: Aquaphotomics Underst. Water Biol. Int. Symp., 2016
	Ј. Мунћан, Ј. Ашковић, И. Милеуснић, В. Матовић , Ј. Матија, Optical Monitoring of Spent Dialysate, The 2nd International Aquaphotomics Symposium 26th-29th November, Kobe University, Faculty of Agriculture, Kobe, Japan, 2016
	Ј. Мунћан, R. Tsenkova, Ј. Матија, В. Матовић , Zoltan Kovacs, Determination of Size of Gold Nanoparticles from NIR spectra, ICNIRS, International Council of Near Infrared Spectroscopy, Copenhagen, Denmark, 10. - 14. Jun, 2017
	В. Миловановић, В. Хаџић, Д. Јоорданов, В. Матовић , Н. Ромчевић, Ј. Матија, Б. Јефтић, А. Драгичевић, Ђ. Коруга, & С. Мутавџин (2014). The high dilution of drugs and placebo effect: New nanotechnological approach. Plenary lecture presented at 7th European Congress for Integrative Medicine (ECIM 2014), Belgrade, Serbia, 10-11 October 2014. Abstracts Published in Acupuncture & Electro-Therapeutics Res., Int. J, 39(2).

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

Стручним и истраживачким активностима у периоду од 2015. до 2020. године кандидаткиња је показала висок степен заинтересованости, одговорности и стручности за инжењерски и научни рад, као и спремност за решавање нових истраживачких задатака.

Публиковани радови, учешће на пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, као и обављене истраживачке активности показују изразит смисао кандидаткиње да се бави сложеним експерименталним истраживањима, да прати и овладава савременим научним достигнућима, као и да стечено знање примени.

На основу биографских података, положених испита на докторским студијама, научних и стручних активности, објављених радова и до сада урађених експерименталних истраживања, Комисија сматра да постигнути резултати квалификују кандидаткињу за успешан и ефикасан научно-истраживачки рад на предложеној теми, при чему се очекује да резултати истраживања буду практично имплементирани.

2. Предмет и циљ истраживања

Хемодијализа је метода екстракорпоралног пречишћавања крви која се првенствено заснива на принципима дифузије материја и ултрафилтрације течности преко полупропустљиве мембране. Услед разлике у концентрацији супстанци у крви и дијализном

раствору долази до процеса дифузије супстанци кроз полупропустљиву дијализну мембрану у смеру ниже концентрације, чиме се из крви уклањају штетни продукти метаболизма беланчевина и вишак појединих јона. Трансмембрански притисак представља разлику у притисцима између крви и дијализата и омогућава ултрафилтрацију, односно уклањање вишка течности из крви пацијента. Савремени апарати за дијализу израчунавају ову разлику зависно од тога колико течности треба да се извуче из крви. Уклањање супстанци и вишка течности процесом хемодијализе спроводи се током неколико сати терапије која се спроводи три пута недељно.

Правци развоја хемодијализе у савременим истраживањима су усмерени ка: обезбеђивању што боље адекватности дијализе и њеној прецизнијој детекцији помоћу биосензора који скенирају крв пацијента или дијализат, побољшању биокомпатибилности мембране за дијализу, побољшању поступка прочишћавања крви уз бољу дифузију и конвекцију и умањење бола при прикључивању система на васкуларни приступ болесника. Мониторинг уз помоћ биосензора заснива се на чињеници да је код процеса дијализе дијализат огледало крвне плазме, а промена концентрације урее у дијализату пружа информацију о концентрацији урее у плазми.

Остварена доза дијализе поседује кумулативни ефекат и директно је повезана са адекватношћу дијализе и квалитетом живота пацијента на дијализи. Квалитет изведене дијализе директно утиче на дужину живота пацијента на дијализи, те је важно настојати да примењена дијализа буде што ефикаснија. Стога се што боља ефикасност дијализе намеће као циљ при сваком дијализном третману. Међутим, квалитет дијализе је широк појам, који је веома тешко прецизно дефинисати. У ширем смислу, квалитетна дијализа треба да обезбеди не само уклањање штетних продуката метаболизма и уремичких симптома, већ потпуну рехабилитацију пацијената са терминалном инсуфицијенцијом бубрега и постизање оптималног квалитета живота.

Обзиром на значај процене квалитета дијализе, постојање потребе за њеном бољом проценом и актуелност ове теме у савременим истраживањима, предмет докторске дисертације је развој система за праћење параметара хемодијализе у реалном времену на основу скенирања отпадног дијализата коришћењем UV-VIS-NIR спектроскопије и метода машинског учења. On-line мерења би омогућила да се прати доза дијализе у току сваког циклуса директним увидом у уклањање урее, што би обезбедило да се у случају субдијализираности већ током следећег третмана изврши корекција услова дијализирања.

Потрошени дијализат садржи неколико различитих апсорбујућих једињења и концентрације растворених супстанци се смањују на различите начине током дијализне сесије. Крива NIR (eng. Near-Infrared) апсорпције може стога бити појединачни „клинички отисак“ пацијентовог збира неколико NIR апсорбујућих супстанци и стога могући параметар за праћење укупне концентрације одређених супстанци или параметара током дијализе. Подаци добијени из NIR спектра отпадног дијализата могу се инкорпорирати у математички алгоритам зарад предвиђања нивоа азотних материја (урее, креатинина и мокраћне киселине), натријума, калијума, хлора, магнезијума, калцијума, фосфора, глукозе и бикарбоната.

Методe машинског учења биће примењене за моделирање математичког модела и система за неинвазивну предикцију концентрације одређених супстанци. Методe машинског учења су у могућности да, захваљујући оптичким, хемијским, електричним и микросензорним техникама, знатно побољшају досадашње резултате постигнуте у неинвазивним методама мониторинга. Велики помак у обезбеђивању што боље адекватности и квалитета дијализног третмана би представљали NIR биосензори који би омогућавали увид у реалну клиничку слику пацијента током дијализног процеса.

Резултати предложене дисертације биће, између осталог, наставак већ публикованих резултата:

M23

Рад у међународном часопису

В. Матовић, Ј. Трбојевић-Станковић, Б. Јефтић, Л. Матија, Glucose concentration monitoring using near infrared spectrum of spent dialysis fluid in hemodialysis patients. Српски архив за целокупно лекарство (2020), DOI:<https://doi.org/10.2298/SARH200215090M> (in press)

M34

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

Ј. Мунћан, Ј. Ашковић, И. Милеуснић, **В. Матовић**, Л. Матија, Optical Monitoring of Spent Dialysate, The 2nd International Aquaphotomics Symposium 26th-29th November, Kobe University, Faculty of Agriculture, Kobe, Japan, 2016

В. Матовић, Ј. Трбојевић-Станковић, Л. Матија, Д. Шарац, А. Васић-Миловановић, А. Петровић, Н. Стојиљковић, Using NIR spectrum of spent hemodialysis fluid to predict serum iron level, The Twelfth International Scientific Conference Contemporary Materials, Banja Luka 2019

В. Матовић, Ј. Трбојевић-Станковић, Л. Матија, Д. Шарац, А. Васић-Миловановић, А. Петровић, Н. Стојиљковић, Predicting CRP level using NIR spectrum of spent hemodialysis fluid, The Twelfth International Scientific Conference Contemporary Materials, Banja Luka 2019

Ј. Трбојевић-Станковић, **В. Матовић**, Д. Шарац, Ј. Мунћан, С. Савић, Implementing Machine Learning To Predict Variations of Glycaemia During Hemodialysis, Nephrol. Dial. Transplant. 34 (2019) gfz106-FP547

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације имају за циљ развијање неинвазивне, оптичке методе за праћење ефикасности дијализе на основу NIR спектра отпадног дијализата код пацијената на третману хемодијализе, којом би се на неинвазиван начин у реалном времену могла детектовати концентрација одређених метаболита у крви на основу спектралне анализе отпадног дијализата.

У оквиру дисертације, потребно је извршити експериментална и теоријска истраживања која ће водити до остваривања задатих циљева. Пре свега, биће развијена метода за узорковање отпадног дијализата са машине за хемодијализу која би обезбедила аутономну аквизицију спектра отпадног дијализата и одредиће се одговарајући опсег таласних дужина NIR спектра за детекцију биолошки релевантних молекула. На основу прикупљених спектра и њихових карактеристичних параметара, приступиће се развоју софтверског решења за on-line праћење концентрације биолошки релевантних молекула у крви пацијената на основу NIR спектра отпадног дијализата ради добијања адекватних информација о стању пацијента који се налази на хемодијализи. Алгоритам за on-line праћење параметара дијализе биће базиран на спектралним карактеристикама отпадног дијализата и резултатима анализе крви пацијента, те ће кроз параметре AUC криве и корелационе коефицијенте пружити информације о ефикасности хемодијализе. Анализом параметара крви и спектралних карактеристика отпадног дијализата, овакво софтверско решење пружиће информације о тренутном нивоу

глукозе у крви пацијената, информацију о нивоу азотних материја кроз праћење нивоа креатинина, урее, мокраћне киселине у крви и информацију о концентрацији одређених анализата попут натријума, калијума, калцијума, магнезијума, фосфора и бикарбоната у крви пацијената на хемодијализи.

На основу развијеног математичког модела и одговарајућег алгоритма који апроксимира очекивани одговор о нивоу концентрације одређених биолошких молекула у крви пацијента у току хемодијализе, овакав вид скенирања отпадног дијализата представљао би неинвазивни метод мерења који није штетан, нити болан за пацијента и као такав пружио би нова сазнања из области праћења ефикасности и динамике дијализе.

Преглед литературе

Рад (Већ, Grabska, and Huck 2020) пружа теоријску могућност испитивања биолошких молекула NIR спектроскопијом. На немогућност скенирања крви у овом истраживању, услед њене комплексне матрице указују нам радови (Han et al. 2017; Trybala and Starov 2018). Да се решење неће пронаћи ни приликом коришћења поткожних биосензора, услед њиховог деградирања приликом таложења протеина и ћелијског материјала на њиховој површини указао је рад (Ahmad Tarar, Mohammad, and K Srivastava 2020). Рад Фридолина и сарадника (Jerotskaја et al. 2010; Lauri et al. 2020) указује на могућност скенирања отпадног дијализата, који настаје као нус-продукт дијализе и одређивања количине супстанци које се у њему налазе (уреа, мокраћна киселина, креатинин), али и на проблем детекције глукозе и других супстанци у UV региону. У студијама (Henn et al. 2018; Huck n.d.; Sharma et al. 2016) пријављено је да се блиска инфрацрвена спектроскопија (NIR) може користити за мерење различитих метаболита током процеса хемодијализе. Такав приступ није деструктиван и информације о више анализата могу се добити из једног NIR спектра (Pasquini 2018) што представља велики потенцијал за мерење и детекцију компоненти крви (Већ, Grabska, and Huck 2020). Када је у матрици присутно неколико биомолекула са сличним концентрацијама, апсорпциони максимуми се преклапају, тако да на било којој датој таласној дужини многе супстанце могу допринети резултујућем спектру (Siesler et al. 2008). NIR подаци садрже огромну количину информација, врло високих димензија, што доводи до успешне примене метода машинског учења, за чији тренинг нам је неопходна велика количина података. Машинско учење је скуп метода које могу аутоматски да детектују обрасце у биомедицинским подацима, а затим користе откривене обрасце за предвиђање у будућим подацима (Mamoshina et al. 2016). Чак се и информације о комплексним супстанцама могу добити из једног NIR спектра (Pasquini 2018). Штавише, оптички надзор има за циљ превазилажење ограничења у погледу ефикасности дијализе засноване на једном маркеру.

Ahmad Tarar, Ammar, Umair Mohammad, and Soumya K Srivastava. 2020. "Wearable Skin Sensors and Their Challenges: A Review of Transdermal, Optical, and Mechanical Sensors." *Biosensors* 10(6): 56.

Akmal, Mohammad. 2001. "Hemodialysis in Diabetic Patients." *American Journal of Kidney Diseases* 38(4): S195–99.

Већ, Krzysztof B, Justyna Grabska, and Christian W Huck. 2020. "Near-Infrared Spectroscopy in Bio-Applications." *Molecules* 25(12): 2948.

Han, Guang et al. 2017. "Preliminary Clinical Validation of a Differential Correction Method for

- Improving Measurement Accuracy in Noninvasive Measurement of Blood Glucose Using Near-Infrared Spectroscopy.” *Applied Spectroscopy* 71(9): 2177–86.
- Henn, Raphael et al. 2018. “Hemodialysis Monitoring Using Mid-and Near-infrared Spectroscopy with Partial Least Squares Regression.” *Journal of biophotonics* 11(7): e201700365.
- Huck, Christian W. “Bio-Applications of NIR Spectroscopy.” In *Near-Infrared Spectroscopy*, Springer, 413–35.
- Jerotskaja, Jana et al. 2010. “Optical Online Monitoring of Uric Acid Removal during Dialysis.” *Blood purification* 29(1): 69–74.
- Lauri, Kai et al. 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.
- Mamoshina, Polina, Armando Vieira, Evgeny Putin, and Alex Zhavoronkov. 2016. “Applications of Deep Learning in Biomedicine.” *Molecular pharmaceutics* 13(5): 1445–54.
- Pasquini, Celio. 2018. “Near Infrared Spectroscopy: A Mature Analytical Technique with New Perspectives—A Review.” *Analytica Chimica Acta* 1026: 8–36.
- 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.
- Siesler, Heinz W, Yukihiro Ozaki, Satoshi Kawata, and H Michael Heise. 2008. *Near-Infrared Spectroscopy: Principles, Instruments, Applications*. John Wiley & Sons.
- Trybala, Anna, and Victor Starov. 2018. “Kinetics of Spreading Wetting of Blood over Porous Substrates.” *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 36: 84–89.

3. Полазне хипотезе

Основна хипотеза од које се полази у овој докторској дисертацији је чињеница да су постојеће методе за праћење квалитета хемодијализе инсуфицијентне, односно да се базирају претежно на праћењу уклањања урее, захтевају време и захтевају често узимање крви од пацијената који већ пате од анемије.

Традиционални начин одређивања Kt/V и мерење адекватности дијализе једном месечно не показују увек најбоље резултате у пракси. Провере адекватности дијализе се изводе на месечном нивоу, због чега потенцијално могу наступити периоди субдијализираности између ових мерења, што може имати негативне последице по пацијента. Адекватност мерења која се заснивају на анализи крви зависе од мноштва фактора, а као један од најбитнијих фактора се јавља време у коме се врши узорковање крви, и крвни суд из кога се врши анализа крви.

Савремени концепт квалитетне и ефикасне дијализе подразумева не само уклањање токсичних продуката метаболизма и уремијских симптома, већ и потпуну рехабилитацију пацијента, дуже преживљавање и бољи квалитет живота пацијената са терминалном инсуфицијенцијом бубрега. Ипак, досадашња истраживања усмерена су претежно на детекцију и елиминацију уремијских симптома, и то на основу праћења урее и креатинина, и њихове елиминације из организма, углавном на основу скенирања отпадног дијализата уз помоћ неке

од оптичких метода (превасходно помоћу UV извора светлости). До сада није било свеобухватнијих истраживања која би истовремено пратила параметре као што су ниво креатинина, мокраћне киселине, глукозе, натријума, калијума, хлора, магнезијума, калцијума, фосфора, бикарбоната, чије би праћење у току сваке дијализе заиста и испунило у потпуности замисао квалитетне дијализе.

Коришћењем феномена интеракције светлости и материје, односно отпадног дијализата, добијају се информације на основу којих се може извршити корелација и класификација узорака отпадног дијализата, што пружа могућност да се неинвазивном методом утврди степен ефикасности хемодијализе у реалном времену.

На основу прегледа литерарних података о начинима мерења параметара адекватности хемодијализе и детектовања појаве хипергликемије или уремије на неинвазиван начин, утврђено је да за сада није коришћен приступ који се заснива на скенирању отпадног дијализата и методама машинског учења када посматрамо групно сва наведена стања.

4. Научне методе истраживања

Истраживање ће обухватити методу UV-VIS-NIR спектрометрије (Lambda 950, Perkin Elmer), при чему ће мерења спектра отпадног дијализата бити извршена на Машинском факултету Универзитета у Београду у оквиру лабораторије NanoLab. Поред методе UV-VIS-NIR спектрометрије, биће коришћене конвенционалне лабораторијске методе које се користе у клиничкој пракси и које ће представљати референтне вредности за упоређивање са експерименталним резултатима. Софтверско решење система за праћење параметара отпадног дијализата подразумеваће имплементацију метода машинског учења, које ће служити за утврђивање релације између спектралних карактеристика отпадног дијализата и параметара измерених у крви. Аквизиција спектра и алгоритми машинског учења биће написани у програмском пакету Python и Matlab.

Узорци отпадног дијализата биће узорковани од пацијената на ХДФ (хемодијалитрација) и високопроточној ХД (хемодијализи) на одељењу хемодијализе Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић“. Сви дијализни третмани биће спроведени у складу са уобичајеном прескрипцијом, укључујући брзину ултрафилтрације прописану за уклањање интердијализног приноса у телесној маси. Дијализа се изводи коришћењем машина Dialog+ Adimea, (BBraunAvitum AG, 34209 Melsungen, Немачка).

Узорци потрошеног дијализата биће сакупљени директно из излаза дијализатора, током дијализе.

5. Очекивани научни допринос

Најважнији резултати истраживања су:

1. Процењује се да 40% пацијената на третману хемодијализе има дијабетес. Упркос овом сазнању, не посвећује се довољно пажње праћењу концентрације глукозе у крви пацијената током хемодијализе како би се избегле хипогликемијске и хипергликемијске епизоде. С обзиром да су подаци о експерименталним истраживањима о континуалном мерењу глукозе током хемодијализе малобројни, развиће се нови метод, базиран на вештачким неуронским мрежама и скенирању отпадног дијализата са циљем детекције нивоа глукозе у крви пацијената на третману хемодијализе. Ова метода ће представити

новину, јер ће се на излазу алгоритма добити информација о концентрацији глукозе у крви пацијента, а не у дијализату. Такође, концентрација глукозе се не мери директно, инвазивно, већ индиректно на основу NIR спектралног образаца отпадног дијализата и не захтева узорковање крви од пацијента од којих је већина малокрвна и анемична.

2. С обзиром да ће у току истраживања бити прикупљени резултати анализе крви пацијента на хемодијализи, поред детекције нивоа глукозе у крви пацијента на основу спектралних карактеристика отпадног дијализата, биће испитана и корелација између других важних параметара у крви и у отпадном дијализату, што ће допринети процени квалитета дијализе на неинвазиван начин.

6. План истраживања и структура рада

На основу до сада спроведених припремних истраживачких активности, планирано истраживање ће обухватити следеће основне групе активности:

- Преглед и анализа радова у референтној области.
- Преглед и систематизација постојећег стања истраживања у области on-line праћења параметара адекватности хемодијализе са посебним освртом на on-line праћење путем скенирања спектра отпадног дијализата.
- Прикупљање отпадног дијализата током самог процеса хемодијализе.
- Постављање експерименталне поставке за снимање спектралних карактеристика отпадног дијализата помоћу UV-VIS-NIR спектроскопије.
- Анализа добијених спектра и развијање модела на основу којег ће се утврдити корелација између UV-VIS-NIR спектра и параметара крви.
- Формирање математичких модела и алгоритма за предвиђање параметара ефикасности хемодијализе, кроз праћење елемената крвне слике.

Структура докторске дисертације је следећа:

1. Увод
2. Преглед и анализа претходних истраживања
3. Уочавање проблема и циљеви истраживања
4. Материјал
5. Методе и технике истраживања
6. Резултати и дискусија истраживања
7. Закључак
8. Литература
9. Прилози

7. Закључак и предлог

Анализом релевантних података из пријаве теме кандидаткиње Валентине Матовић, Д8/15, Комисија за оцену подобности и научне заснованости теме закључује да је предложена тема изузетно актуелна, подобна и веома изазовна за израду докторске дисертације, као и да кандидаткиња испуњава све предвиђене услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Машинског факултета и да има истраживачке способности за рад на докторској дисертацији. Имајући у виду све наведено Комисија предлаже Већу докторских студија Машинског факултета Универзитета у Београду да се кандидаткињи Валентини Матовић, маг. инж. маш., студенту докторских студија, одобри израда докторске дисертације под називом

„ Примена машинског учења и НИР спектроскопије у циљу мониторинга пацијената на хемодијализи “

Тема припада области техничких наука – машинство, ужој научној области - биомедицинско инжењерство, за коју је Машински факултет Универзитета у Београду матичан.

За менторе током израде предметне докторске дисертације предлажу се др Бранислава Јефтић, доцент Машинског факултета Универзитета у Београду и др Јасна Трбојевић-Станковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Београд, 15.01.2021. год.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Бранислава Јефтић, доцент, Машински
факултет Универзитета у Београду

др Јасна Трбојевић-Станковић, доцент, Медицински
факултет Универзитета у Београду

др Лидија Матија, редовни професор, Машински
факултет Универзитета у Београду

др Александра Васић-Миловановић, редовни
професор, Машински факултет Универзитета у
Београду

др Горан Лазовић, ванредни професор, Машински
факултет Универзитета у Београду

Додатак уз образац 1.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

Име и презиме: Бранислава Јефтић

Звање: Доцент

Списак радова објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **B. Jefić**, M. Papic-Obradović, J. Munćan, L. Matija, Dj. Koruga, *Optomagnetic Imaging Spectroscopy Application in Cervical Dysplasia and Cancer Detection: Comparison of Stained and Unstained Papanicolaou Smears*. Journal of Medical and Biological Engineering, 2017, 37(6), 936-943, DOI: 10.1007/s40846-017-0255-z
2. I. Hut, **B. Jefić**, L. Matija, Z. Cojbasic, Dj. Koruga, *Machine Learning Classification of Cervical Tissue Liquid Based Cytology Smear Images by Optomagnetic Imaging Spectroscopy*. Technical Gazette, 2019, 26(6), 1694-1699, DOI: 10.17559/TV-20190528192618
3. S. Miljkovic, **B. Jefić**, D. Sarac, V. Matovic, M. Slavkovic, Dj. Koruga, *Influence of hyper-harmonized fullerene water complex on collagen quality and skin function*. J Cosmet Dermatol., 2020, 19(2), 494–501, DOI: 10.1111/jocd.12999
4. I. Stankovic, L. Matija, M. Jankov, **B. Jefić**, I. Koruga, Dj. Koruga, *Optical and structural properties of PMMA/C₆₀ composites with different concentrations of C₆₀ molecules and its possible applications*. J Polym Res, 2020, 27(8), 1-11, DOI: <https://doi.org/10.1007/s10965-020-02203-4>
5. V. Matović, J. Trbojević-Stanković, **B. Jefić**, L. Matija, *Glucose concentration monitoring using near infrared spectrum of spent dialysis fluid in hemodialysis patients*. Srp Arh Celok Lek, 2020, Online First October 5, 2020, DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH200215090M>

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Додатак уз образац 1.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

Име и презиме: Јасна Трбојевић-Станковић

Звање: Доцент

Списак радова објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Matović V, Trbojević-Stanković J, Jeftić B, Matija L. Glucose concentration monitoring using near-infrared spectrum of spent dialysis fluid in hemodialysis patients. *Srpski arhiv celikupnog lekarstva* 2020;148(11-12):706-710.
2. Risović I, Vlatković V, Popović-Pejičić S, Trbojević-Stanković J. Relationship between leptin level, inflammation and volume status in maintenance hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis Dialysis* 2019;23(1):59-64. M23, IF 1.041.
3. Jovanović NZ, Trbojević-Stanković JB, Nešić DM, Obrenović RZ, Boričić NI, Stojimirović BB. Cancer antigen 125 concentrations on chronic peritoneal dialysis: relationship with dialysis quality and membrane transport properties. *Archives of Biological Sciences* 2018;70(1):13-20. M23, IF 0.554
4. Vlatković V, Trbojević-Stanković J, Nešić D, Stojimirović B. A novel complex model of hemodialysis adequacy: predictive value and relationship with malnutrition-inflammation score. *Archives of Biological Sciences* 2017;69(1):129-137. M23, IF 0.648
5. Odović J. V, Trbojević J. B, Trbojević-Stanković J. B, Nešić D. M, Jelić R. M. Assessment of the relationship between the molecular properties of calcium channel blockers and plasma protein binding data. *Archives of Biological Sciences* 2017;69(1):175-179. M23, IF 0.648
6. Berić JD, Jelić RM, Nešić DM, Trbojević-Stanković JB, Odović JV. Estimation of plasma protein binding of selected antipsychotics using computed molecular properties. *Archives of Biological Sciences* 2017;69(3):463-468. M23, IF 0.648
7. Trbojević J. B, Odović J. V, Trbojević-Stanković J. B, Nešić D. M, Jelić R. M. Relationship between the bioavailability and molecular properties of angiotensin II receptor antagonists. *Archives of Biological Sciences* 2016; 68(2):273-278. M23, IF 0.352.

8. Trbojević-Stanković J, Aleksić M, Odović J. Estimation of angiotensin-converting enzyme inhibitors protein binding degree using chromatographic hydrophobicity data. *Srpski arhiv celokupnog lekarstva* 2015; 143(1-2): 50-55. M23, IF 0.277.
9. Trbojević-Stanković J. B, Odović J. V, Jelić R. M, Nešić D. M, Stojimirović B. B. The influence of certain molecular descriptors of fecal elimination of angiotensin II receptor antagonists. *Archives of Biological Sciences* 2015;67(1):103-109. M23, IF 0.367.
10. Trbojević-Stanković J. B, Odović J. V, Jelić R. M, Nešić D. M, Stojimirović B. B. The effect of the molecular properties of calcium channel blockers on their elimination route. *Archives of Biological Sciences* 2015;67(3):801-806. M23, IF 0.367.
11. Trbojević-Stanković J, Stojimirović B, Soldatović I, Petrović D, Nešić D, Simić S. Work-related factors as predictors of burnout in Serbian nurses working in hemodialysis. *Nephrology Nursing Journal* 2015;42(6):553-561. M23, IF 0.734
12. Stojimirović B, Milinković M, Zidverc-Trajković J, Trbojević-Stanković J, Marić I, Milić M, Andrić B, Nikić P. Dialysis headache in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Renal Failure* 2015; 37(2):241-244. M 23, IF 0.875
13. Krstić S, Trbojević-Stanković J, Žunić S, Jovanović N, Stojimirović B. Surgical technique using an improvised catheter in an experimental non-uremic rabbit model of peritoneal dialysis. *Acta Veterinaria – Beograd.* 2015;65(3):319-327. M22, IF 0.741.
14. Stojimirović B, Jovanović N, Trbojević-Stanković J, Nešić D, Brašanac T, Žunić-Božinovski S. Levels of transforming growth factor β 1 during first six months of peritoneal dialysis. *Renal Failure* 2015;37(4):640-645. M23, IF 0.875.
15. Stojimirović B, Jovanović N, Trbojević-Stanković J, Krstić S, Nešić D, Žunić-Božinovski S. Levels of vascular endothelial growth factors during first six months of peritoneal dialysis. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo* 2015;143(9-10):578-583. M23, IF 0.277.
16. Trbojević-Stanković J, Stojimirović B, Bukumirić Z, Hadžibulić E, Andrić B, Dorđević V, Marjanović Z, Birdozlić F, Nešić D, Jovanović D. Depression and quality of sleep in maintenance hemodialysis patients. *Srpski Arhiv Celokupnog Lekarstva* 2014;142(7-8):437-443. M23, IF 0.233
17. Tufegdžić M, Panić N, Boccia S, Malerba S, Bulajić M, La Vecchia C, Šljivić A, Trbojević-Stanković J, Krstić M. The weekend effect in patients hospitalized for upper gastrointestinal bleeding: a single-center 10-year

experience. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014;26(7):715-720. M23, IF 2.253

18. Nešić D. M, Stevanović D. M, Đelić M. N, Mazić S. D, Trbojević-Stanković J. B, Soldatović I. I, Stajić-Trosić J. T, Starčević V. P. The effect of centrally applied ghrelin on appetite and metabolic parameters during aging. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2014; 9(4): 1439-1449. M23, IF 0.945
19. Jovanović N, Božinovski S. Ž, Krstić S, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Stojimirović B. Vascular endothelial growth factor in peritoneal dialysis patients. *Clinical Laboratory* 2014; 60(10): 1695-1701. M23, IF 1.129
20. Nikić P. M, Andrić B. R, Stojimirović B. B, Trbojević-Stanković J, Bukumirić Z. Habitual coffee consumption enhances attention and vigilance in hemodialysis patients. *Biomed Research International* 2014; 707460. M23, IF 1.579
21. Odović J. V, Marković B. D, Trbojević-Stanković J. B, Vladimirov S. M, Karljiković-Rajić K. D. Evaluation of ACE inhibitors lipophylicity using in silico and chromatographically obtained hydrophobicity parameters. *Hemijiska Industrija* 2013;67(2):209-216. M23, IF 0.562
22. Jovanović N, Zunić-Božinovski S, Trpinac D, Krstić S, Oprić D, Trbojević-Stanković J, Stojimirović B. Ultrastructural changes of the peritoneum in a rabbit model of peritoneal dialysis. *Vojnosanitetski pregled* 2013;70(11):1023-1028. M23, IF 0.269
23. Petrović D, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N, Stojimirović B. Hyperphosphatemia – the risk factor for adverse outcome in hemodialysis patients. *Journal of Medical Biochemistry* 2012; 31(3): 239-245. M23, IF 1.084
24. Trbojević-Stanković J, Obradović M, Čemerikić-Martinović V, Trpinac D, Laušević Ž, Stojimirović B. Immunohistochemical study of pathologic alterations of peritoneum in patients with terminal renal insufficiency and on peritoneal dialysis. *Vojnosanitetski pregled* 2011; 68(7): 556-560. M23, IF 0.179
25. Obrenović R, Petrović D, Majkić-Singh N, Trbojević-Stanković J, Stojimirović B. Serum cystatin c levels in normal pregnancy. *Clinical Nephrology* 2011; 76 (3): 174-179. M23, IF 1.171
26. Stojimirović B, Jovanović N, Laušević Ž, Krstić S, Trbojević-Stanković J, Trpinac D, Žunić-Božinovski S. Possibilities of histological studies in non-uremic rabbit model of peritoneal dialysis. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 2011; 10(11): 1414-1420. M23, IF 0.390
27. Petrović D, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N,

Stojimirović B. Cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical and epidemiological analysis. *Journal of Medical Biochemistry* 2011; 30(4): 302-308. M 23, IF 0.610

28. Trbojević-Stanković J. B, Milićević N. M, Milošević D. P, Despotović N, Davidović M, Erceg D, Bojić B, Bojić D, Svorcan P, Protić M, Dapčević B, Miljković M. D, Milićević Ž. Morphometric study of healthy jejunal and ileal mucosa in adult and aged subjects. *Histology and Histopathology* 2010; 25(2):153-158. M22, IF 2.502
29. Milićević N. M, Trbojević-Stanković J. B, Drachenberg C. B, Milićević Ž. Stereologic analysis of tissue compartments of gunshot-injured and blunt-injured spleen. *Pathology and Oncology Research* 2010; 16(1):69-73. M23, IF 1.483
30. Laušević Ž, Vuković G, Stojimirović B, Trbojević-Stanković J, Resanović V, Laušević M. Kinetics of C-reactive protein, interleukin-6 and -10, and phospholipase A2-II in severely traumatized septic patients. *Vojnosanitetski pregled* 2010; 67(11): 893-897. M23, IF 0.199

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА
