

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
СА ПРИВРЕМЕНИМ СЕДИШТЕМ
У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Дивна В. Стаменковић

**ОДНОС ИЗМЕЂУ ПРОМЕНА
НА ПРЕДЊЕМ СЕГМЕНТУ ОКА
И ДУЖИНЕ ДИЈАЛИЗИРАЊА
КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2018

UNIVERSITY OF PRISTINA
TEMPORARY SETTLED
IN KOSOVSKA MITROVICA
FACULTY OF MEDICINE

Divna V. Stamenković

**THE RELATIONSHIP BETWEEN
CHANGES IN THE OCULAR SURFACE
AND THE LENGTH OF DIALYSIS
IN HEMODIALYSIS PATIENTS**

Doctoral Dissertation

Kosovska Mitrovica, 2018

Ментор

Доц. др Весна Ж. Јакшић,
Медицински факултету, Универзитет у Београду

Чланови комисије

Проф. др Милош Мирковић
Медицински факултет, Универзитет у Приштини, председник комисије

Проф. др Гордана Георгиева-Шубарић
Медицински факултет, Универзитет у Приштини, члан

Доц. др Весна Јакшић
Медицински факултет, Универзитет у Београду, ментор и члан

Датум одбране

*Велику захвалност дугујем ментору доц. др Весни Ж. Јакишић
на стручној помоћи и разумевању при изради дисертације и на организационој
помоћи у успостављању сарадње са колегама са Очне клинике КБЦ „Звездара“
и Клинике за нефрологију - Одељење за хемодијализу, где је дисертација рађена*

*Захваљујем се на гостопримству и сарадњи лекарима и медицинском особљу са
Очне клинике КБЦ „Звездара“ и Клинике за нефрологију - Одељење за
хемодијализу, који су ми „отворили врата“ и омогућили рад са пацијентима
и коришћење њихове медицинске документације*

*Хвала доц. др Милошу Костову који је обиман патохистолошки материјал
из дисертације обрадио, анализирао
и омогућио да адекватно буде коришћен и презентован*

*Велику захвалност дугујем инжењеру Милету Ранђеловићу
на сарадњи и стрпљењу при стручној обради
и тумачењу статистичких резултата и финалној обради материјала*

*Огромну захвалност дугујем свом супругу и свим члановима породице
на великој мотивацији, подрици, стрпљењу и разумевању
током израде дисертације, јер без њихове помоћи то би било много теже*

*Велику захвалност дугујем мом брату Мирку и његовој породици
на мотивацији и подрици при изради рада*

*Хвала мојим драгим колегама са Очне клинике, КБЦ Приштина
и Медицинског факултета у Приштини и свима
који су на било који начин помогли током израде дисертације*

Мом унуку Лазару,

који је нашим животима дао потпуно нову димензију

ОДНОС ИЗМЕЂУ ПРОМЕНА НА ПРЕДЊЕМ СЕГМЕНТУ ОКА И ДУЖИНЕ ДИЈАЛИЗИРАЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

Сажетак

Увод: Око и бубрег, имају упадљиву структуралну, развојну и генетску везу и зато може постојати блиска повезаност између очних и бубрежних болести. У основи развоја хроничних бубрежних и очних болести постоји удружено деловање сличних или истих патогенетских механизма и фактора ризика. Патогенетски механизми који укључују инфламације, оксидативни стрес, ендотелијалне и микроваскуларне дисфункције и друго, доводе до бубрежних и очних болести које се с правом могу третирати као јединствени окуло-ренални синдром. Удружени, заједнички фактори ризика су метаболички и васкуларни поремећаји, хипертензија, дијабетес, пушење, гојазност, старија животна доб.

Циљ рада: Детектовање и праћење промена на предњем сегменту ока код пацијената на програму хроничне хемодијализе, пре свега корнео-коњунктивалних калцификација, промена у лакрималној секрецији, хистопатолошке алтерације епитела булбарне коњунктиве и њихова градација у односу на дефинисане параметре праћења, при чему је дужина дијализирања, утицај биохемијских параметра и налаз сувог ока, приоритетни задатак.

Методологија: Проспективна клиничка студија којом је обухваћено 149 испитаника, 126 пацијената на хроничном програму хемодијализе и 23 испитаника из контролне групе, који нису имали бубрежну болест.

Свим испитаницима је узета детаљна анамнеза и подаци су социо-епидемиолошки обрађени. Хемодијализним пацијентима нотирани су биохемијске серумске вредности. Сви испитаници су детаљно офталмолошки обрађени и урађени су клинички и цитолошки тестови са циљем да се испита лакримална секреција Schirmer-тест и квалитет сузног филма *Tear break-up time (ТВТ)* тест и цито-морфолошки статус предње окуларне површине (методом импресионе цитологије).

Импресиона цитологија је неагресивна и репрезентативна метода којом се добија неколико слојева епителних ћелија са површине булбарне коњунктиве и цитоморфолошки се анализира 10 одређених параметара: однос кохезивности епителних ћелија, степен кератозе, учесталост једарних промена, тип једарних промена, густо-

на пехарастих ћелија, степен сквамозне метаплазије, морфологија пехарастих ћелија, количина и морфологија мукуса и присуство ћелија запаљења.

Применом статистичких метода: униваријантне и мултиваријантне логистичке регресионе анализе – *Wald Backward* метод, анализиран је утицај дефинисаних фактора праћења у односу на патолошки налаз испитиваних параметара импресионе цитологије. Као статистички значајан резултат сматрала се вредност p мање од 0,05.

Резултати: Социо-епидемиолошки подаци свих испитаника су адекватно статистички обрађени. Просечна старост испитиваних пацијената је ($64,39 \pm 11,83$; *Med* 64,00). Просечно трајање лечења редовним програмом хемодијализе је 60,48 месеци. Највећи број пацијената, њих 87, дијализирало се краће од 60 месеци (од тога, 41 пацијент, краће од 12 месеци).

Нефроангиосклероза и дијабетичка нефропатија, најчешће су основне болести бубрега испитиваних пацијената које су довеле до уремије и лечења хемодијализом. Офталмолошки налаз обухватио је видну оштрину свих испитаника, преглед на шпалт лампи, преглед задњег сегмента ока у мидријази и клиничке тестове за суво око. Анализом и поређењем и промене на предњем сегменту ока. Анализом и поређењем резултата урађених тестова за суво око: *Shirmer-* и *Tear break-up time* – тест и клиничког налаза „*Red Eye Syndrome*“ утврђена је статистички већа заступљеност патолошких налаза у хемодијализних пацијената у односу на контролну групу.

Присуство калцификата на предњој површини ока такође је статистички чешћи налаз код пацијената на хроничном програму хемодијализе него у контролној групи.

Налаз калцификата високо је удружен са сувим оком и јединичним порастом биохемијских параметара у серуму пацијената на хемодијализи. Дужина дијализирања корелира позитивно са настанком калцификата.

Поређењем и анализом цитоморфолошког статуса на епителу булбарне вежњаче, који је добијен методом импресионе цитологије од испитаника обе групе, утврђене су знатно чешће и статистички значајно веће промене у патолошком налазу испитиваних параметара импресионе цитологије, код пацијената на хемодијализи, у односу на контролну групу.

Статистичким методама униваријантне и мултиваријантне логистичке регресионе анализе испитиван је појединачни или удружени утицај дефинисаних фактора на појаву патолошког налаза испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве пацијената на хроничној хемодијализи.

Фактори праћења су: дужина хемодијализирања, старост пацијената, вредности биохемијских параметара, , утицај сувог ока тј позитивног налаза *Shirmer-* и *TBT-* теста и клиничког налаза „*Red Eye Syndrome*“, етиологија терминалне бубрежне инсуфицијенције и дијабетес као коморбидно стање. Они могу имати „позитиван утицај“ на патолошки налаз испитиваних параметара импресионе цитологије, или могу деловати и „протективно“.

Анализом утицаја сваког појединачног фактора и њиховог удруженог деловање на патолошки налаз испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве, дужина лечења хроничном хемодијализом издвојила се као доминантан чинилац. Сваки месец дужег дијализирања повећава вероватноћу појаве патолошког налаза. Највећи утицај дужина хемодијализирања има на појаву патолошке кератозе и на смањење густине пехарстих ћелија вежњаче, повећавајући патолошки налаз ових параметара за 10% на месечном нивоу.

Позитиван налаз тестова за суво око, *Shirmer-* и *Tear break-up time* – тест и клиничког налаза „*Red Eye Syndrome*“ код пацијената на хроничној хемодијализи, високо је удружен са цитоморфолошким променама на булбарној коњунктиви. Статистички су значајне, промене различитих параметара у зависности од примењеног теста за суво око.

Животна доб је „протективни фактор“ и са сваком годином се смањује вероватноћа појаве патолошког налаза на епителу коњунктиве за испитиване параметре.

Јединично повећање биохемијских параметара удружено је са патолошким налазом на епителу за испитиване параметре импресионе цитологије.

Закључак: Промене на очима последица су терминалне бубрежне инсуфицијенције и хроничне хемодијализе.

У испитиваној групи од 126 пацијената на редовном програму хемодијализе, само један пацијент односно 0,79% од укупног броја, био је без икаквог патолошког налаза на очима.

Налаз свих патолошких промена на очима хемодијализираних пацијената статистички је чешћи а промене су већег интензитета у односу на налаз код испитаника контролне групе.

Налаз сувог ока дијагностикован позитивним *Shirmer* и *TBT*- тестом и његов утицај на цитоморфолошке промене у епителу булбарне коњунктиве, статистички је значајнији код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на испитанике из контролне групе који немају бубрежну болест.

Налаз калцификата на предњој површини ока статистички је заступљенији налаз код дијализираних у односу на контролну групу.

Патолошки налаз на епителу булбарне коњунктиве за испитиване параметре импресионе цитологије статистички је чешћи и већег интензитета код дијализираних пацијената у односу на контролну групу.

Основна бубрежна болест као узрок терминалне бубрежне инсуфицијенције и уремије, коморбидне болести и стања, последичне клиничке, метаболичке, ендокрине и биохемијске промене и неизоставни утицај хроничне хемодијализе, доводе до озбиљних и манифестних промена на очима. Утицај дужине дијализирања и више других фактора на промене предњег очног сегмента код пацијената на хроничном програму хемодијализе, у истраживачком су фокусу ове студије.

Кључне речи: око, булбарна коњунктива, суво око, импресиона цитологија, бубрежна инсуфицијенција, хемодијализа

Научна област: Медицина

Ужа научна област: офталмологија

THE RELATIONSHIP BETWEEN CHANGES IN THE OCULAR SURFACE AND THE LENGTH OF DIALYSIS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Summary

Introduction: Eye and kidney have a striking structural, developmental and genetic relationship, so kidney and ocular disease could be associated sharing the similar pathogenetic mechanisms and risk factors involving inflammation, oxidative stress, endothelial and microvascular dysfunction and others. Common risk factors are metabolic and vascular disorders, hypertension, diabetes, smoking, obesity, aging...

Objective: Detect and monitor changes in the ocular surface in patients in the chronic hemodialysis program, primarily corneo-conjunctival calcifications, histopathological alterations of the conjunctiva in relation to the predefined monitoring parameters, such as the length of dialysis, the influence of specific biochemical parameters and the dry eye disease status.

Methodology: This is a prospective clinical study involving 149 subjects: 126 patients on a chronic hemodialysis program and 23 control subjects who did not have kidney disease. A detailed history was taken for all subjects. To all hemodialyzed patients were done complete biochemical serum analysis. All subjects undergoing detailed ophthalmological examinations including dry eye disease (DED) tests with the aim of examining the lacrimal secretion (Schirmer test) and the quality of the tear film using tear break-up time (BUT) test as well as the cytomorphological status of the ocular surface (by the method of impression cytology). Impression cytology is an aggressive and representative diagnostic method for analysis of several layers of epithelial cells from the surface of bulbar conjunctiva and includes cytomorphologic analyze of 10 specific parameters.

Statistical methods: univariate and multivariate logistic regression analysis - Wald Backward method, the influence of defined monitoring factors in relation to the pathological finding of the examined parameters of impression cytology was analyzed. Value for p less than 0.05 considered as a statistically significant result.

Results: Socio-epidemiological data of all subjects were adequately statistically processed. The average age of the patients examined was 64.39 ± 11.83 years. The average duration of treatment with a regular hemodialysis program is 60.48 months. The largest number of patients, 87 of them, were dialyzed less than 60 months, (of which, 41 patients, shorter than 12 months).

Nepthroangiosclerosis and diabetic nephropathy are most commonly the main kidney diseases in patients who have been studied and have led to hemodialysis.

Ophthalmological examination included the best corrected visual acuity, slit lamp examination, examination of posterior ocular segment in medicament midriasis, as well as DED tests. By analyzing and comparing the results of dry eye tests: *Shirmer*- and Tear break-up time - the test and clinical finding of the "Red Eye Syndrome", a statistically higher representation of pathological findings in hemodialysis patients was found in relation to the control group.

The presence of calcification on the anterior surface of the eye is also a statistically more frequent finding in patients on a chronic hemodialysis program than in the control group.

Calcification finding is highly associated with DED status. Dialysis length correlates positively with the formation of conjunctival calcifications.

By comparing and analyzing the cytomorphological status of the conjunctival epithelium obtained by the method of impression cytology from the subjects of both groups, statistically significant changes in the pathological finding of the examined parameters of impression cytology in patients on hemodialysis were found in relation to the control group. Statistical methods of univariate and multivariate logistic regression analysis examined the individual or associated influence of defined factors on the occurrence of pathological findings of the examined parameters of the impression cytology of bulbar conjunctiva of patients on chronic hemodialysis.

Monitoring factors are the length of hemodialysis, the age of patients, biochemical parameters, dry eye, a positive finding of *Shirmer* and *TBT* tests and clinical findings of "Red Eye Syndrome", etiology of terminal renal failure and diabetes as a comorbid condition. They can have a „positive“ effect on the pathological findings of the examined parameters of the impression cytology, or they can also act "protective".

By analyzing the influence of each individual factor and their associated activity on the pathological finding of the examined parameters of the impression cytology of the bulbar conjunctiva, the length of treatment with chronic hemodialysis was singled out as a dominant factor. Each month of prolonged dialysis increases the likelihood of a pathological finding. The greatest influence on the length of hemodialysis is on the occurrence of pathological keratosis increasing the pathological finding of these

parameters by 10% monthly level. A positive finding of dry eye tests, *Shirmer*- and Tear break-up time - a test and clinical finding of the "Red Eye Syndrome" in patients on chronic hemodialysis, is highly associated with cytomorphological changes on the bulbar conjunctiva. Life expectancy is a "protective factor" and with each year the likelihood of a pathological finding on the epithelium of the conjunctiva for the investigated parameters decreases. The unitary increase in biochemical parameters is associated with a pathological finding on the epithelium for examined parameters of impression cytology.

Conclusion: Changes in the eyes resulting from the state of the state and the effects of chronic hemodialysis. In the examined group of 126 patients on the regular hemodialysis program, only one patient, was without any pathological finding in the eyes. The outcome of all pathological changes in the eyes of hemodialyzed patients is statistically more frequent and the changes are of greater intensity compared to the findings of the control group subjects. The dry eye diagnosis is diagnosed with positive *Shirmer* and The *TBT* test and they correlates with cytomorphologic changes in the epithelium of bulbar conjunctiva. Ocular findings on the ocular surface are statistically more frequent finding in a hemodialysis compared to the control group. Pathological finding on the epithelium of the conjunctiva proved bz Impression cytology is statistically more frequent and higher intensity in dialyzed patients compared to the control group. Primary kidney disease as a cause of terminal renal insufficiency and uremia, co-morbid diseases and conditions, consequent clinical, metabolic, endocrine and biochemical changes lead to serious and manifest changes in the eyes.

Key words: eye, bulbar conjunctiva, dry eye, impression cytology, renal insufficiency, hemodialysis.

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: ophthalmology

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ.....	3
ОкоЗ	
Бубрег	7
Хемодијализа	9
Адекватност хемодијализе	12
Клиничка и биохемијска контрола пацијената на хемодијализи	14
Клинички проблеми пацијената на хроничној хемодијализи	15
Промене на оку код пацијената на хемодијализи	20
Промене на предњем сегменту ока	21
Промене на очном сочиву	27
Промене на очном дну	28
Интраокуларни притисак код пацијената на хемодијализи	30
3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	33
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА.....	34
5. РЕЗУЛТАТИ	39
Социо-епидемиолошки подаци.....	39
Анализа биохемијских параметара код пацијената на хемодијализи	50
Офталмолошки налаз	54
Резултати клиничких тестова за суво око	57
Калцификати на предњем сегменту ока испитаника	61
Импресаона цитологија	62
Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа	72
Калцификати.....	87
6. ДИСКУСИЈА	94

7. ЗАКЉУЧАК.....	120
8. ЛИТЕРАТУРА.....	123
БИОГРАФИЈА.....	137

ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

ТБИ	– терминална бубрежна инсуфицијенција
<i>TBT</i>	– <i>Tear Break-up Time</i>
<i>SLE</i>	– системски лупус
СТА	– систолни лрвни притисак
ДТА	– дијастолни крни притисак
ХД	– хемодијализа
<i>OD</i>	– десно око
<i>OS</i>	– лево око
<i>ESRD</i>	– <i>End Stage Renal Disease</i> (терминална бубрежна болест)

1. УВОД

Органи: око и бубрег, имају упадљиву структуралну, развојну и генетску везу и зато може постојати блиска повезаност између очних и бубрежних болести. О њима се често говори као о окуло-реналном синдрому.

Све већи број научних студија указује на удружено деловање сличних или истих фактора ризика и патогенетских механизма у основи развоја хроничних бубрежних и очних болести. Удружени, заједнички фактори ризика су: метаболички и васкуларни поремећаји, хипертензија, дијабетес, пушење, гојазност, старија животна доб. Патогенетски механизми који укључују: инфламације, оксидативни стрес, ендотелијалне и микроваскуларне дисфункције и друго, доводе до бубрежних и очних болести (пре свега до болести и промена на предњем сегменту ока, катаракте, макуларне болести, глаукома и друго). Микроваскуларне ретинале промене индикатор су идентичних промена на бубрезима. Добро разумевање заједничких фактора ризика и патогенетских механизма бубрежних и очних болести, од великог су значаја за офталмологе и нефрологе.

Бубрежна обољења представљају ургентна стања у медицини и подаци говоре да се данас у свету од бубрежних болести лечи више десетина милиона људи. Тај број има тенденцију пораста за 0,8% годишње. Клиничка слика хроничне бубрежне болести је веома комплексна и често удружена са многим коморбидним болестима и стањима. Висок и по живот најбитнији, кардио-васкуларни коморбидитет и његове компликације, често доводе до фаталног исхода. Касно дијагностикована или неблаговремено и неадекватно лечена, запуштена бубрежна болест води у терминалну бубрежну инсуфицијенцију (*End-Stage Renal Disease – ESRD*). Болести савременог доба, дијабетес и артеријска хипертензија као најчешћи узрочници терминалне болести бубрега и уремије, значајно повећавају број оболелих. Веома важан, односно есенцијални фактор преживљавања уремичних пацијената представља трансплантација бубрега или замена угашене бубрежне функције „вештачким бубрегом“: перитонеумска дијализа или хронична регуларна хемодијализа. Преко два милиона људи лечи се неком од ових метода. Подаци из литера-

туре говоре да преко 1,5 милион оболелих користи терапијски третман хроничне регуларне хемодијализе.

На оку хемодијализних пацијената постоји читав низ патолошких стања који су последица углавном три разлога: прво, терминалне бубрежне инсуфицијенције, потом хемодијализе која директно утиче на окуларну хемодинамику (транзиторна хиперметропија, раст интраокуларног притиска и слично) као и постојања низа коморбидних стања и компликација (секундарни хиперпаратиреоидизам, артеријска хипертензија, анемија, метаболички поремећаји и друго).

Сем поменутог, код пацијената на хемодијализи, постоји већа преваленца коњунктивалних дегенерација типа пингвекеле, прстенасте кератопатије, калцификација коњунктиве, оштећења ендотела рожњаче, дијализне катаракте, ексудативне аблације ретине, предње исхемичке оптикопатије, ретиналне васкуларне оклузије, уремичке оптичке неуропатије, дијабетичке и хипертензивне ретинопатије и слично.

Повезаност и добро разумевање заједничких фактора ризика и патогенетских механизма бубрежних и очних болести, пре свега код пацијената са хроничном и терминалном бубрежном инсуфицијенцијом који се лече хемодијализом, могу довести до развоја нових третмана и „скрининг стратегија“ од значаја за обе врсте болести.

Томе у прилог иде прилично лака и једноставна визуелизација промена на предњем очном сегменту или очном дну и њихова потврда неагресивним дијагностичким методама. Рано откривање неких „индикативних“ промена које могу побудити сумњу на постојање идентичних патогенетских механизма у бубрежном ткиву, у време кад су „симптоматски неми“ и нису препознати, могу допринети раној дијагнози бубрежних болести, благовременом и ефикаснијем лечењу и превенцији компликација.

2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Око

Чуло вида је најважније људско чуло, способно да перцепира највећи део спољашњег света у комплексном акту виђења. Оптички систем ока сакупља светлосне зраке, прелама их кроз диоптријски систем и прозирне оптичке медије, до неуроретиналних елемената мрежњаче. Сложеним хемијским процесима, биоелектрични потенцијал у кори великог мозга и кортикалном видном центру, ствара јасан лик посматраних предмета^{1,2}. Око је способно и за адаптацију на екстремне промене у интензитету светлости, да разликује боје и да јасно перцепира дубину слике^{1,2,3}.

Функционално, најбитнији део чула вида представља очна јабучица. Смештена је у орбити, лоптастог облика, пречника 24 mm¹. Булбус има троделни зид испод кога се налази садржај очне јабучице, очна водица, сочиво и стакласто тело. Зид очне јабучице има три омотача: корнеосклерални, затим васкуларни са три морфолошки и функционално одвојена дела – дужицом, цилијарним телом и судовачом и унутрашњи омотач – са пигментним слојем и ретином². Преко булбуса налаже Тенонова чаура, која представља топографску границу орбите, између булбарног и ретробулбарног дела³. Преко ове чауре очна јабучица је у вези са помоћним органима ока чија је улога да заштите булбус али и да омогуће обављање свих сложених функција у акту виђења¹. Помоћни органи ока су: очни капци, сузни апарат, вежњача и спољашњи мишићи булбуса.²

Очни капци, горњи и доњи, покривају булбус, имају заштитну улогу и рефлексно се затварају при деловању непотребног стимулуса.³ Споља су обложени танком кожом која уз слободне рубове садржи фоликуле трепавица, мале лојне жлезде (*Zeiss*) и знојне жлезде (*Moll*). Крзно је веома растресито. Кератин епидерма се постепено истањује према маргинама капака где епител коже прелази у епител коњунктиве. Капци су ојачани тарзалном плочом у којој су смештени секреторни делови вертикално распоређених комплексних лојних Меибомових жлезда које се отварају на задњем делу слободне ивице капка. Изнад

тарзуса налазе се мишићна влакна попречно-пругастог капачног дела *m. orbicularis oculi* и апонеуроza *m. levator palpebre*.

Предњу површину ока чине вежњача и рожњача. Гранични део чини, грађом и функцијом специфични, лимбус рожњаче који представља спој беоњаче и рожњаче. Вежњача је танка и провидна слузница која облаже капке, форникс и предњу површину очне јабучице. Епител је састављен из 2–3 слоја ћелија: базалног, односно цилиндричног, затим средњег слоја од полигоналних ћелија, који у неким деловима недостаје и површног слоја плочастих или коцкастих ћелија. У епителу коњунктиве нормално су присутне пехарасте ћелије задужене за продукцију мукуса. У близини лимбуса, епител постаје плочасто-слојевит без кератинизације. Испод епитела налази се нежно, растресито везивно ткиво, односно крзно. Импресиона цитологија је објективна метода којом се може адекватно сагледати хистолошка грађе епитела коњунктиве.

Рожњача је провидни, предњи део заштитне опне. У хистолошком и физиолошком смислу јасно је издиференцирана, тако да игра капиталну улогу у оптичком систему ока, обзиром на њену провидност и одређену закривљеност. Хистолошки се јасно препознају пет слојева: епител, *Bowman*-ова капсула, строма, *Descemet* – ова мембрана и ендотел.⁴ Површни, предњи епител је танак, плочасто-слојевит, без орожавања, са бројним слободним нерним завршецима, пре свега рецепторима за бол. Њихова стимулација доводи до рефлексног затварања очних капака и лучења суза. Епител има добру и брзу могућност регенерације. Он належе на *Bowman*-ову капсулу – заштитну, чврсту, интерцелуларну, кондензовану супстанцу са мало колагена⁴. Она је отпорну на повреде и продор бактерија, али без могућности регенерације. Она не прелази са рожњаче на склеру, већ се завршава у пределу лимбуса. Строма чини 90% дебљине зида рожњаче. Има специфично организовану мукополисахаридну грађу од ламеларно распоређених колагених влакана, између којих су спљоштени фиброцити⁴. Захваљујући таквој конфигурацији и хемијском саставу интерцелуларне супстанце, обезбеђена је јединствена провидност рожњаче. Задњи епител, односно ендотел рожњаче је једнослојан, плочаст и лежи на задњој хомогеној мембрани коју он сам ствара, *Descemet* – ова мембрана. Ова два слоја важна су за метаболичку размену са

очном водицом, јер је рожњача аваскуларна, без крвних и лимфних судова и храни се дифузијом из околних течности.⁶

Предњу површину булбуса облаже тродимензионалан сузни филм. Стварају га главна и помоћне сузне жлезде. Сузе настају модификацијом крвног серума у секреторном епителу сузне жлезде. Састав суза чини вода (98%) и остатак: електролити, неоргански фосфати, млечна киселина, манган, магнезијум, бакар, гвожђе, хлориди, витамини А, Б₁₂, Ц и Е, протеини и нејонизујуће дифузијске материје (уреа, глукоза и протеини).³ Након довољне продукције и акумулације, сузе се изливају у лумен екскреторног дуктуса. У њему се обавља финална модификација сузног филма, регулише се ниво воде и електролита. Кроз дуктус, сузе се крећу активношћу миоепителних ћелија из његовог зида. Сузни филм има тродимензионалну структуру, слој муцина, средњи водени и липидни слој³. Муцин стварају пехарасте ћелије коњунктиве, сквамозне ћелије коњунктиве и рожњаче и муцинске ћелије главне и помоћних сузних жлезда. Покретима капака при трептању долази до покретања мукуса. Водена компонента сузног филма продукује се у главној сузној жлезди (95%) и акцесорним (5%). Њена основна функција је у исхрани и оксигенацији рожњаче и у уклањању непотребних, штетних материја са предње површине ока. Липидни слој суза продукују Меибомове жлезде и он учествује у стабилности сузног филма и представља важну компоненту у диоптријском систему ока.

„Сузни филм, окуларна површина вежњаче и рожњаче, сузне жлезде (главна и акцесорне), капци и међусобне неуралне везе представљају јединствену анатомску и функционалну целину“.⁵ Спољашњи климатски фактори, аерозагађења, пушење, опште болести, нарочит реуматске болести, дијабетес, уремична стања, запаљенски процеси предњег сегмента ока, хемијске повреде ока, оперативне интервенције на оку, затим поремећаји у мотилитету капака и др, мењају секрецију суза, односно количину и састав, стимулишу секрецију муцина у пехарастим и епителијалним коњунктивалним ћелијама и продукцију антиинфламаторних компоненти.

Поремећај у секрецији и квалитету сузног филма и прекоморној евапорацији суза може довести до настанка сувог ока. Оно се дефинише као поремећај сузног

филма настао због дефицита суза или прекомерне евапорације, узроковане оштећењем интерпалпебралне површине ока и удружен са сликом очног дискомфора (*The National Eye Institute, 1995*)⁵. Клиничка слика сувог ока праћена је субјективним и објективним налазом. Субјективни дискомфор и осећај страног тела, пецкања, гребана, фотофобија, црвенило, сувоћа, понекад сметње у виду, а објективно, оштећење интерпалпебралне површине, нестабилност сузног филма и поремећај осмоларности суза, смањен сузни матрикс а повећан сузни дебрис. Због смањене количине суза, долази до поремећаја окуларног епитела, смањене продукције и квалитета муцина, повећаног степена кератинизације и склоности ка инфекцији предње површине ока.

Састав суза је веома комплексан и својом нормалном продукцијом, количином и саставом изузетно је важан за нормалну физиологију органа вида. Постоје лабораторијски и клинички тестови за дијагностику сувог ока. Најчешће рутински коришћени тестови за суво око су *Shirmer 1* и *Shirmer 2* и *TBT-tear break time test*-тест време прекида прекорнеалног сузног филма. *Shirmer* тест, назван по аутору, 1903 год, мери само базну или базну и рефлексну секрецију суза у зависности од тога да ли је око анестезирано при извођењу теста. Препорука је да се тест ради без локалне анестезије (мери основну и рефлексну количину суза), да траје 5 мин. Добијена вредност овлажене траке за извођење теста испод 5 *mm* дијагностикије суво око а вредности од 5–10 *mm* указују на сумњу на суво око).

TBT-tear break time test- односно- тест време прекида прекорнеалног сузног филма, служи за проверу стабилности сузног филма, односно адекватности секреције муцина. Истањен сузни филм због евапорације суза и нарушене тензије површине рожњаче, сматра се патолошким уколико је временски интервал од задњег трептаја до првих сувих пукотина у прекорнеалном филму, краћи од 10 сек. Тада говоримо о сувом оку.

Чуло вида је најважније људско чуло јер перцепира највећи део спољашњег света. Оптички систем ока омогућава вид у комплексном процесу, сакупљајући светлосне зраке, прелама их кроз диоптријски систем и прозирне оптичке медије, до неуроретиналних елемената мрежњаче. Сложеним хемијским процесима, биоелектрични потенцијал у кори великог мозга и кортикалном видном центру,

ствара јасан лик посматраних предмета². Око је способно и за адаптацију на екстремне промене у интензитету светлости, да разликује боје и да јасно перцепира дубину слике^{2,3}.

Обзиром на сву комплексност функција и сензибилност органа вида, патолошке промене у организму веома утичу на његову функционалност^{2,3}.

Бубрег

Бубрези су парни, паренхиматозни органи смештени ретроперитонеално, у задњем делу трбушне дупље⁹, црвенкасто-смеђе боје, дужине 10 *cm*, ширине 6 и дебљине 3–4 *cm*. Тежина сваког бубрега је од 120 до 200 *gr*⁸. На средини медијалне, конкавне ивице налази се овални отвор – хилус кроз који у бубрежну дупљу улазе крвни и лимфни судови и нервни плексус^{10,11}. Бубрежна артерија се након уласка у синус, грана до аферентних артериола које се настављају у клупко гломеруларних капилара. У сваком гломерулу, дистални крајеви се удружују у еферентну артериолу, која се наставља у перитубуларне капиларе који окружују бубрежне каналиће⁵.

Бубрези су функционално веома активни. Иако чине само 1% од телесне масе, троше чак 25% енергије у телу. У интензивним процесима ултрафилтрације, од 20%¹¹ до 25%^{12,13} укупног минутног волумена крви одлази ка бубрезима. То је највећи проток крви по јединици масе телесног ткива и нумерички изражено износи 1200 *ml/min*¹⁴. Највећи је проток, чак 90% кроз кору бубрега.

Поред њихове основне функције да елиминишу штетне материје и вишак воде из организма и на тај начин активно учествују у одржавању састава и количине телесних течности, бубрег учествује у одржавању ацидо-базне равнотеже телесних течности, регулацији артеријског притиска, у излучивању хормона еритропоетина, ренина и простагландина, у стварању активног облика витамина Д и у процесима глуконеогенезе^{6, 12,13}.

Процес стварања мокраће је целодневни процес. Целокупна количина крви у телу протиче кроз бубреге сваких 10 мин (1,3 *l* крви у минути). То значи да се кроз 2,5 милиона нефрона, као основне функционалне јединице бубрега, целокупна крв

филтрира 150 пута дневно у току стварања мокраће. У том процесу постоје четири фазе. У првој, бубрежна артерија након вишеструког гранања доводи крв у гломеруле, затим у гломерулима настаје ултрафилтрат плазме, односно примарна мокраћа, која улази у *Bowmanov*-у капсулу и у тубуларни систем одводних каналића. У трећој фази, у одводним каналићима се филтрат мења процесима реапсорпције и секреције и ствара се дефинитивна мокраћа. У последњој фази, коначни урин напушта бубрег кроз мокраћовод, мокраћну бешику и мокраћну цев^{11,14}.

На свом путу стварања мокраће, артеријска крв доспева у гломеруле. Основна филтрациона површина (филтрациона мембрана гломерула) састављена од базалне мембране и мреже протеогликана^{5,6}, гломеруларног капиларног ендотелијума и слоја епителних ћелија (подоцита) које облажу споља гломеруларну капсулу, представља баријеру за пролазак одређених материја из плазме, пре свега за пролазак молекула веће молекулске тежине и промера, јер се на епителу налазе пукотинасти отвори мањи од 7 nm .^{5,6}

Гломеруларна филтрација износи 125 ml у минути, односно 180 l дневно. Огромне количине течности, већина непротеинских материја нарочито оних мање молекулске тежине из крвне плазме се слободно филтрира кроз гломеруларну мембрану у пукотину *Bowmanov*-е капсуле⁵. Иницијални гломерулски филтрат је изотоничан са крвном плазмом, разликује се само што у њему нема еритроцита и што има протеина мање од $0,3 \text{ gr/l}$ ^{5,6,7}. Овакав филтрат зове се примарна мокраћа. Проток плазме кроз оба бубрега износи 650 ml у мин али се изфилтрира око 20%. Гломеруларни филтрат садржи мало беланчевина, аминокиселина, глукозе, витамина и јона ацетата.

На свом путу кроз тубуларни систем бубрега, примарна мокраћа се мења, 99% воде и различите количине растворених материја се реабсорбују, али се истовремено врши и секреције одређених супстанци из перитубуларних капилара у крв^{5,6}. Проласком кроз тубуларни систем, механизмима дифузије, активног транспорта и котранспорта, секрецијом и разменом из примарне мокраће, у крв се враћају минералне соли (70%), електролити, аминокиселине, скоро сва глукоза и

витамини и формира се дефинитивна мокраћа^{14,15}. Бубрези, дакле, чувају сваку супстанцу из крви која се може поново користити.

Секундарна, финална мокраћа, која се у облику урина, у количини 0,6 l избацује из организма, представља само 1% од волумена примарне мокраће.

Сваки нефрон може самостално стварати мокраћу и зато се на основу његове функције и грађе може говорити о функцији бубрега. Број нефрона је дефинитиван на рођењу и током живота се не може повећати, међутим, волумен бубрега расте на основу повећања величине нефрона^{9,10}.

Оштећени нефрони се не могу обновити. Сматра се да је функција бубрега очувана све док једна десетина нефрона обавља своју улогу. Испод тог броја, гломеруларна филтрација је толико смањена да је преживљавање могуће само уз специјални медицински третман – хемодијализу⁷.

Америчка Национална фондација за бубрег у *KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Quality Initiative)* дефинисала је хроничну бубрежну болест као оштећење структуре или функције бубрега које траје преко три месеца и/или прати смањена јачина гломерулске филтрације испод $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. са патолошким налазом у урину (микроалбинурија, протеинурија, еритроцитурија, леукоцитурија, цилиндрурија) или ненормалностима које открива ултразвук или рендген или патохистолошки преглед. На основу ових параметара хроничне бубрежне болести подељене су у пет стадијума. Терминална бубрежна инсуфицијенција постоји кад јачина гломеруларне функције падне испод $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ¹².

Хемодијализа

Хемодијализа представља медицински третман у лечењу терминалне бубрежне инсуфицијенције вантелесним пречишћавањем крви.

Потпуно нарушену функцију здравог бубрега замењује и надомешта процес хемодијализе при чему апарат за дијализу, као вештачки бубрег, из уремијске крви болесника уклања непожељне метаболичке продукте (уреа, креатинин, калијум, вишак воде, токсини, лекови...), а супституцијом из дијализне течности,

сличне крвној плазми, врши надокнаду потребних материја (бикарбонати, магнезијум, калцијум...) ¹⁶.

„Вештачки бубрег“ садржи довољан број полупропустљивих мембрана кроз које се врши размена растворених материја између уремичне пацијентове крви и дијализне течности. Дијализат не треба да садржи ни једну од супстанци које треба елиминисати из крви пацијента (уреу, креатинин, и друге отпадне продукте азота). По свом саставу он је врло сличан екстрацелуларној течности, али за разлику од састава плазме, скоро да не садржи протеине и концентрација хлорида је око 10% виша од оне у плазми. Концентрације бикарбоната, хлорида и калцијума у дијализату је углавном константан, док је ниво калијума варијабилан. Могућност промене нивоа натријума (тзв. моделирање натријума) омогућава оптимизацију пречишћавања крви ¹⁶.

Прелазак растворених материја из крви према дијализној течности или обрнуто, одређен је величином молекула и односом њихових концентрација као и притисцима који постоје са обе стране мембрана ^{17,18}. Зато количина растворених честица уклоњених из крви, представља разлику између концентрација ових честица које улазе у дијализатор и оних нађених на излазном протоку. Овај трансфер кроз полупропусне мембране обавља се дифузијом и ултрафилтрацијом. Проток крви кроз дијализну машину износи просечно 300 до 450 ml/min и 100 ml је увек у екстракорпоралном крвотоку. Волумен екстракорпоралне циркулације не сме да пређе 300 ml јер би то изазвало слабост и колапс пацијента ¹⁹.

Лечење акутне бубрежне инсуфицијенције, започиње одмах, акутним програмом хемодијализе и траје до побољшања или нормализације бубрежне функције ¹⁷. Хронични хемодијализни третман захтева протоколарно тачно утврђене критеријуме и индикације за примену. Терминална бубрежна инсуфицијенција названа у англосаксонској литератури *End Stage Renal Disease (ESRD)*, са високом азотемијом и последично израженом клиничком симптоматологијом, која траје најмање 3 до 6 месеци, а по неким ауторима и до годину дана, представља иреверзибилно патолошко стање које ће трајати до краја живота. То су оправдани разлози због којих се мора индивидуално, али по постојећем протоколу, донети одлука о започетом хроничном програму хемодијализе. ²⁰. „Хронична хемодија-

лиза “ спроводи се редовно, више пута недељно, најчешће три пута у трајању по четири сата. Она може теоретски омогућити неограничено преживљавање пацијената¹⁸.

Примењена хемодијализе мора бити адекватно прилагођена постојећој уремијској симптоматологији и преосталој бубрежној функцији. Због свега тога, прецизни клинички и лабораторијски индикатори на почетку хемодијализног третмана морају бити јасни и протоколарно одређени.

У овом стадијуму, вредност гломеруларне филтрације пада испод 7% од нормалне функције нефрона. Процена гломеруларне филтрације може се одредити на основу клиренса урее и креатинина у мокраћи која је сакупљана у току 24 часа. Клинички се обично изражава нивоом креатинина у крви одраслог пацијента од 7–10 mg/dl (650–900 $\mu\text{mol/L}$)^{16,23}.

Европски водич за започињање хемодијализе препоручује гломеруларну филтрацију мању од 15 mL/min/1.73 m² уколико су присутни неки симптоми (уремијски, немогућност кориговања хипертензије и друго). Пад гломеруларне функције испод 6 mL/min/1.73 m², без обзира има ли манифестних симптома, медицинска је индикација за започињање хемодијализе. Протоколарни водич „National kidney foundation kidney disease“ препоручује гломеруларну филтрацију мању од 60 mL/min/1.73 m² или присуство микроалбуминурије¹². Клинички подаци показују да 85% пацијената започиње хемодијализу кад су вредности гломеруларне филтрације мање од 10 mL/min/1.73m², а преосталих 20% пацијената, са вредношћу нижом од 5 mL/min/1.73m^{22,23}.

Критеријум северноамеричких нефролога за започињање хроничног програма хемодијализе је пад клиренса ендогеног креатинина испод 10 mL/min/1.73m, уз пораст концентрације урее у крви изнад 16,6 mmol/l и креатиније између 700–1100mmol/l²³.

На основу клиренса ендогеног креатинина CCr оштећена функција бубрега подељена је на 6 стадијума: 1 – нормална функција бубрега; 2 – лако смањена функција; 3 – средње умањена; 4 – тешко умањена функција бубрега; 5 – инсуфицијенција бубрега; 6 – уремија²⁴.

За разлику од англосаксонских препорука за започињање хемодијализе, последњих година нефролози сматрају прогностички и дијагностичким поузданијим и осетљивијим ендогеним маркером за процену функције бубрега, клиренс серумског цистатина Ц ($s - Cr$) који је значајно виши од клиренса ендогеног креатинина CCr , за исти степен оштећења гломеруларне филтрације²⁴. Израчунавањем вредности гломеруларне филтрације на основу серумског цистатина Ц процењује се степен оштећења бубрежне функције.

Истраживања су показала да је на време започета хемодијализа утицала на бољи квалитет живота због побољшавања здравственог статуса са почетком лечења, мада је то повећавало трошкове за дијализу и транспорт пацијената^{12,28}.

Подаци Европске уније казују да се лечење терминалне бубрежне инсуфицијенције у 81% оболелих започиње хемодијализом, у 18% перитонеалном дијализом а 1% пацијената се упућује на трансплантацију бубрега²⁹.

Након што клиничка слика и лабораторијски налази пацијената са терминалном инсуфицијенцијом покажу да постоји индикација за започињање хемодијализе, стварају се услови за трајни приступ крвним судовима и проток артеријске крви у вену^{31,32}. Прављење васкуларног приступа је важно и од њега зависи преживљавање пацијента током вишегодишњих хемодијализа. Артериовенска А–В фистула (*Cimino & Brescia* 1966. год,) до данас је остала најбољи начин приступа крвотоку пацијента који су на редовној хемодијализи^{30,33}. Друга два, ређе коришћена приступа, су артериовенска премосница или графт и интравенозни катетер који се поставља у велику шупљу вену или у бутну вену.

Адекватност хемодијализе

Угашена бубрежна функција и токсично дејство нагомиланих продуката метаболизма изискују адекватну, тачно процењену количину хемодијализе која се мора стално и тачно мерити^{34,35}. Од тога ће зависити дугорочност примене дијализе а тиме и дужина живота пацијента³⁶. У прошлости, мера за процену количине хемодијализе била је искључиво клиничка слика и параметари као што су мерење и провера артеријске тензије и одређивање тзв „суве тежине“ пацијента на искључењу.

Leupoldt и сарадници дефинисали су „суву телесну тежину“ као телесну тежину након хемодијализе, испод које би пацијент развио симптоме хипотензије или мишићних грчева у одсуству едема „И поред бројних метода за процену тзв. „суве телесне тежине“, америчка експертска група „Национална бубрежна фондација - иницијатива за квалитетан исход хемодијализе“ (*NKF-K/DOQI*), тврди да још увек не постоји поуздан метод у процењивању тзв. „суве“ телесне тежине дијализних пацијената^{36,37}.

Мерење артеријске тензије и телесне тежине на укључењу и искључењу пацијената са хемодијализе, представља рутинску процедуру, али не представљају озбиљне и једине параметре за процену ефикасности дијализне процедуре, напротив.

Babb и сарадници развили су 1975. „*Seattle dialysis index*“, којим су квантификовали хемодијализу на основу неколико параметара³⁸. Америчка национална студија *NCDS* рађена у периоду 1976–1981. год користила је уреу као молекулу према којој је одређиван ефекат хемодијализе. Уреа је најбољи показатељ катаболичног статуса пацијента (90% урее потиче из разградње беланчевина) и нутритивних навика пацијента³⁹ Клиничка слика уремије највећим делом зависи од акумулације урее у крви и њиховог токсичног ефекта⁴⁰. Зато се савремени приступ одређивања ефикасности хемодијализе базира се на мерењу концентрације урее на почетку и на крају хемодијализе. Постоји више начина за мерење одстрањене урее током процеса хемодијализе, тзв. *Urea reduction ratio URR: UKM Gotch* и *Sargent, Malčeskijeva* директна дијализна квантификација (*DDQ*), *Keshaviah* графичка анализа редукције урее (*URA*)⁴³ затим „уреа кинетички модел“ (*UKM*) аутора *Gotch* и *Sargent*⁴¹⁻⁴³. Данас се најчешће процена ефикасности хемодијализе одређује на основу односа Kt/V (нормализован терапијски однос), у којој је K -клиренс пуне крви за уреу изражен у ml/min , t – време трајања поједине дијализе, V –волумен расподеле урее (односно волумен воде коју садржи тело пацијента, при чему се као полазна основа узима податак да на воду отпада 60% телесне тежине одрасле особе)^{36, 37,44}. Метода се заснива на квантификацији уклањања урее током процеса дијализе, користећи при том као основу, кинетички модел за уреу. На овај начин се може одредити потребно време за дијализу, у одређеним условима и прописати одговарајућа хемодијализа. Добијена вредност односа Kt/V представља

индикатор оствареног ефекта дијализе и њеног утицаја на лечење болесника³⁵. Ефикасне појединачне хемодијализе, за пацијенте који се дијализирају три пута недељно, су оне којом се остварује Kt/V од 1,2 до прописаног Kt/V од 1,3. (Физиолошки Kt/V за уреу одраслог човека тешког 70 кг, износи 1,9 на дан или 13 недељно).

Постоји обрнуто пропорционална веза између смртности пацијената и вредности добијеног Kt/V ^{45,46}. Свако повећање односа за 0,1 показује смањење ризика смртности дијализних пацијената за 7%⁴⁷. Јапански аутори *Shinzato* и сарадници, доказали су да вредности Kt/V од 1,8 утичу значајно на смањење смртности пацијената⁴⁸. Наравно, поред директног утицаја на преживљавање пацијената, квалитет дијализирања утиче и на комплетан квалитет живота лечених пацијената. Применом већих доза ефикасних дијализа, смањује се појава коморбидних стања и компликација⁴⁹

Ефекат примењене хемодијализе може се проценити и поређењем тоталног аутпута уреје са дневним уносом беланчевина и степеном генерисане уреје и интрадијализног раста уреје у серуму⁵¹. Клинички се израчунава из вредности пре и постдијализне вредности уреје, узимајући у обзир и телесну тежину пацијента (*Depner* и сарадници)⁵².

Клиничка и биохемијска контрола пацијената на хемодијализи

Провера ефикасност хемодијализног лечења врши се комплетним клиничким испитивањем пацијената на хемодијализи бар четири пута годишње. Лабораторијске анализе раде се једном месечно. Анализа крви обухвата: анализу уреје, креатинина, мокраћне киселине, глукозе, укупних протеина, албумина, хематокрита, хемоглобина, леукоците, тромбоците, ензиме јетре и миокарда. Електролити који се раде су: натријум, калијум, калцијум, бикарбонати, фосфати и хлориди.

Пре сваке започете хемодијализе врши се мерење артеријског притиска и мерење телесне тежине, На крају сваког дијализног третмана обавезно се поново врши мерење артеријског притиска и мерење телесне тежине (контрола губитка тежине)⁵³.

Клинички проблеми пацијената на хроничној хемодијализи

Клинички проблеми већине пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом, без обзира на примењену хемодијализу, могу бити веома комплексни. Хемодијализа је физички процес који степен бубрежне слабости не враћа на нормални, већ на претерминални (са гломеруларном филтрационом клиренса креатинина око 20 ml/min), њоме се не могу повратити поремећене или угашене ендокрине и метаболичке функције а уколико се на то надовеже и неадекватан хигијенско–дијететски режим живота и неадекватна исхрана, лоше навике, као што су пушење и конзумација алкохола, онда се може лако разумети зашто органске и метаболичке компликације перзистирају или се појављују током хемодијализе⁵⁴.

Последица губитка екскреторне функције бубрега кад је проценат активних нефрона испод 5%, доводи до некомпензоване уремије и пада диурезе испод 1000 ml дневно, са нагомилавањем штетних материја и вишка течности у крви и ткивима⁵⁴⁻⁵⁶. Највеће токсично дејство имају неелиминисани метаболити разградње азота: нарочито уреа, креатинин, мокраћна киселина. Између две хемодијализе гомила се вода у телу пацијента, долази до скока артеријског притиска, може настати срчана слабост, гушење, отоци. Исти ефекат изазива неадекватна исхрана и повећан унос натријума. Метаболичка ацидоза се развија због пада бикарбоната у плазми и повећања концентрације јона водоника, хиперкалемија изазива брадиокмардију и може довести до престанка рада срца.

Кардиоваскуларни проблеми

Артеријска хипертензија је стање које се дефинише као пораст систолног крвног притиска на 140 mmHg и дијастолног на 95 mmHg или као неопходност сталног коришћења антихипертензивне терапије.⁵⁷

Према усвојеним међународним стандардима за лечење хемодијализе, висина крвног притиска не сме бити виша од 130 mmHg са 80 mmHg ⁵⁷. Порастом тензије од само 10 mmHg , повећава се ризик за настанак цереброваскуларног инсульта за 11%⁵⁸. Хронично ниске вредности артеријске тензије могу бити последица недовољне синтезе ренина¹⁶. Неадекватном терапијом изазвана хипотензија

и пад средњег артеријског притиска за 10 *mmHg*, може повећати могућност морталитета чак за 22%.⁵⁹.

Преваленца хипертезије код хемодијализних пацијената зависи од типа нефропатије, највиша је код реноваскуларне 93%, затим код дијабетичне нефропатије 87%, код полицистичних бубрега 74%, пијелонефритиса 63% и код гломерулонефритиса 54%.⁶⁰⁻⁶². Адекватном хемодијализом, такозвана "волумен зависна" хипертензија се углавном нормализује. Међутим код 5% пацијената због прекомерног лучење ренина, активираниог ренин-ангиотензин система и лучења алдостерона, не може се регулисати⁶⁰.

Васкуларна атеросклероза настаје као последица дуго перзистирајуће хипертензије⁹⁰ пре увођења хемодијализе у лечење а често и након тога. *Lunduer* и *Scribner* су је назвали „убрзана атеросклероза“ код дијализних пацијената и описали је још пре тридесет година. Појаву ове генерализоване и убрзане *прематурне атеросклерозе*⁶³ уремичних пацијената на хемодијализи *Stibor*, *Merta*, *Lechmanova* и други, сматрају разлогом за “брже пропадање и старење организма” ових пацијената. Ризик морталитета од кардиоваскуларних болести код ових пацијената тиме је повећан чак за 90%. Животна доб уремичких пацијената, нарочито после 50. године, представља велики фактор ризика за њен настанак и развој. Коронарна инсуфицијенција, ангина пекторис и инфаркти миокарда су три пута чешћи код пацијената старијих од 50 година^{16,59}.

Други важни разлози настанка васкуларне атеросклерозе су поремећаји липидограма, тешка секундарна анемија, инфекције, поремећаји у исхрани, пушење, коморбидне болести, нарочито дијабетес, затим секундарни хиперпаратиреоидизам и фосфо-калцијумски депозити по зидовима артеријских крвних судова^{64,65}.

Хематолошки проблеми

Уремија је одговорна за оштећење еритроцита, леукоцита и тромбоцита. Најкомплекснији и најчешћи хематолошки проблеми последица су анемије и њених компликација. Она се јавља у блажој форми већ при губитку 50% функције бубрега^{68,69}. Анемија није само узрок теже клиничке слике уремичних пацијената, већ и високог морталитета¹⁶.

Анемија се дефинише као редукција једне или више главних карактеристика везаних за еритроците: концентрација хемоглобина, хематокрит или број црвених крвних зрнаца⁶⁶. Светска здравствена организација сматра анемијом стање кад је ниво хемоглобина мањи од 13 g/dL код мушкараца и пост-менопаузних жена, односно 12 g/dL код жена пре менопаузе⁷⁶. Нормохромна, нормоцитна анемија прати терминалну бубрежну инсуфицијенцију и преваленца је око 50%⁷⁰. Анемија се јавља у сваком од развојних стадијума бубрежне инсуфицијенције али је степеном оштећења бубрежне функције учесталија^{71,72}.

Постоји више узрока за настанак анемије, али се главним сматра смањена продукција еритроцита из коштане сржи због недовољне секреције бубрежног хормона еритропоетина и недостатка стимулације костне сржи на еритропоезу^{54,56} затим деловање уремичних токсина на продукцију еритроцита и оштећења еритропоетске коштане сржи везивним ткивом због секундарног хиперпаратиреоидизма.

Број леукоцита и тромбоцита су углавном нормани у хемодијализних пацијената. Међутим, постоје озбиљна функционална оштећења тромбоцита у терминалним стањима бубрежне инсуфицијенције са поремећајем коагулације крви и могућности крварења.

Уремични пацијенти имају и хормоналне промене које су последица како поремећаја синтезе бубрежних хормона (еритропоетина, ренина и активне форме витамина Д-калцитриола), тако и неадекватне разградње и елиминације ових и других хормона. Клинички се ти поремећаји манифестују анемијом, променом у окоштавању (остеодистрофија), хипертензијом и компликацијама које су последица функционалног^{56,57} и токсичног дејства нагомиланих хормона (инсулина, калцитонина, паратхормона и глукагона) у крви. *N.S. Brickeru*, аутор „*trade – off*“ хипотезе, објашњава да „треба да се плати цена“ за покушај одржавања електролитног баланса калцијума, повећаном продукцијом паратхормона¹⁶.

Поремећаји метаболизма калцијума и фосфора – Основни механизам овог поремећаја настаје услед немогућности инсуфицијентног бубрега да одржи нормалан баланс који физиолошки постоји у односу концентрација калцијума и фосфора^{75,76}.

У пацијената на редовном програму хемодијализе калцемија се креће између 8,5 и 10 mg/100 ml (2,30–2,55 mmol/l), а вредност фосфата најчешће између 3,0 и 5,0 mg/100 ml (1,0–1,7 mmol/L)¹⁶.

Проблем настаје ако се поремети равнотежа у концентрацијама, без обзира да ли је у питању хиперфосфатемија или хипокалцемија^{77,78,79}. И једна и друга промена доводе до повећане синтезе и секреције паратхормона, мобилизације калцијума из кости у крвну плазму, све са циљем поновог успостављања њихове равнотеже. Међутим, увек све започиње хиперфосфатемијом која је последица смањене тубуларне секреције хронично инсуфицијентног бубрега и немогућности да довољно ефикасно и брзо уклони вишак фосфата из крви. Хиперфосфатемија доводи до пада укупног и јонизованог калцијума у крви то стимулише паратиреоидну жлезду на појачану синтезу и лучење паратхормона који мобилише калцијум из коштаног ткива⁸⁰.

Повишена секреција паратхормона у почетку је адаптивни механизам који настоји да поврати поремећену равнотежу између калцијума и фосфора у крви⁸⁰. Међутим, у стању хроничне бубрежне инсуфицијенције хиперфосфатемија стално перзистира, пад калцијума у крвној плазми такође, па је стално повећана синтеза и секреција паратхормона и следствена мобилизација калцијума из кости. То доводи до смањења густине костију чак у 90% хемодијализних пацијената⁷⁶⁻⁸⁰. Ово стања се назива *ренална остеодистрофија*.

Поред поремећаја у равнотежи калцијум-фосфор, узрок реналне остеодистрофије је и смањена синтеза активног витамина Д – калцитриола у бубрезима.

Витамин Д се уноси храном или се синтетише у кожи као провитамин Д, у јетри прелази у активну форму 25-хидрокси-витамин Д, а даљом хидроксилацијом у бубрезима, прелази у 1,25 хидроксивитамин Д – калцитриол⁷⁸. Само активна форма витамина Д, односно калцитриол може поспешити ресорпцију калцијума из црева и фосфора у тубулима и тако смањити прекомерну секрецију паратхормона и мобилизацију калцијума из кости.^{77,78}

Секундарни хиперпаратиреоидизам^{80,81} – код хемодијализних пацијената последица је резистенције костију на ефекте паратхормона, због чега се стално појачано синтетише. Инсуфицијентни бубрег није у стању да разгради тај

циркулишући паратиреоидни хормон. Дуго перзистирајући секундарни хиперпаратиреоидизам и поремећај у равнотежи калцијум-фосфор, доводи до стварања њиховог вишка у крви (хиперкалцемија и фосфатемија прелази $100\text{ mg}/100\text{ ml}$) и депоновања али не у костима, већ у неким ткивима^{16,81}. Тако настају *метастатске калцификације* на крвним судовима, срцу, плућима, уринарном тракту, кожи и *на очима*⁸⁰. Присуство калцификата може изазвати веома озбиљне последице⁸²⁻⁸⁷.

Фактори ризика за настанак екстраосеалних калцификација су: године старости пацијената, трајање дијализе, степен поремећаја калцијума и фосфата у плазми, високе вредности паратхормона, изражена ацидоза и постојање локалних оштећења ткива⁸⁰.

Нејасни су разлози, зашто се у неких пацијената, без обзира на све услове, као компликације хиперпаратиреоидизма, ипак не јављају метастатски калцификати⁸⁰.

Веома је важна рана детекција промена којом би се омогућила благовремена дијагноза и веома комплексна и неизвесна терапија секундарног хиперпаратиреоидизма. Управо ту могућност даје лака и једноставна визуелизација калцификата на очима.

*Метаболички поремећаји – су веома озбиљни и не могу се редовним програмом хемодијализе адекватно кориговати. Поремећај у метаболизму угљених хидрата настаје из више разлога. Инсулин се у здравих бубрега елиминише преко реналних ћелија. У уремији, недостатак ове функције води у хипергликемију и оштећење толеранције глукозе (у крви постоји повећање циркулишућег инсулина и глукагона због поремећаја гликолизе, неоглукогенезе), развија се азотемијски *псеудодијабетес*.*

Посебно треба истаћи важност *дијабетичне нефропатије*. Она је водећи узрок терминалне бубрежне инсуфицијенције у развијеном свету (30–35%). Узрокује оштећење бубрега на нивоу гломеруларне базалне мембране са експанзијом мезангијума. Десетак година након настанка дијабета, удружено са прогресијом основне болести, настају манифестације поремећаја бубрежне функције прво у виду микроалбуминурије, а касније права протеинурија и поли-

дипсија, а затим се развије нефротски и централни дијабетес. Удружени налаз хипертензије, коронарне болести и дијабетеса има важан прогностички значај за развој и исход нефропатије али и свих осталих поремећаја здравља у ових пацијената.

Поремећај у метаболизму масти манифестује се као хипертриглицеридемија коју прати и бета липопротеинемија. Ово је један од врло битних разлога „убрзане атеросклерозе“¹⁶, односно „прематурне атеросклерозе“ код пацијената на хемодијализи⁸¹.

Терминалну бубрежну инсуфицијенцију прате и друге озбиљне компликације, неуролошке, гастроинтестиналне, инфективне и офталмолошке.

Добро познавање и разумевање комплексне терминалне бубрежне инсуфицијенције и хемодијализе омогућава боље сагледавање офталмолошких проблема ових пацијената.

Промене на оку код пацијената на хемодијализи

Између ока и бубрега постоји тесна узрочно-последична веза због сличности у анатомској структури и начину функционисања неких њихових сегмената, због генетске везе ова два органа и због сличних или истих фактора ризика за развој болести^{91,92,93}. Зато се око и бубрег морају сагледати као јединствена окуло-ренална целовивитост а промене на очима ових пацијената тумачити у оквиру постојеће бубрежне инсуфицијенције и коморбидних стања (секундарни паратиреоидизам, анемија, артеријска хипертензија, дијабетес и др) и утицаја хроничне, годинама перзистирајуће хемодијализе са значајним утицајем на хидродинамику ока (транзиторна хиперметропија, пораст интраокуларног притиска).

Први писани радови који доводе у везу хроничну бубрежну инсуфицијенцију и промене на оку, потичу из 19 века, *Richard Bright* (1836) и *Liebrich* (1859) су први аутори који су се бавили овим проблематиком, доводећи у везу бубрежну болест и слепило. „*Richard Bright, an early pioneer in morbid anatomy and clinical signs and symptoms of kidney disease first reported the association between renal disease and blindness in 1836*“.⁹²

Окуло-ренални синдром манифестује се бројним поремећајима на оку: транзиторна хиперметропија, промене интраокуларног притиска, отоци капака, хипермигментације спољних омотача, метастатске калцификације, дегенеративне промене на коњунктиви пингвекеле, поремећаји сузног филма, фокално или дифузно црвенило очију, оштећење корнеалног ендотела и појасаста кератопатија, уремичне и дијализне катаракте, ексудативна аблација ретине, предња и понекад задња исхемичка оптикопатија, ретиналне васкуларне оклузије, мождани псеудотумори, уремичка амауроza, дијабетична и хипертензивна ренална ретинопатија, промене на очима као последица нежељеног дејства неке терапије примењене у лечењу бубрежне болести или током хемодијализе и друго^{23,110}.

Промене на предњем сегменту ока

Промене на вежњачи и рожњачи

Најчешће промене које постоје на предњој површини ока пацијента на хемодијализи јесу суво око, калцификати и хистолошка алтерација епитела булбарне коњунктиве.

Суво око настаје као последица поремећаја у продукцији и квалитету сузног филма, прекомерној евапорацији и поремећајима на предњој површини ока. Методом импресионе цитологије утврђен је поремећај епитела, односно његова сквамозна метаплазија коју прате губици пехарстих ћелија. Ова промена у диференцијацији епитела последица је метаболичких промена код уремичних пацијената и постојања алкалне средине због евапорације угљен диоксида. Овако се стварају услови за промену квалитета сузног филма и депоновање калцификата (*Chelster* и *cap*). Понекад и мале повреде епитела провоцирају настанак калцификата.

У циљу дијагностиковања промена у сузном филму, примењују се рутински клинички тестови за суво око: *Schirmer* тест I и II којим се мери основна и рефлексна лакримална секреција⁹⁵, тест за контролу квалитета - *Tear break-up time* (*TBT*) којим се испитује стабилност сузног филма и адекватност секреције мукуса, пошто се базира на евапорацији суза и нарушавању предње површине епитела рожњаче^{95,96,97}, затим тестови бојења окуларне површине виталним бојама:

флуоресцеином и *Rose Bengal*-ом. Поред ових једноставних тестова за суво око, постоје и ретко примењивани сложени, строго специјализовани лабораторијски тестови.

Хистолошка алтерација епитела коњунктиве може бити детектована методом импресионе цитологије. То је репрезентативна и крајње неинвазивна метода којом се може добити материјал са интерпалпебралне булбарне коњунктиве за цитоморфолошки преглед.¹⁰³ Добијени импринт визуализован светлосним микроскопом, омогућава анализу коњунктивалних промена на ћелијском нивоу.

Метода пружа велике могућности за дијагностику и верификацију различитих поремећаја предње површине ока: суво око, цикатрицијални и алергијски коњунктивитис, сквамозна неоплазија вежњаче, дефицит витамина А, затим присуство микроорганизама на предњој окуларној површини: адено вируси, акантамеба коњунктивитиси итд, али и ефекте деловања општих болести на окуларну површину: хронична бубрежна инсуфицијенција, реуматске болести, шећерна болест, болести штитне жлезде.⁹⁸⁻¹⁰²

Цитолошким анализом 10 разматраних параметара булбарне вежњаче могу се проценити и густина пехарстих ћелија, сквамозна метаплазија, промене на нивоу једра, присуство запаљенских ћелија. Њиховом анализом могуће је проценити интензитет, односно градацију промена у епителу.

Прве објављене радове и први пут примењену, тада нову дијагностичку методу, импресиону цитологију, дао је *Larmande&Timsit* (1954). Користио је ову методу за дијагностиковање окуларне сквамозне неоплазије. Нешто касније (1977. године), аутори *Egbert* са сарадницима и *Thatcher*, бавећи се одвојено испитивањем промена на предњој површини сувог ока, користили су специјалне филтере за детекцију густине пехарстих ћелија.⁹⁹

Појава коњунктивалних и корнеалних абнормалности које постоје у стању терминалне бубрежне инсуфицијенције код пацијената на хемодијализи погодују настанку и развоју сувог ока и клиничког налаза очног црвенила тзв. „*Red eye Syndrome*“, настанку пингвекула и других дегенеративних промена⁵⁷ коњунктиве и појави метастатских калцификација. Локализација која нарочито погодује развоју абнормалности је интерпалпебрална вежњача и рожњача.

Калцификације

Стална изложеност и евапорација суза у интерпалпебралној регији булбуса доводи до лаке испарљивости угљен – диоксида у атмосферу. Тако се стварају услови за развој алкалне средине која погодује субепителијалној преципитацији калцијум – фосфатних кристала^{91,92,93}. Ово је најчешће објашњење за настанак метастатских, коњунктивалних и корнеалних калцификација. Њих су први описали *Walsh* и *Howard* 1947.²⁷. Касније су и многи други аутори евидентирали њихово присуство на предњој површини ока и везивали га за одређена стања, пре свега за хиперпаратиреоидизам^{108,109} (*Cogan, Albright, and Bartter*, 1948; *Walsh and Murray*, 1953), за генералну саркоидозу (*Cogan and others*, 1948; *Walsh and Murray*, 1953; *Crick, Hoyle, and Smellie*, 1961; *Cogan and Henneman*, 1957), интоксикацију витамином Д (*Walsh and Murray*, 1953; *Howard and Meyer*, 1948; *Leira*, 1954; *Smith*, 1957).

Berlyne и *Shaw* (1967,1968) су први довели у везу акутну и хроничну бубрежну инсуфицијенцију и појаву оваквих депозита. У свим претходним студијама, углавном је писано да хиперкалцемија доводи до стварања калцификација. *Berlyne and Shaw* су напротив, доказали присуство метастатских калцијум-фосфатних депозита на предњој површини булбуса код оних бубрежних болесника чији је серумски калцијум био нижи од нормалних вредности, а постојао је повишен ниво неорганског фосфора. Оваква теорија ишла је у прилог секундарном хиперпаратиреоидизму као узрочнику. У даљим истраживањима, исти аутори, *Berlyne and Shaw* су дошли до закључка да су калцијум и продукти неорганских фосфата обично већи од 70 код ових пацијената и предположили да су ови депозити одговорни и за црвенило очију код бубрежне инсуфицијенције тзв „*Red eye Syndrome*“^{94, 111}. На рендгенским снимцима се депозити калцијума виде субепителијално, у облику хидроксиапатита (*Berkow, Fine and Zimmerman*, 1968).

Други истраживачи су потврдили присуство ових калцификација код уремичних пацијената, али су ставили под знак питања етиологију црвенила очију (*Harris, Cohn, Toyofuku, Lonergan, and Galin*, 1971; *Caldeira, Sabbaga, and Ianhez*, 1970).

Већина истраживача данас је сагласна са чињеницом да се на оку пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом, као најчешћа и најпознатија промена, јављају баш калцификати. Они се могу јављати као појединачни, провидни кристалоидни депозити на интерпалпебралној булбарној коњунктиви или лимбалном делу рожњаче и при том се врло лако могу дијагностиковати биомикроскопом¹⁰⁶. Понекад се могу видети и на склери и капцима, као калцификатни нодули¹²², *Wells* и сарадници описали су присуство калцијумових соли (калцијум-оксалата) код системске оксалозе, на ретиналним артеријама њихово присуство може довести до исхемије мрежњаче и последичног губитка вида¹⁰⁷.

Понекад, се метастатске калцификације јављају као „некрystalне линије“ и нису видљиве. Само хистолошком претрагом могу бити идентификовани интра - и субепителијално. Калцификати се могу јављати и као сливени беличасти депозити на рожњачи који граде тзв појасасту *Band*-кератопатију (*Meesman* 1938, *Haldimann* 1941, *Walsh and Howard* 1947, *Cogan et al* 1948).

На основу присуства и распореда кристалних калцијумских депозита у међукапачном отвору, на меридијану 9 и 3 сата изоловано – само на вежњачи, односно удружено – на вежњачи и рожњачи, *Porter* и *Crombie*¹⁰⁶ су класификовали калцификате у 5 градуса (степенa) : градус 0 – не постоје депозити на вежњачи ни рожњачи; градус 1 – присутни само изоловани, ирегуларно разбацани субепителни булбарни коњунктивални депозити, који се касније јављају као равни и глатки плакови; градус 2 – присутни коњунктивални и корнеални калцификатни депозити који су почели да добијају форму линијских кристала у унутрашњости лимбуса, концентрисаних на 9 и 3 сата; градус 3 – присутни коњунктивални депозити и само једна линија уређених корнеалних депозита уз лимбус (иницијални депозити су попримали форму линијских кристала); градус 4 – присутни коњунктивални депозити и повећан број корнеалних депозита, најчешће распоређених у две независне линије уз лимбус рожњаче, при чему је секундарна линија ближе центру рожњаче; градус 5 – присутни коњунктивални депозити и веома повећан број корнеалних депозита, који су најчешће распоређени у три независне линије уз лимбус рожњаче, при чему је трећа линија

још ближа центру у односу на претходне две линије. Корнео-коњунктивални калцификати ће бити нотирани као локални уколико су присутни само на једној страни интерпалпебралне булбарне коњунктиве, само темпорално или само назално; а нотирани су као дифузни – уколико су присутни на обе стране интерпалпебралне булбарне коњунктиве^{106,110}

Ови аутори су такође потврдили да је корнеално и коњунктивално градирање калцификата у корелацији са дужином трајања хемодијализе и серумом неорганичних фосфата и калцијум-фосфата већим од 70.

Урмични пацијенти који развију *појасасту* „*Band*“ *кератопатију*, таложу соли калцијума у виду појаса, као што име каже, екстрацелуларно дуж Боуманове мембране и субепителне зоне. У стањима хиперпаратиреоидизма, калцијум се таложу интрацелуларно, у нуклеусу и цитоплазми епитела, затим у кератоцитима и у ендотелу¹¹². Горња и доња површина рожњаче није захваћена таложењем због лимбалног крвног протока. Пацијенти се жале на осећај страног тела и бола у оку, имају црвено око и поремећај видне оштрине. Терапијска процедура захтева лечење основне болести (понекад се сугеришу интензивније хемодијализе да би се снизио ниво калцијум-фосфатних продуката), али и локалне терапијске третмане за уклањање депозита са површине рожњаче суперфицијелном кератектомијом са или без *chelating* калцијума са *ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)*, или примена фототерапијске кератектомије *Excimer* ласером. Без обзира на квалитет уклањања депозита локалним терапијским процедурама, рецидиви се често јављају у свим стањима поремећаја метаболизма калцијум-фосфата. Веома је важно да се третманом хемодијализног лечења настоји смањити ниво калцијум-фосфата на нормалу (мање од *55 mg/dl*) чиме се може контролисати продукција паратиреоидних хормона.

Очно црвенило "Red eye Syndrome" последица је хроничне иритације, запаљења и сувог ока. Често се јавља на оку пацијената на хемодијализи. Године 1967. *Berlyne* је први описао црвенило ока код бубрежне инсуфицијенције. Пацијенти се понекад и жале на очну иритацију и бол^{94,123}. Метастатске калцификације и хронична упала, а понекад и развијени аутоимуни процеси, код системских

болести које воде у хроничну бубрежну инсуфицијенцију, су етиолошки разлози за то^{91,92,112}.

Међутим, сви пацијенти неће развити метастатску калцификацију и последични развој црвеног ока; многи ће развити инфламаторну реакцију са карактеристичним тријасом (црвенилом, едемом и иритацијом) без присуства калцификата. Основни узрок овог очног црвенила је поремећај сузног филма, односно смањена секреција суза, промене у рефлексу трептања и хроничне системске упале. Терапија мора да садржи потребну анти-инфламаторну терапију и вештачке сузе. Ова хронична инфламација временом ће реактивно изменити вежњачу и рожњачу. У пределу лимбуса развиће се опацификације и морфолошке промене сличне *пингвекули*. *Leys*¹²⁴ и сарадници су у својим истраживањима тврдили да се пингвекуле јављају као један од најчешћих налаза код уремичних болесника на редовном програму хемодијализе и да су и оне последица поремећаја у нивоа калцијума.

На предњем сегменту ока веома чест налаз су и хиперпигментације спољних очних омотача.

Друга врста хроничне запаљенске промене која се такође виђа код хемодијализних пацијената је *супериорни лимбални кератокоњунктивитис (SLK)*¹¹³. Ову промену су први описали *Bradley* и *Alexander* а нешто касније *Thygeson* и *Kimura* као билатерално запаљење и пролиферацију горњег, лимбалног дела вежњаче и рожњаче. Знаци акутног запаљења праћени су инфилтрацијом полиморфонуклеарима, лимфоцитима и плазма ћелијама. Промене су видљиве само на горњој палпебралној коњунктиви која постаје едематозна и груба. Узроком запаљења сматра се механичко трење булбарне коњунктиве као последица сувог ока. Уобичајени симптоми су црвенило очију, осећај пецкања, гребана, страног тела и поремећај у секрецији муцина. Терапија подразумева апликацију капи сребро-нитрата у горњу палпебралну вежњачу или термокаутеризација, третман н-ацетилцистеина и капи за очи витамина А.

Промене на очном сочиву

Катаракта

Поред промена на предњем сегменту ока, уремични пацијенти развијају промене и на осталим деловима ока. Са апсолутном сигурношћу се не може тврдити да ли су промене на очном сочиву чешће код пацијената на хемодијализи, мада су катаракте дијагностиковане и код веома младих пацијената^{114,115}. Већина аутора тврди да удружене болести које често постоје код терминалне бубрежне инсуфицијенције (кардио-васкуларне са хипертензијом, дијабетес) затим метаболички и хормонални поремећаји, примена кортикостероидне терапије и др повећавају ризик за настанак катаракте код ових пацијената.

Постоје два типа катаракте, различите морфологије и етиопатогенезе, које се могу дијагностиковати код уремичних пацијената на хемодијализи.

Пунктатне катаракте карактеришу тачкаста замућења сочива. Често се могу дијагностиковати и настају као последица метаболичких и хормонских поремећаја у ових пацијената. Најчешћи услов су хиперпаратиреоидизам и низак ниво калцијума у серуму. Неке студије говоре да ће овај тип катаракте развити једна петина пацијената са хипокалцемијом.¹¹⁵

Друга теорија о настанку и развоју катаракти код уремичних пацијената „криви“ нагомилану уреу у сочиву за његово замућење. Заробљена уреа узрокује хроничну акумулацију воде у сочиво и доводи до развоја тзв *осмотске катаракте*¹¹⁴. Хемодијализа као хронична терапијска процедура уремичних пацијената са наизменичним токовима течности у и ван сочива, доводи до хроничних промена на њему и то погодује настанку катаракте^{115,116,117}.

Дуже време проведено на хемодијализи изазива чешће излагање сочива овом динамичком утицају и већу учесталост појаве катаракте код пацијената са дужим дијализним третманом¹¹⁶.

Пацијенти који су на хемодијализи дуже од четири године, имају већу фреквенцу појаве катаракте од оних са краћим трајањем хемодијализе.

Терапија катаракте која редукује видну оштрину је је иста, оперативно уклањање замућеног сочива и уградња вештачког сочива.

Промене на очном дну

Промене на очном дну пацијената на хемодијализи последица су комплексних метаболичких и уремичних поремећаја, хроничног хемодијализног лечења али и коморбитних стања и болести које су од великог утицаја на промене у оку и задњем сегменту. Бројни су етиолошки фактори: кардио-васкуларне болести, дуготрајне артеријске хипертензије у периоду пре укључења пацијената на редовну хемодијализу али и у оних 5% пацијената са перзистирајућом „ренин-зависном хипертензијом“, хипотензивна стања, системске оксалозе са таложењем калцијум-оксалата на ретиналним артеријама, дисфункције ендотелијалних ћелија, оксидативни стрес, инфекције и поремећаји у исхрани, пушење и конзумација алкохола, честа инсулинска резистенција присутна код дијабетеса, метастатске калцификације и друго^{37,40,41, 45,57, 118}

Генерализоване васкуларне атеросклерозе, тзв „прематурне атеросклерозе“⁹⁰, које воде у хипертензију, чине да очно дно хемодијализних пацијената изгледа много старије (две и више деценија) него што би одговарало стварној животној доби пацијената.

Poa Nicoara и други аутори у својим истраживањима фундуса код уремичких болесника, сматрали су да васкуларне промене задњег очног сегмента најчешће изазивају компликације. Ретиналне микроваскуларне аномалије повезане са реналном дисфункцијом често су у ствари последица системских микроваскуларних поремећаја који су у основи и реналних и очних васкуларних поремећаја^{118,119,120}. Флуоресцеинском ангиографијом очног дна могуће је потврдити њихово присуство у хориоидеи и крвним судовима ретине и папили. *Niutta* и сарадници тврде да се они могу наћи као фокални дефекти у хориоидалној циркулацији код сваког другог дијализираног пацијента.¹²¹

Налаз оклузивних ретиналних болести, оклузије артерије централис, тромбозе вене централис и њихових грана, није редак. Оне су често последица коморбидних стања али и промена узрокованих хемодијализом (тромботичке микроангиопатије у хориокапиларису, ретини и папиларној циркулацији и друго. Потреба за већим протоком крви у крвним судовима да би се одржавала хемодијализа, води ка централној вени и последичној стенози и оклузији¹¹⁹.

Повишен интраокуларни притисак такође погодује настанку оклузије ретинаних крвних судова¹²⁵.

Уремија изазива и васкулитисе који на фундусу доводе до развоја акутне мултифокалне плакоидне пигментне епителиопатије, коју могу пратити и витритис и промене у очним коморама¹²⁴. Исти аутори су описивали и серозну аблацију ретине као последицу поремећаја електролита или хипертензије, односно васкулитиса или тромботичких микроангиопатија у хориоидеи. Чак и код пацијената где не постоји хипертензија, фокалне промене у пропустљивости хориокапилариса омогућавају већим молекулима, као што је фибриноген, да пређу у субретинални простор изазивајући субретинални едем и *ретиналу аблацију*.¹²⁴ *Niutta* и сарадници¹²¹ су у својим радовима дали податак да сваки други пацијент на хемодијализи има поремећај у хороидалној пропустљивости. Слични узроци ретиналних болести у склопу дијализних обољења изазивају и *цистозидни* едем макуле (хипертензија, васкулитис.).^{126,127}

Анемија као један од најчешћих пратећих стања код уремичних пацијената на хемодијализи, даје слику бледо-ружичастог очног дна са мрљасим и пламичастим крварењима, ексудатима и препуњеним, дилатираним и тортуозним венама¹²⁸.

Оптичка неуропатија представља веома тешку компликацију на очном дну пацијената са дубоком уремијом који се лече хемодијализом. Патофизиологија је разноврсна, артеријска и неартеријска^{129,130}. Праћена је краткотрајним или трајним губитком вида: У акутној фази болести, тешко је разликовати оптички неуритис и *Gigant-cell arteritis*, од неартеријске оптичке неуропатије, зато што се они могу клинички преклапати¹³¹. Акутни губитак вида у уремији може бити последица и едема окципиталног кортекса, у литератури познат као *уремичка амауроza*. На срећу, понекад, се брзом и адекватном дијализом, вид може повратити^{46,54,55}. Инсуфицијенција аутономног нервног система, честа код уремичних пацијената на хемодијализи, следствена хипотензија и општа неуропатија, могу бити узрок промена на оптичком живцу¹³². Билатерална исхемична оптичка неуропатија са едемом папило-макуларне регије и губитком вида, настаје као последица неадекватне перфузије оптикуса из задњих цилијарних артерија и анастомозирајућег плексуса^{130,133}. Последица је смањеног дотока крви због хипотензије (као нај-

чешће хемодијализне компликације са 25% заступљености), али и анемије и дефицита кисеоника у крви, односно ниског нивоа хемоглобина (испод 7.4 g/l)¹³⁴. Уколико уз ту системску хипотензију постоји и повишен интраокуларни притисак, онда је ризик од компликација исхемије и инфаркта оптичког нерва још већи¹³⁵. Хемодијализни пацијенти са артерио-склеротичним васкуларним променама су у посебно великом ризику да развију исхемијску оптичку неуропатију током хипотензивне интрадијализне кризе^{119,136}.

Међутим и хипертензија и атеросклероза са увећаним отпором дотоку крви, такође могу бити озбиљни фактори ризика за развој, нарочито, *предње исхемичке оптичке неуропатије (anterior ischemic optic neuropathy (AION))*^{137,138} и губитка вида^{133,137,138}. Знатно ређе, али ипак постоје и подаци о развоју *задње оптичке исхемичке неуропатије*¹³⁸. Она настаје на почетку лечења хемодијализом, због још увек неустављене васкуларизације и постојеће хипотензије¹³⁹.

Функционалне промене евидентне су и у електричној активности мрежњаче-*РЕА*¹⁴⁰ промене на *VEP*-у¹⁴¹, као и поремећај у квалитету видне оштрине и поремећају колорног вида, нарочито у плаво-жутом спектру^{116,117}. *Инциденца њихових појава зависи од дужине хемодијализирања и најчешће се региструје после друге године хемодијализног лечења*¹⁴².

Интраокуларни притисак код пацијената на хемодијализи

У току хемодијализног третмана пацијената долази до елевације *интраокуларног притиска*. Већина офталмолога, истраживача^{125,143-147} која се бавила овом проблематиком, доказала је да постоји промена у висини интраокуларног притиска на крају дијализе у односу на њен почетак. Разлози су мултифакторијални. Хемодинамске промене које узрокује сам хемодијализни поступак, пре свега пад осмоларности крви услед уклањања штетних материја дијализом, узрокује разлику у односу на осмоларност очне водике¹⁴¹. Примарно, то узрокује продор воде из крвне плазме у предњу очну комору и повећање волумена са последичним скоком интраокуларног притиска^{148,148}. Компензаторни механизми тада повећавају отпор у очном углу и све то доводи и до скока интраокуларног притиска на крају хемодијализе. Дакле, волумен течности и разлика у осмола-

литету због промене састава и концентрације у плазми, представљају два главна фактора која утичу на елевацију и скок интраокуларног притиска.

У току процеса хемодијализе, када дође до знатног смањења количине воде и пада телесне тежине пацијента, може доћи и до пада интраокуларног притиска. Патогенеза пада интраокуларног притиска објашњена је променом у онкотском притиску, насталом као последица албуминског и глобулунског дејства у стању интензивне дехидратације. Тада долази до супротног ефекта и утицаја на очну водицу и интраокуларног притиска. Пораст колоидног осмотског притиска (израчунат у односу на укупну количину протеина плазме, пре свега на албумине и глобулине) због дехидратације али и утицаја вредности белачевина, доводи до повлачења воде из предње коморе у крвну плазму а тако узрокују пад интраокуларног притиска. Токујама и његови сарадници¹⁴⁸ доказали су тако корелацију између промене у интраокуларном притиску и колоидног осмотског притиска, а не осмолалитета плазме. *Doshiro*¹⁴⁵ и сарадници су закључили да су измене интраокуларног притиска у негативној корелацији са колоиднио осмотским променама притиска.

Свака промена интраокуларног притиска током хемодијализе може указати да постоје промене у хидродинамици, односно у волумену и саставу плазме, односно осмолалности плазме или онкотском притиску. Већина истраживача нема идентичан став о вредности осмолалности плазме која постаје окидач за скок интраокуларног притиска. *Sitprijia* и сарадници¹⁴⁶ сматрају да је граница за раст интраокуларног притиска 11 mOsm/l/h ; *Gafter, Pinkas*, и сарадници¹⁴⁷ тврде да минимална промена осмолалитета плазме мора бити 6 mOsm/l/h ; Аустин говори о граничној вредности $7,7 \text{ mOsm/l/h}$

Група јапанских истраживача, *Tokuayama*¹⁴⁸ и *Doshiro*¹⁴⁵ и сарадници, пад интраокуларног притиска објашњавали су променом у онкотском притиску, при чему је осмолалност плазме била, не већа од 4 mOsm/l/h . Праћењем висине интраокуларног притиска можемо имати увид и у хемодинамику током хемодијализе. Тако вредности и елевације интраокуларног притиска током хемодијализе, могу бити индикатор, не само квалитета и исхода дијализе, већ имати прогностички значај о даљем току болести.

Регуларно хемодијализно лечење траје годинама и понавља се три пута недељно у трајању од четири сата, стопа преживљавања хемодијализних пацијената се повећала значајно (чак и кад су у питању пацијенти животне доби од 65 до 74 године старости), што иде у прилог дужем деловању елевације интраокуларног притиска током дужег трајања хемодијализе, а тиме и повећаном ризику од исхемије и трајних оштећења оптичког живца. *Дакле, дужина трајања хемодијализе утиче погодује настанку, односно погоршању клиничке слике, већ постојећег глаукома.* Посебно су угрожене категорије пацијената који већ болују од глаукома, старије особе, дијабетичари, пацијенти са церебралним едемом.

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

- Утврдити да ли код пацијената на редовном програму хемодијализе постоји чешћи налаз керато-коњунктивалних калцификата, у односу на контролну групу
- Утврдити да ли код пацијената на хемодијализи постоји чешћи налаз сувог ока и хроничне иритације, тзв. „*red eye syndrome*“, него у контролној групи
- Утврдити да ли код пацијената на хемодијализи постоји хистолошка алтерација предње површине ока тј. коњунктиве у односу на контролну групу.
- Утврдити да ли код пацијената на хемодијализи постоји хистолошка алтерација предње површине ока тј. коњунктиве у односу на параметре праћења
- Утврдити да ли постоји хистолошка алтерација предње површине ока тј. коњунктиве код хемодијализних пацијената са налазом сувог ока у односу на параметре праћења.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

Дисертација је рађена као проспективна клиничка студија на Клиници за нефрологију – Одељење за хемодијализу КБЦ Звездара и на Очној клиници истог КБЦ.

Истраживањем је обухваћено 149 испитаника, 126 пацијената на редовном програму хемодијализе и 23 испитаника из контролне групе. Сви пацијенти са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом имали су исти тип дијализирања (бикарбонатни) и исту динамику (три пута недељно по четири сата).

Испитаници из контролне групе нису имали бубрежну болест, хиперпаратиреодизам ни друго ендокринолошко обољење, нису били алергични на анестетике, боје, контрасте и слично. Они су са пацијентима укрштени по полу и старости.

Свим испитаницима узета је детаљна анамнеза и нотирани су подаци који су социо-епидемиолошки обрађени: пол, године старости, занимање, навике (пушење и алкохолизам). Хемодијализним пацијентима су поред ових, нотирани подаци о дужини лечења хемодијализом, основној бубрежној болести која је довела до бубрежне инсуфицијенције, коморбидним болестима и стањима, алергијама на лекове.

Користећи медицинску документацију и протоколе о лечењу нотирани су биохемијске вредности у серуму за: уреу, креатинин, мокраћну киселину, натријум, калијум, калцијум, фосфор, магнезијум, хлориде, бикарбонате, укупне протеине, глукозу, триглицериде, холестерол, алкалну фосфатазу, билирубин, серумско гвожђе, вредности паратиреоидног хормона, затим параметре крвне слике: број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, хематокрит, хемоглобин и вредност Kt/V (као индикатор квалитета, односно ефекта урађене хемодијализе). Пацијентима је мерен крвни притисак непосредно пре започињања хемодијализе и након „искључења“ и нотирани су добијене вредности за систолни и дијастолни притисак. У исто време, пре и после хемодијализе, пацијентима је мерена телесна тежина.

Сви испитаници из контролне групе и хемодијализни пацијенти (у интердијализном периоду), офталмолошки су обрађени. Одређена је нативна и видна оштрина са најбољом корекцијом за даљину, по потреби и видна оштрина на близину, по потреби, преписан рецепт за одговарајуће наочаре. Измерен је интраокуларни притисак. Сви су прегледани биомикроскопом и урађена им је фундускопија. Нотиран је налаз. Пацијентима са детектованим патолошким налазом на оку, ординирана је одговарајућа терапија и заказан контролни преглед, дат је савет за евентуално даље лечење или допунске дијагностичке или терапијске, офталмолошке процедуре или прегледе код лекара других специјалности.

Испитаницима су рађени клинички и цитолошки тестови са циљем да се испита лакримална секреција (*Schirmer* тест) и квалитет сузног филма (*Tear break-up time – TBT* тест) и цито-морфолошки статус предње површине ока (методом импресионе цитологије).

Shirmer тестом мери се базна и/или рефлексна секреција суза, у зависности од тога да ли се око локално анесезира пре извођења теста. Тест се изводи стављањем специјалне филтер траке у спољну трећину доњег коњунктивалног сакуса пацијента, који при том има спуштене капке преко булбуса. Извођење теста траје 5 минута. Након тога, измери се дужина, сузама овлажене *Shirmer* траке. Тест се сматра позитивним или патолошким, уколико се за 5 мин, овлажило мање од 5мм дужине *Shirmer* траке. Ово је најчешће, рутински коришћен тест за суво око.

Tear break-up time (TBT) тест – време прекида прекорнеалног сузног филма, служи за испитивање квалитета сузног филма. Изводи се након инсталације капи флуоресцеина (10 nl 0.125% флуоресцеин) у око и мерења времена, израженог у секундама, које је протекло од последњег трептаја до појаве прве суве мрље на рожњачи, посматрано плавим спектром светлости на биомикроскопу. Овим тестом одређује се стабилност сузног филма и адекватност секреције мукуса, пошто се базира на евапорацији суза и нарушавању окуларне површине. Вредност мања од 10 секунди сматра се патолошком.

Око се сматра „сувим“, уколико су добијене вредности тестова за суво око: за *Shirmer* тест мање од 5 mm а за *TBT* тест краће од 10 секунди.

Цито-морфолошки преглед булбарне коњунктиве рађен је методом импресионе цитологије. Метода представља крајње неинвазивну биопсију којом се добијају 2–3 слоја епителних ћелија са интерпалпебралне булбарне коњунктиве.

Поступак се изводи на следећи начин: након локалне апликације анестетика у око пацијента, на интерпалпебралну булбарну коњунктиву, назално и темпорално на 3 и 9 час, у близини лимбуса, прислања се исечак величине 4 пута 4 mm специјалног, целулозно-ацетатног папира – *Miliporefiltre (Membrane-Filters, Whattman Schleicher & Schuell OE 66 ST, Germany)* у трајању од неколико секунди. То је метода по *Tzeng-у*. *Millipore* филтер папир је биолошки неактиван, садржи „субмикроскопске“ поре и прислоњен на окуларну булбарну површину, адхерира фини слој суперфицијалног епителијалног булбарног ткива.

Добијени „импринт“ прислоњен на предметно стакло, суши се на ваздуху 15 мин а онда фиксира 95% алкохолом. Тако припремљен материјал, боји се модификованом методом за цитолошке узорке хематоксилин – еозиноном или *PAS* (перјодном киселином) – *Schiff* методом.

Цитоморфолошка анализа коњунктивалног импринта која је визуелизована светлосним микроскопом, обухвата следећих десет параметара: однос кохезивности епителних ћелија, степен кератозе, учесталост једарних промена, тип једарних промена, густину пехарастих ћелија, степен сквамозне метаплазије, морфологију пехарастих ћелија, количину и морфологију мукуса и присуство ћелија запаљења.

Резултати добијене цитоморфолошке анализе испитиваних параметара са коњунктивалног отиска, изказују се као скор импресионе цитологије (*IC*-скор) и статистички се обрађују. Промене су степеноване према *Nelson* – класификацији, од 0 (нормална коњунктива са пехарастим ћелијама) до 3 (дегенерисане епителне ћелије готово без и једне пехарасте ћелије) за сваки тестирани узорак¹⁰⁵.

Процена броја пехарастих ћелија и квалитативна процена морфологије епитела коњунктиве врши се хистолошким прегледом узорка добијеног методом импресионе цитологије. Степен епителне кохезивности исказује на основу анализе изгледа и међусобне повезаности ћелија. Епителне ћелије могу бити збијене и густе, интактне или лако раздвојене и слабе кохезивности или потпуно међусобно одвојене.

Бројање пехарастих ћелија коњунктиве на јединицу површине, користи се да би се анализирана густина пехарастих ћелија, као један од испитиваних параметара. Просечна густина пехарастих ћелија је 8,85 на mm^2 . Број пехарастих ћелија веома је битан у дијагностици сувог ока.

Степен сквамозне метаплазије процењује се односом нуклеус/цитоплазма. Непромењен је уколико је однос једра и цитоплазме 1:1 до 1:3, ниског степена (1) је са односом 1:4 до 1:6; степен сквамозне метаплазије (2) исказује се односом 1:6–1:10 и масиван (градус 3) уколико је однос ових параметара већи од 1:10.

Степен кератинизације је ниског статуса када су кератиноцити малобројни (1), изражен или масиван (3) ако су у узорку кератиноцити у већем броју од некератинизујућих ћелија.

Једарне промене се процењују на основу облика једра. Налаз једара „змијоликог“ облика указује на сквамозну метаплазију и суво око. Фреквенца одн број једара овако промењеног облика градуира налаз (појављују се спорадично – 1, има их неколико – градус 2 или их има много – 3).

Статистичка обрада података

Сви резултати и подаци који су добијени у раду, статистички су дескриптивно или другим методама анализирани и представљени.

Статистичка обрада података обављена је програмом *SPSS 16.0. (Statistical Package for the Social Sciences Program – ver. 16.0)*. Резултати су представљени табеларно и графички.

Континуалне варијабле репрезентобване су стандардним дескриптивним параметрима: средњим вредностима (X), стандардним девијацијама (SD) и медијама (Med). Квалитативне варијабле представљене су апсолутним бројевима (n) и процентуално (%).

Нормалности дистрибуције континуалних варијабли утврђивана је, у зависности од величине узорка, Колмогоров-Смирнов (*Kolmogorov-Smirnov test*) или Шапиро-Вилк тестом (*Shapiro-Wilk test*).

Значајност разлике (p) континуалних варијабли између двеју независних група утврђивана је Студентовим т-тестом независних узорака (*Student's t-test for independent samples*) у случају нормалних дистрибуција варијабли или Ман-Витнијев У тестом (*Mann-Whitney U Test*), у случају да дистрибуције које одступају од нормалне расподеле. Вредност $p < 0.05$ сматрана је статистички значајном.

За тестирање значајности разлике у оквиру група, за поновљена мерења, коришћен Студентов т-тест упарених узорака (*Paired-Samples Student t-test*), при нормалним дистрибуцијама података, а у случају варијабли чија дистрибуција одступа од нормалне Вилкоксон тест ранга (*Wilcoxon Signed Ranks Test*).

Пирсонов χ^2 тест (*Pearson's chi-squared test*), или Фишеров тест егзактне вероватноће (*Fisher's exact test*), када је апсолутна фреквенција обележја мања од 5 су коришћени за тестирање статистичке значајности разлика учестаности модалитета квалитативних варијабли између група.

За утврђивање фактора од значаја за појаву позитивних налаза испитиваних зависних варијабли коришћене су униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

5. РЕЗУЛТАТИ

Социо-эпидемиолошки подаци

Полна структура испитиваних група

Овом студијом обухваћено је укупно 149 испитаника. Студијску групу чинили су пацијенти на редовном програму хемодијализе, било их је 126 односно 84,56 % од укупног броја испитаника.

У контролној групи било је 23 испитаника односно 15,44% од укупног броја.

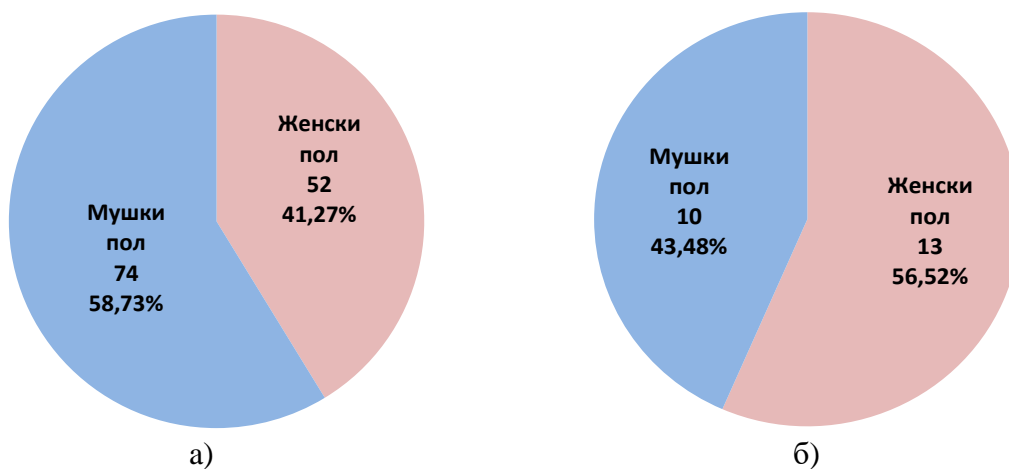
Табела и графикон 1 показују полну структуру свих 149 испитаника.

Особа мушког пола било је 84 односно 56,38%, а особа женског пола 65 односно 43,62% од укупног броја.

Табела 1. Полна структура испитиваних група

Пол	Студијска група		Контролна група		Укупно	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Женски	52	41,27%	13	56,52%	65	43,62%
Мушки	74	58,73%	10	43,48%	84	56,38%

$\chi^2 = 1,83$, $p = 0,1764$ (Mantel-Haenszel); *n* – број испитаника



Графикон 1. Заступљеност полова
у студијској (а) и контролној (б) групи испитаника

У студијској групи (пацијенти на хроничној хемодијализи) било је више мушкараца него жена. Пацијенти мушког пола (74) су 58,73%, а пацијенти женског пола (52) су 41,27% од укупног броја дијализираних

У контролној групи било је 10 мушкараца односно 43,48% и 13 жена односно 56,52 % од укупног броја испитаника из ове групе.

Иако је у студијској групи пацијената на редовном програму хемодијализе било више мушкараца него у контролној групи, не постоји статистички значајна разлика у полној структури испитаника обе групе ($\chi^2=1,83$, $p=0,1764$).

Старосна структура испитаника

Просечна старост пацијената на хемодијализи (студијска група) била је ($64,39 \pm 11,83$; 64,00) година, а испитаника из контролне групе ($57,43 \pm 17,83$; 61,00) године (табела 2).

Пацијенти на редовном програму хемодијализе су старији у односу на испитанике контролне групе али не и статистички значајно ($t=1,799$, $p=0,0837$).

Табела 2. Старост испитаника из студијске и контролне групе

	Студијска група ($n=126$)		Контролна група ($n=23$)	
	$X \pm SD$	(Med)	$X \pm SD$	(Med)
Старост (год)	$64,39 \pm 11,83$	(64,00)	$57,43 \pm 17,83$	(61,00)

Student t-test $t=1,799$, $p=0,0837$

Старосна и полна структура пацијената на хемодијализи

Највећи број испитаних пацијената на хемодијализи (табела 3) укупно 43 односно 54,18% од укупног броја припадао је старосној групи од 61 до 70 година. Најмањи број, само 1 пацијент мушког пола (1,26%), био је у добној групи од 20 до 30 година.

Највише мушкараца на дијализи 25 (33,78%) били су у осмој деценији (71–80 год).

Најстарији пацијент мушког пола имао је 86 година, а најмлађи 28.

Највећи број пацијената женског пола 24 односно 46,15% од укупног броја жена, припадале су добној групи од 61–70 година. Најмлађа жена имала је 44, а најстарија 88 година.

Најмлађи пацијент на хемодијализи био је мушкарац стар 28 година, а најстарији жена од 88 година.

Табела 3. Старосна и полна структура пацијената на хроничној хемодијализи

Године пацијената	Мушкарци		Жене		Укупно	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
20–30	1	1,35%	0	0,00%	1	0,79%
31–40	3	4,05%	0	0,00%	3	2,38%
41–50	7	9,46%	4	7,69%	11	8,73%
51–60	13	17,57%	12	23,08%	25	19,84%
61–70	19	25,68%	24	46,15%	43	34,13%
71–80	25	33,78%	11	21,15%	36	28,57%
81–90	6	8,11%	1	1,92%	7	5,56%
Укупно	74	58,73%	52	41,27%	126	100,00%

Иако је у студијској групи било више мушкараца него у контролној групи, а испитаници су у просеку нешто старији, изишећу студијске и контролне групе не постоји статистички значајна разлика у полној ($\chi^2 = 1,83$ $p=0,1764$) и старосној структури ($t=1,799$; $p=0,0837$).

Дужина лечења пацијената редовним програмом хемодијализе

Пацијенти су подељени у 6 група у зависности од дужине хемодијализног лечења, исказаног у годинама (табела 4). Највећи број пацијената 46 (36,51% од укупног броја) дијализирало се од једне до пет година, 41 пацијент (32,54%) на третману је био краће од годину дана, а свега 3 пацијента (2,38%) лечена су редовним програмом хемодијализе, дуже од 20 година.

Табела 4. Дужина лечења хемодијализом испитиваних пацијената

Трајање хемодијализе	<i>n</i>	%
1 (< 1 год)	41	32,54%
2 (1–5 год)	46	36,51%
3 (6–10 год)	14	11,11%
4 (11–15 год)	14	11,11%
5 (16–20 год)	8	6,35%
6 (>21 год)	3	2,38%
Укупно	126	100,00%

n – укупан број пацијената

Просечно трајање хемодијализе било је $60,48 \pm 68,37$ (37,00). Висока вредност стандардне девијације указује на велика одступања појединачних вредности трајања хемодијализе од средње вредности. Исправније је узимати медијану као меру централне тенденције овог параметра.

При статистичкој обради података, у једну групу би се могли сврстати сви пацијенти са хемодијализним стажом дужим од 5 година односно од 6 до 30 година.

Лоше навике испитаника (конзумација дувана и алкохола)

У време истраживања, међу пацијентима на хемодијализи (студијска група) био је већи број непушача 85 (67,46% од укупног броја).

У контролној групи, непушачи су чинили 73,91% од укупног броја испитаника те групе (табела 5).

Табела 5. Број пушача у испитиваним групама

Пушење	Студијска група		Контролна група		Укупно	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Да (или <i>Ех</i>)	41	32,54%	6	26,09%	47	31,54%
Не	85	67,46%	17	73,91%	102	68,46%

$\chi^2 = 0,37, p = 0,5416$ (Mantel-Haenszel), *n* – број испитаника

У истом периоду, од укупног броја пацијената на хемодијализи, 94,63% изјаснило се да не конзумира алкохол, 6 пацијената да свакодневно конзумира алкохол, а за 2 пацијената су добијени веродостојни подаци да су лечени алкохоличари (табела 6).

Испитаници из контролне групе негирали су било какву конзумацију алкохола.

Табела 6. Заступљеност конзумације алкохола код испитаника обе групе

Алкохол	Студијска група		Контролна група		Укупно	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Да (или <i>Ех</i>)	8	6,35%	0	0,00%	8	5,37%
Не	118	93,65%	23	100,00%	141	94,63%

$\chi^2 = 0,55, p = 0,6098$ (Fisher exact); *n* – број испитаника

Иако је на основу претходних табела 5. и 6. јасно видљиво да су пушење и конзумација алкохола, знатно чешћи код испитаника у студијској него у контролној групи, ипак на основу χ^2 теста, није утврђена статистички значајна разлика међу испитаницима обе групе у погледу заступљености ових лоших навика ($\chi^2 = 0,37, p = 0,5416$ за пушење, $\chi^2 = 0,55, p = 0,6098$ за конзумирање алкохола).

Заступљеност алергија код испитаника студијске и контролне групе

Од укупног броја испитиваних пацијената на програму хемодијализе, позитивне податке о алергији добили смо за 25,40%. Најчешће су биле заступљене медикаментима изазване алергије.

У контролној групи процентуална заступљеност алергија била је 8,70%.

Табела 7. Заступљеност алергија код испитаника студијске и контролне групе

Алергија	Студијска група		Контролна група		Укупно	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Да	32	25,40%	2	8,70%	34	22,82%
Не	94	74,60%	21	91,30%	115	77,18%

$\chi^2 = 3,06$, $p = 0,0803$ (Mantel-Haenszel); *n* – број испитаника

Алергије су присутније међу испитаницима у студијској него у контролној групи, али на основу χ^2 testa није утврђена статистички значајна разлика ($\chi^2 = 3,06$, $p = 0,0803$).

Број оболелих од Diabetes mellitus-а међу испитаницима

У групи пацијената на редовном програму хемодијализе 32 пацијента односно нешто више од једне четвртине има дијагностикован *Diabetes mellitus* (табела 8).

Врло сличан проценат заступљености постојао је међу испитаницима у контролној групи, 26.09% свих испитаника.

Табела 8. Заступљеност дијагностикованог дијабетеса у испитиваним групама

	Студијска група		Контролна група		Укупно	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>DM</i>	32	25,40%	6	26,09%	38	25,50%

$\chi^2 = 0,00$, $p = 0,9445$ (Mantel-Haenszel); *DM* – *Diabetes mellitus*; *n* – број испитаника

Не постоји статистички значајна разлика између група ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,9445$).

Етиологија терминалне бубрежне инсуфицијенције

У табели 9. приказана је етиологија терминалне бубрежне инсуфицијенције код пацијената на хемодијализи.

Најчешћа основна болест која је довела до терминалне бубрежне инсуфицијенције, била је билатерална нефроангиосклероза, дијагностикована код 73 пацијента односно у више од половине испитиваних пацијената (57,94%). Дијабетична нефропатија била је друга по етиолошкој учесталости, нотирана код 34 пацијената (26,98%), затим гломерулонефритис као трећи узрок уремичног стања, присутан код 15 пацијената (11,90% испитаника), уринарне болести са компликацијама (хронични пијелонефритис, бубрежне калкулозе, хидронефрозе и обструктивне нефропатије) код 12 пацијената (9,52%), полицистична болест бубрега код 10 пацијената (7,94%) и остале нефропатије (системски лупус – *SLE* и нефритични еритематодни лупус, хипоплазија бубрега са уремијом, обостране нефропатије) код 9 пацијената (9,52%).

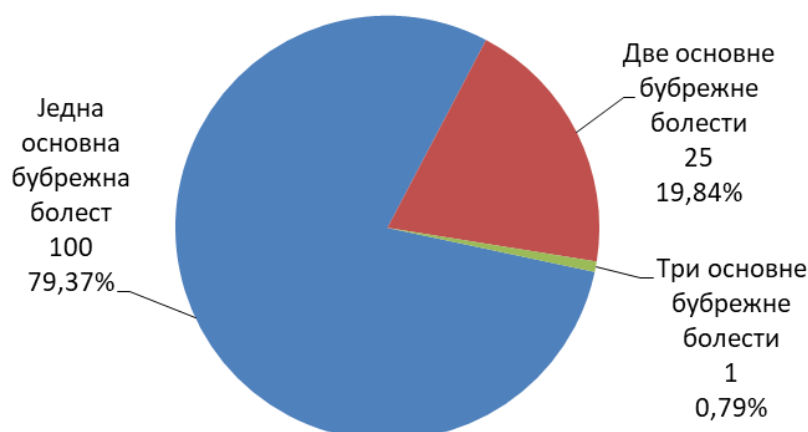
Табела 9. Основна болест бубрега која је довела до терминалне бубрежне инсуфицијенције (ТБИ)

Етиологија терминалне бубрежне инсуфицијенције	<i>n</i>	%
1. Нефроангиосклероза – обострана	73	*** 57,94%
2. Дијабетична нефропатија	34	26,98%
3. Хронични гломерулонефритис	15	11,90%
4. Полицистични бубрези	10	7,94%
5. Уринарне болести са компликацијама	12	9,52%
6. Остале нефропатије	9	7,14%

χ^2 test, *** – $p < 0,001$ vs остало понаособ (*Mantel-Haenszel*);

Билатерална нефроангиосклероза, као најзаступљенија основна бубрежна болест која је довела до терминалне бубрежне инсуфицијенције у испитиваној групи болесника, на основу χ^2 testa статистички је заступљенија од свих осталих бубрежних болести понаособ ($p < 0,001$).

Испитивањем пацијената на хемодијализи утврђено је да највећи број оболелих, 100 пацијената односно 79,37%, болује од једне бубрежне болести, која је довела до терминалне бубрежне инсуфицијенције. Дијагностиковане две бубрежне болести имало је 25 пацијената односно 19,84%, а само код 1 пацијента (0,79% од укупног броја) дијагностикована су три бубрежна обољења (графикон 2).



Графикон 2 . Заступљеност бубрежних болести код пацијената на хемодијализи

Студијска група коју чине испитивани пацијенти на хемодијализи је нехомогена по броју оболелих са једном, две или три бубрежне болести ($\chi^2=127,00$, $p<0,001$).

Ефекат хемодијализе - нормализован терапијски однос Kt/V

Вредност односа Kt/V (нормализован терапијски однос) представља индикатор оствареног ефекта дијализе и меру за уклоњену уреу у примењеној хемодијализи.

У формули Kt/V значење параметара је следеће: K – клиренс пуне крви за уреу изражен у ml/min , t – време трајања поједине хемодијализе, V – волумен расподеле уреје односно волумен воде коју садржи тело пацијента.

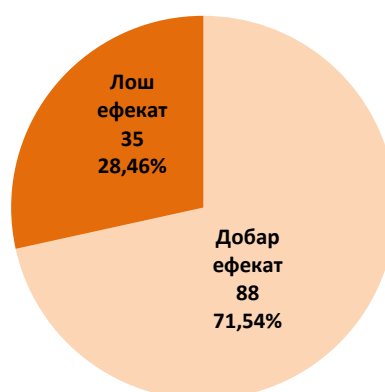
На основу добијене нумеричке вредности односа Kt/V може се дефинисати ефекат примењених хемодијализа. Вредност већа од 1,2 означава добар ефекат примењених хемодијализа.

У време испитивања, 88 пацијената (71,54% од укупног броја дијализираних) имало је вредност односа Kt/V већу од 1,2 дакле, добар ефекат примењених

хемодијализа, док је 35 пацијената (28,46%) у исто време имало мању нумеричку вредност тог односа.

Ефекат примењених хемодијализа на основу вредности односа Kt/V приказан је графиконом 3.

Добар ефекат примењених хемодијализа статистички је значајно заступљенији ($\chi^2 = 22,84, p < 0,001$).



Графикон 3. Ефекат примењених хемодијализа на основу вредности односа Kt/V

Легенда: Kt/V – нормализован терапијски однос, K – клиренс пуне крви за уреу, t – време трајања поједине хемодијализе, V – волумен расподеле уреје, ХД – хемодијализа

Промене у телесној тежини пацијената пре и после хемодијализе

На основу података о измереној телесној тежини пацијената, пре и после хемодијализе и статистичке обраде *Wilcoxon signed ranks* тестом који су представљени у табели 10, утврђено је, да након хемодијализе долази до статистички високо сигнификантног смањења телесне тежине пацијената ($Z = -9,756, p < 0,001$).

Табела 10. Телесна тежина пацијената мерена пре и после третмана хемодијализом

	Пре хемодијализе		После хемодијализе		Разлика после хемодијализе	
	$X \pm SD$	(Med)	$X \pm SD$	(Med)	$X \pm SD$	(Med)
ТТ (kg)	69,19 ± 12,40	(68,10)	66,71 ± 12,19***	(66,00)	2,48 ± 0,93	(2,50)

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медјана);

$Z = -9,756, *** - p < 0,001$ (Wilcoxonovog signed ranks тест); ТТ – телесна тежина

Вредности измереног систолног и дијастолног крвног притиска пре и после хемодијализе

Свим пацијентима испитиване студијске групе мерен је систолни и дијастолни крвни притисак непосредно пре започињања хемодијализе и након искључења. Добијене вредности у милиметрима живиног стуба, статистички су обрађене и приказане у табели 11.

Табела 11. Систолни и дијастолни крвни притисак мерен на почетку и на крају хемодијализе

	Пре хемодијализе	После хемодијализе	Разлика после хемодијализе
	$X \pm SD$ (Med)	$X \pm SD$ (Med)	$X \pm SD$ (Med)
СТА (mm Hg)	136,27 ± 21,10 (138,00)	123,24 ± 21,17*** (126,00)	13,03 ± 17,04 (10,00)
ДТА (mm Hg)	74,67 ± 15,13 (70,00)	70,95 ± 11,25*** (70,00)	3,71 ± 12,32 (5,00)

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медијана);

СТА: $Z = -7,306$, *** – $p < 0,001$ (Wilcoxonovog signed ranks test)

ДТА: $Z = -3,567$, *** – $p < 0,001$ (Wilcoxonovog signed ranks test)

Легенда: СТА – систолни крвни притисак, ДТА – дијастолни крвни притисак;

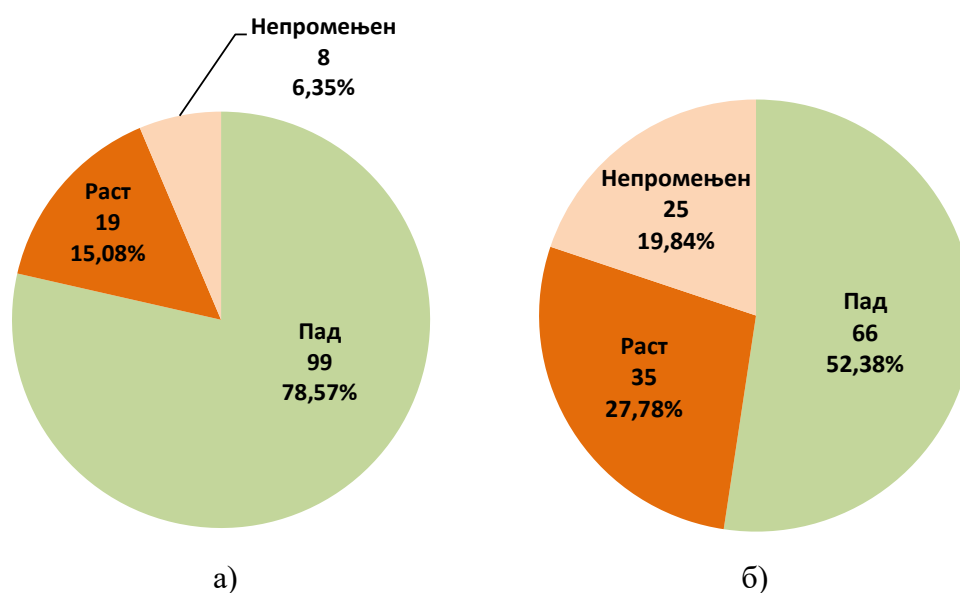
Коришћењем Wilcoxon signed ranks теста утврђено је да након хемодијализе долази до статистички високо сигнификантног смањења систолног и дијастолног крвног притиска ($Z = -7,306$, *** – $p < 0,001$ за систолни крвни притисак; $Z = -3,567$, *** – $p < 0,001$ за дијастолни крвни притисак).

Процентуална заступљеност варијација у вредности измереног систолног и дијастолног притиска, исказана као пад, непромењена вредност или пораст притиска након искључења, анализирана у односу на вредност притиска непосредно пре почетка хемодијализе, приказана је на графикону 4.

На искључењу са хемодијализе, 99 пацијената (78,57%) имало је пад систолног притиска, пораст притиска забележен је код 19 пацијената (15,08%), а 8 пацијената (6,35%) имало је непромењену вредност притиска у односу на почетак (графикон 3-а).

Процентуално изрежену заступљеност варијација дијастолног притиска приказује графикон 3-(б). Пад вредности дијастолног притиска забележен је код 66 пацијената (52,38%), пораст код 35 пацијената (27,78%) а непромењена вредност дијастолног притиска нотирана је код 19,84% испитиваних пацијената.

Варијације систолног и дијастолног крвног притиска пре и после хемодијализе, статистички обрађене χ^2 , показују статистички значајну разлику ($\chi^2 = 20,10$; $p < 0,001$). Систолни притисак након хемодијализе, снижен је код значајно већег броја испитаних пацијената, него што је то случај са дијастолним притиском ($\chi^2 = 19,04$; $p < 0,001$).



Графикон 4. Варијације вредности систолног и дијастолног притиска на искључењу у односу на вредности пре започињања хемодијализе

Анализа биохемијских параметара код пацијената на хемодијализи

Вредности биохемијских параметара пре и после хемодијализе у односу на референтне вредности

Највећи проценат већине биохемијских параметара након хемодијализе, има вредности које су у оквиру референтних (табела 12).

Највећа одступања показале су вредности хемоглобина и еритроцита, што је и очекивано, обзиром на веома изражену анемију која карактерише клиничку слику пацијената са хроничном бубрежном болешћу. Приоритетни задатак примењене терапијске процедуре је да се то стање побољша. На крају хемодијализног третмана, забележен је пораст вредности хемоглобина код 98,41%, броја еритроцита код 95,24% и гвожђа код 54,47%, пацијената.

Интересантан је податак да 83% испитаника има и повишену вредност магнезијума након хемодијализе.

Табела 12. Однос вредности биохемијских параметра након хемодијализе у односу на референтне

Параметар	Дескриптивни параметри	Вредности			Укупно <i>n</i>
		Нормалне	Повишене	Снижене	
	$X \pm SD$ (<i>Med</i>)	<i>n</i> %	<i>n</i> %	<i>n</i> %	
Мокраћна киселина (<i>mmol/L</i>)	363,55±83,32 (360,00)	94 74,60%	31 24,60%	1 0,79%	126
<i>Na</i> (<i>mmol/L</i>)	137,82±15,26 (137,00)	91 72,22%	1 0,79%	34 26,98%	126
<i>K</i> (<i>mmol/L</i>)	5,10±0,86 (5,00)	76 60,32%	47 37,30%	3 2,38%	126
<i>Ca</i> -јон (<i>mmol/L</i>)	2,29±0,21 (2,30)	92 73,02%	4 3,17%	30 23,81%	126
<i>P</i> неоргански	2,22±7,51 (1,49)	64 51,20%	59 47,20%	2 1,60%	125
<i>Mg</i> (<i>mmol/L</i>)	1,34±0,18 (1,36)	21 16,80%	104 83,20%	0 0,00%	125
Хлориди (<i>mmol/L</i>)	103,69±3,70 (104,00)	123 97,62%	2 1,59%	1 0,79%	126
<i>HCO₃</i> (<i>mmol/L</i>)	20,26±4,09 (20,00)	50 40,00%	3 2,40%	72 57,60%	125
<i>Er</i>	3,38±0,53 (3,40)	6 4,76%	0 0,00%	120 95,24%	126
<i>Hb</i> (<i>g/dl</i>)	10,33±2,33 (10,40)	2 1,59%	0 0,00%	124 98,41%	126
<i>Le</i>	6,68±2,15 (6,40)	103 81,75%	3 2,38%	20 15,87%	126
<i>Tr</i>	208,54±68,11 (198,00)	114 91,20%	2 1,60%	9 7,20%	125
Протеини укупни	68,04±8,95 (67,25)	20 83,33%	1 4,17%	3 12,50%	24
Глукоза (<i>mmol/L</i>)	6,46±2,47 (5,60)	83 65,87%	42 33,33%	1 0,79%	126
Триглицериди (<i>mmol/L</i>)	1,87±1,07 (1,60)	71 56,35%	55 43,65%	0 0,00%	126
Нолестерол (<i>mmol/L</i>)	4,39±1,03 (4,30)	99 78,57%	27 21,43%	0 0,00%	126
Алкална фосфатаза (<i>mmol/L</i>)	75,43±33,09 (69,50)	111 89,52%	12 9,68%	1 0,81%	124
<i>Fe</i> (<i>umol/L</i>)	23,63±5,67 (23,40)	55 44,72%	1 0,81%	67 54,47%	123

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медиана),

односно учесталостима и процентуалном заступљеношћу

Варијације вредности урее и креатинина пре и после хемодијализе у односу на референтне вредности

Уреа

Након примењене хемодијализе код највећег броја пацијената 74 (58,73%) вредност урее је у границама референтних вредности, код 47 пацијената (37,30% дијализираних) те вредности су и даље повишене. Код 5 пацијената (3,97%) након хемодијализе вредности су ниже у односу на референтне (графикон 4).

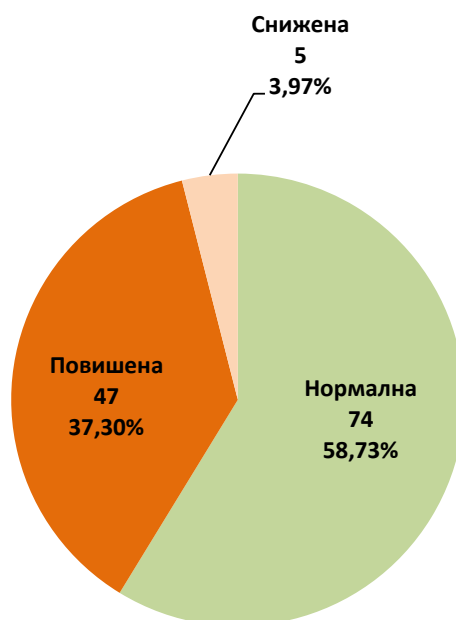
Након хемодијализе долази до статистички високо сигнификантног смањења урее ($Z = -9,741$, $p < 0,001$).

Табела 13. Вредности урее код пацијената студијске групе пре и после ХД

	Пре ХД		После ХД		Разлика после ХД	
	$X \pm SD$	(Med)	$X \pm SD$	(Med)	$X \pm SD$	(Med)
Уреа (mmol/l)	23,63 ± 5,67	23,40	8,15 ± 3,16 ^{***}	7,50	15,48 ± 4,76	(15,05)

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медиана)

$Z = -9,741$, *** – $p < 0,001$ (Wilcoxonovog signed ranks test); ХД – хемодијализа



Графикон 4. Ниво вредности урее након хемодијализе

Креатинин

Просечна вредност креатинина код испитиваних пацијената је $839,56 \pm 182,24$ са медијаном $827,00 \text{ nmol/L}$. На основу категоризације вредности креатинина, највише 82 односно 60,29% испитаника, припада категорији 1B; нешто мање 29 (1,32%) припада категорији 1A, у категорији 1C је 12 (8,82%), а само 3 (9,56%) пацијената има вредности креатинина које га сврставају у категорију 1D.

Табела 14. Вредности креатинина код пацијената на хемодијализи

Студијска група	Дескриптивни параметри	1A		1B		1C		1D		Укупно	
		$X \pm SD$	(Med)	n	%	n	%	n	%		n
Креатинин (nmol/L)	$839,56 \pm 182,24$	(827,00)	29	21,32%	82	60,29%	12	8,82%	3	9,56%	126

Подаци су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација (медиана), односно учесталостима и процентуалном заступљеношћу

Офталмолошки налаз

У испитиваној групи од 126 пацијената на редовном програму хемодијализе, само један пацијент односно 0,79% од укупног броја, није имао патолошки налаз на оку.

Пацијент је био мушког пола, стар 31 годину и на програму хемодијализе био је 11 месеци.

Сви остали односно 99,21% од укупног броја испитаних пацијената, имали су промене на предњем или задњем сегменту ока.

Заступљеност рефракционих аномалија код испитаника обе групе

Рефракционе аномалије дијагностиковане су код испитаника обе групе (табела 15).

У групи дијализираних пацијената код 76 испитаника дијагностиковани су поремећаји рефракције: хиперметропија – 48 пацијената (38,10% од укупног броја хемодијализираних 126), миопија – 12 пацијената (9,52%) и астигматизам - 16 пацијената (12,70%).

Анализом заступљености врсте рефракционе аномалије у односу на укупан број дијагностикованих поремећаја рефракције (76), утврђено је да хиперметропија чини 63,16%, астигматизам 21,05% и миопија 15,79% .

У контролној групи, рефракциону аномалију имало је 7 пацијената, четворо је било далековидо, а троје кратковидо. Астиматизам није дијагностикован код испитаника из контролне групе.

Табела 15. Заступљеност рефракционих аномалија код испитаника обе групе

Тип рефракционе аномалије	Студијска група		Контролна група		χ^2	p
	n	%	n	%		
Хиперметропија	48	38,10%	4	17,39%	3,64	0,0562
Миопија	12	9,52%	3	13,04%	0,02	0,7044
Астигматизам	16	12,70%	0	0,00%	2,08	0,1339

χ^2 тест (Mantel-Haenszel, Fisher exact); n – број испитаника

Хиперметропија јесте честа међу пацијентима на хемодијализи, али није статистички значајно чешћа, у односу на контролну групу.

Процент заступљености миопије (већи је у контролној групи, али без статистички значајне разлике.

Астигматизам постоји само код испитаника студијске групе.

Заступљеност старачке далековидости код испитаника студијске и контролне групе

Старачка далековидост је чешћа у групи дијализираних пацијената, али нема статистички значајне разлике у односу на контролну групу (табела 16).

Табела 16. Заступљеност старачке далековидости код испитаника

	Студијска група		Контролна група		χ^2	P
	n	%	n	%		
Пресбиопија	48	38,10%	4	17,39%	3,64	0,0934

χ^2 тест (Mantel-Haenszel); n – број испитаника

Видна оштрина и вредности очног притиска код пацијената на хемодијализи

Вредности кориговане видне оштрине и интраокуларног притиска дати су у табели 17.

Табела 17. Вредности кориговане видне оштрине и очног притиска код пацијената студијске групе

Параметар	Дескриптивни параметри	
	X ± SD	(Med)
Visus OD (VOD)	0,78 ± 0,27	(0,90)
Visus OS (VOS)	0,79 ± 0,28	(0,90)
TOD (mm Hg)	14,60 ± 2,40	(14,00)
TOS (mm Hg)	14,94 ± 2,48	(15,00)

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медиана)

VOD – (коригована) видна оштрина на десном оку, VOS – (коригована) видна оштрина на левом оку

TOD – интраокуларни притисак на десном оку, TOS – интраокуларни притисак на левом оку

Промене на сочиву код испитаника обе групе

Промене на сочиву дијагностиковане су код 66 пацијената на хемодијализи и код 9 испитаника из контролне групе (табела 18).

Код обе групе испитаника, дијагностикована је сенилна катаракта и псеудофакиа. У студијској групи: 56 пацијената (44,44%) са катарактом, 9 пацијената (7,14%) са псеудофакиом и 1 пацијент са постоперативном афакиом. У контролној групи 8 испитаника (34,78%) са катарактом и 1 испитаник (4,35%) са псеудофакиом.

Табела 18. Статус очног сочива код испитаника обе групе

Статус очног сочива	Студијска група		Контролна група		χ^2	p
	n	%	n	%		
<i>Катаракта</i>	56	44,44%	8	34,78%	0,74	0,3909
<i>Псеудофакиа</i>	9	7,14%	1	4,35%	0,00	1,0000
<i>Афакиа</i>	1	0,79%	0	0,00%	0,92	1,0000
<i>Катаракта комплик.</i>	1	0,79%	0	0,00%	0,92	1,0000

χ^2 тест (Mantel-Haenszel, Fisher exact); n – број испитаника

Нема статистички значајне разлике између група у заступљености одређеног статуса очног сочива, дакле ни у појави катаракте и псеудофакије ($\chi^2= 0,74$, $p=0,3909$).

Резултати клиничких тестова за суво око

Заступљеност налаза Shirmer-теста код испитаника обе групе

Патолошки налаз за суво око мерен Shirmer тестом, заступљенији је у групи пацијената на хемодијализи (133 очију односно 52,78%), него у контролној групи (16 очију односно 36,36%) (табела 19).

Међу групама нема статистички значајних разлика у заступљености патолошког налаза одређених овим тестом ($\chi^2 = 4,02$, $p=0,0448$, $p<0,05$).

Табела 19. Заступљеност налаза Shirmer - теста у испитиваним групама

Shirmer-тест налаз	Студијска група		Контролна група		Укупно		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Патолошки	133 *	52,78%	16	36,36%	149	50,34%	4,02	0,0448
Нормалан	119	47,22%	28	63,64%	148	49,66%		

χ^2 тест (Mantel-Haenszel) студијска vs контролна група, * – $p<0,05$; n – број испитаника

Анализа која је обухватала оба ока свих испитаника (табела 20) није показала статистички значајне разлике у налазу десног и левог ока понаособ, без обзира на групу испитаника.

Табела 20. Заступљеност налаза Shirmer-теста у испитиваним групама за десно и лево око

	Студијска група		Контролна група		Укупно		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Shirmer OD Патолошки	68	53,97%	8	36,36%	76	51,35%	1,40	0,2364
Нормалан	58	46,03%	14	63,64%	72	48,65%		
Shirmer OS Патолошки	65	51,59%	8	36,36%	73	49,32%	1,72	0,1891
Нормалан	61	48,41%	14	63,64%	75	50,68%		
Укупно Патолошки	133 *	52,78%	16	36,36%	149	50,34%	4,02	0,0448
Нормалан	119	47,22%	28	63,64%	148	49,66%		

χ^2 тест (Mantel-Haenszel) студијска vs контролна група, * – $p<0,05$; n – број испитаника

Легенда: OD – десно око, OS – лево око

**Заступљеност налаза – Tear break up time (ТВТ) - теста
код пацијената на хемодијализи**

У испитиваној групи хемодијализних пацијената (студијска група), патолошки налаз *Tear break up time* – теста дијагностикован је на 98 очију (38,89%) (табела 21).

**Табела 21. Заступљеност налаза ТВТ (*Tear break up time*) – теста
код пацијената на хемодијализи**

ТВТ-тест налаз	Студијска група	
	<i>n</i>	%
Патолошки	98	38,89%
Нормалан	154	61,11%

Легенда: *n* – број испитаника

**Табела 22. Заступљеност налаза ТВТ (*Tear break up time*) – теста,
на десном и левом оку пацијената на хемодијализи**

	Дескриптивни параметри			Студијска група		χ^2	<i>p</i>
	$X \pm SD$	(<i>Med</i>)		<i>n</i>	%		
ТВТ - OD	14,60 ± 2,40	(14,00)	Патолошки	49	38,89%	0,00	1,0000
			Нормалан	77	61,11%		
ТВТ - OS	14,94 ± 2,48	(15,00)	Патолошки	49	38,89%		
			Нормалан	77	61,11%		

Легенда: ТВТ – *Tear break up time* тест; OD – десно око, OS – лево око; *n* – број испитаника

подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (*mediana*),

односно учесталост и процентуална заступљеност; χ^2 test (*Mantel-Haenszel*)

Статистичка анализа налаза *Tear break up time* – теста, рађеног на десном и левом оку пацијената на хемодијализи (табела 22), није показала статистички значајну разлику у заступљености патолошког налаза ТВТ – теста међу очима.

**Заступљеност клиничког налаза – „Red Eye Syndrome“
у испитиваним групама**

Клинички налаз „Red Eye Syndrome“ дијагностикован је чешће на вежњачи пацијената на хемодијализи (96 очију односно 38,10%), него у контролној групи испитаника (8 очију односно 19,05%) – (табела 23).

Постоји статистички значајна разлика у учесталости налаза код пацијената на хемодијализи ($\chi^2 = 5,69$, $p=0,0170$, $p<0,05$).

**Табела 23. Заступљеност клиничког налаза „Red eye Syndrome“
у испитиваним групама**

„Red eye Syndrome“	Студијска група		Контролна група		Укупно		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Постоји	96 *	38,10%	8	19,05%	104	35,37%	5,69	0,0170
Недостаје	156	61,90%	34	80,95%	190	64,63%		

χ^2 тест (Mantel-Haenszel) студијска vs контролна група, * – $p<0,05$; n – број испитаника

Табела 24. Налаз „Red eye Syndrome“ на десном и левом оку испитаника обе групе

„Red eye Syndrome“		Студијска група		Контролна група		Укупно		χ^2	p
		n	%	n	%	n	%		
OD	Постоји	48	38,10%	4	19,05%	52	35,37%	2,84	0,0921
	Недостаје	78	61,90%	17	80,95%	95	64,63%		
OS	Постоји	48	38,10%	4	19,05%	52	35,37%	2,84	0,0921
	Недостаје	78	61,90%	17	80,95%	95	64,63%		
Укупно	Постоји	96 *	38,10%	8	19,05%	104	35,37%	5,69	0,0170
	Недостаје	156	61,90%	34	80,95%	190	64,63%		

χ^2 test (Mantel-Haenszel) studijska vs kontrolna grupa, * – $p<0,05$; n – број испитаника

Нема статистички значајне разлике у заступљености налаза „Red eye Syndrome“ између десног и левог ока ни у једној групи испитаника.

Међутим, ако се анализира и пореди заступљеност истог синдрома, између студијске и контролне групе, разлика у учесталости присутног налаза је очигледно већа у очима хемодијализних пацијената (студијска група) – 96 (38,10%) у односу на контролну групу – 8 (19,05%), ($\chi^2 = 5,69$, $p=0,0170$, $p<0,05$).

Поређење резултата тестова за суво око: Shirmer- и TBT –тест, показује статистички већу учесталост патолошких налаза оба теста у групи пацијената на хемодијализи у односу на испитанике контролне групе. Међу пацијентима на хемодијализи, патолошки налаз ових тестова је статистички чешићи у односу на нормалан налаз. Статистички најзаступљенији је позитиван налаз Shirmer-теста.

Табела 25. Заступљеност налаза Shirmer-теста, TBT-теста и клиничког „Red eye Syndrome“

Налаз	Shirmer		TBT		„Red eye Sy“	
	n	%	n	%	n	%
Патолошки	133 ^{aб}	52,78%	98	38,89%	96	38,10%
Нормалан	119	47,22%	154	61,11%	156	61,90%

Легенда: патолошки „Red eye Syndrome“ - присуство клиничке манифестације овог синдрома
нормалан „Red eye Syndrome“ - одсуство тог налаза

χ^2 тест (Mantel-Haenszel) студијска vs контролна група, * – $p<0,05$; n – број испитаника

a – Shirmer vs TBT: $\chi^2 = 9,77$, $p=0,0018$

б – Shirmer vs red eye: $\chi^2 = 10,93$, $p=0,0009$

*У табели 25 због потребе табеларног приказа тестова за суво око и клиничког налаза „Синдрома црвеног ока“, присутан налаз обележен је као патолошки „Red eye Syndrome“ а одсуство клиничког налаза као нормалан „Red eye Syndrome“

Поређење патолошких налаза Shirmer-теста и TBT-теста и дијагностикованог „Red eye Syndrome“ на очима пацијената на хемодијализи (табела 25), показује статистички значајно чешићи налаз позитивног Shirmer-теста у односу TBT-тест ($p<0,1$) и дијагностикован клинички налаз „Red eye Syndrome“ ($p<0,01$)(табела 25).

Калцификати на предњем сегменту ока испитаника

*Заступљеност калцификата на предњем сегменту ока
код испитаника обе групе*

Табела 26. Калцификати на предњем сегменту ока код испитаника обе групе

	Студијска група		Контролна група		Укупно		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Калцификат да	41 ^{***аb}	34,45%	0	0,00%	41	28,87%	11,06	0,0008
булбарни - изоловани не	78	65,55%	23	100,00%	101	71,13%		
Калцификат булбарни да	33 ^{**}	27,73%	0	0,00%	33	23,24%	8,25	0,0041
и лимбални - удружени не	86	72,27%	23	100,00%	109	76,76%		
Калцификат да	15	12,61%	2	8,70%	17	11,97%	0,03	1,0000
Тарзални- - изоловани не	104	87,39%	21	91,30%	125	88,03%		

χ^2 тест (Mantel-Haenszel, Fisher exact), ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,001$; n – број испитаника

a – $p < 0,01$ vs калцификат булбарни и лимбални, б – $p < 0,001$ vs калцификат тарзалниТС

Заступљеност свих типова калцификата, изолованих и удружених (табела 26), статистички је чешћа код хемодијализних пацијената него испитаника из контролне групе (за изоловане - булбарне $p < 0,001$ односно за удружене - булбарне и лимбалне калцификате $p < 0,01$)

Код пацијената на хемодијализи, такође је статистички чешћи налаз изолованих - булбарних у односу на удружене - булбарне и лимбалне калцификате ($p < 0,01$) и тарзалне калцификате ($p < 0,001$).

Импресиона цитологија

Цитоморфолошки налаз булбарне вежњаче

*Степен тежине промена испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве – класификација по *Nelson*-у, дефинише нормалан цитоморфолошки налаз испитиваних параметара ознаком нула, а градација промена од лакших ка тежим, ознакама од 1 до 3 (степен 3 значи да разматран параметар највише одступа од нормалног налаза).

Поређењем и анализом цитоморфолошког налаза добијеног методом импресионе цитологије са булбарне вежњаче испитаника обе групе, утврђена је знатно чешћа, статистички значајна заступљеност тежег степена промена испитиваних параметара код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на испитанике из контролне групе (табела 27). Сходно томе, веће су и средње вредности тих параметара код дијализираних пацијената (табела 28).

Mann-Whitey U тестом посебно су се издвојиле као статистички значајне промене параметара за епителну кохезивност, степен кератозе, густину пехарастих ћелија, инфламаторне ћелије ($p < 0,05$), степен сквамозне метаплазије ($p < 0,01$) и учесталост једарних промена ($p < 0,001$), код пацијената на хемодијализи у односу на контролну групу (табела 28).

Табела 27. Степен тежине промене испитиваних параметара импресионе
цитологије булбарне коњунктиве испитаника обе групе

Параметар импресионе цитологије	Група	Степен тежине промене				Укупно				
		0		1			2		3	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Епителна кохезивност	Студијска	1	1,22%	14	17,07%	15	18,29%	52	63,41%	82
	Контролна	1	4,76%	6	28,57%	7	33,33%	7	33,33%	21
Степен кератозе	Студијска	3	3,66%	39	47,56%	20	24,39%	20	24,39%	82
	Контролна	4	19,05%	9	42,86%	8	38,10%	0	0,00%	21
Учесталост једарних промена	Студијска	1	1,22%	19	23,17%	36	43,90%	26	31,71%	82
	Контролна	3	14,29%	11	52,38%	6	28,57%	1	4,76%	21
Тип једарних промена	Студијска	1	1,22%	37	45,12%	36	43,90%	8	9,76%	82
	Контролна	3	14,29%	10	47,62%	7	33,33%	1	4,76%	21
Густина пехарстих ћелија	Студијска	6	7,32%	9	10,98%	13	15,85%	54	65,85%	82
	Контролна	1	4,76%	5	23,81%	8	38,10%	7	33,33%	21
Степен сквамозне метаплазије	Студијска	1	1,22%	30	36,59%	30	36,59%	21	25,61%	82
	Контролна	4	19,05%	8	38,10%	9	42,86%	0	0,00%	21
Морфологија пехарстих ћелија	Студијска	55	87,30%	0	0,00%	3	4,76%	5	7,94%	63
	Контролна	13	81,25%	1	6,25%	2	12,50%	0	0,00%	16
Количина мукуса	Студијска	8	9,76%	7	8,54%	64	78,05%	3	3,66%	82
	Контролна	4	19,05%	3	14,29%	12	57,14%	2	9,52%	21
Морфологија мукуса	Студијска	8	10,53%	24	31,58%	39	51,32%	5	6,58%	76
	Контролна	3	15,79%	9	47,37%	7	36,84%	0	0,00%	19
Инфламаторне ћелије	Студијска	47	57,32%	10	12,20%	20	24,39%	5	6,10%	82
	Контролна	17	80,95%	4	19,05%	0	0,00%	0	0,00%	21

n – број испитаника

Табела 28. Вредности дескриптивних параметара импресионе цитологије у испитиваним групама

Параметар импресионе анализе	Студијска група		Контролна група	M-W	p
	X ± SD	(Med)	X ± SD (Med)	U тест	
Епителна кохезивност	2,44 ± 0,82*	(3,00)	1,95 ± 0,92 (2,00)	598,00	0,0158
Степен кератозе	1,70 ± 0,88*	(1,00)	1,19 ± 0,75 (1,00)	624,50	0,0381
Учесталост једарних промена	2,06 ± 0,78***	(2,00)	1,24 ± 0,77 (1,00)	414,00	0,0000
Тип једарних промена	1,62 ± 0,68	(2,00)	1,29 ± 0,78 (1,00)	666,50	0,0808
Густина пехарастих ћелија	2,40 ± 0,95*	(3,00)	2,00 ± 0,89 (2,00)	612,50	0,0213
Степен сквамозне метаплазије	1,87 ± 0,81**	(2,00)	1,24 ± 0,77 (1,00)	544,00	0,0059
Морфологија пехарастих ћелија	0,33 ± 0,90	(0,00)	0,31 ± 0,70 (0,00)	482,50	0,0628
Количина мукуса	1,76 ± 0,68	(2,00)	1,57 ± 0,93 (2,00)	775,50	0,3645
Морфологија мукуса	1,54 ± 0,77	(2,00)	1,21 ± 0,71 (1,00)	552,50	0,0859
Инфламаторне ћелије	0,79 ± 1,02*	(0,00)	0,19 ± 0,40 (0,00)	607,50	0,0166

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медиана)

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (M-W – Man-Whitney U тест)

Степен тежине промена у налазу испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве у односу на позитиван налаз тестова за суво око (Shirmer- и TBT-тест) и манифестног клиничког налаза „Red eye Syndrome“ код пацијената на хемодијализи

Пацијенти на хроничном програму хемодијализе, који имају позитиван налаз Shirmer–теста, показују веће промене у епителу булбарне коњунктиве, исказане вишим степеном тежине промена у налазу импресионе цитологије – класификација по Nelson-у (табела 29).

Дакле, резултати импресионе цитологије булбарне коњунктиве пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на позитиван налаз Shirmer-теста, показују статистички значајно већи степен цитоморфолошких промена, нарочито за параметре: епителна кохезивност, степен кератозе, тип једарних промена, густина пехарастих ћелија, степен сквамозне метаплазије и присуство инфламаторних ћелија.

Табела 29. Степен тежине промена у налазу испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве у односу на налаз *Shirmer*-теста код пацијената на хроничном програму хемодијализе

Параметар импресионе цитологије	<i>Shirmer</i> налаз	Степен тежине промена испитиваних параметара импресионе цитологије				Укупно					
		0		1			2		3		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Епителна кохезивност	<i>Нормалан</i>	2	3,28%	17	27,87%	10	16,39%	32	52,46%	61	100%
	<i>Патолошки</i>	0	0,00%	11	10,68%	20	19,42%	72	69,90%	103	100%
Степен кератозе	<i>Нормалан</i>	5	8,20%	35	57,38%	11	18,03%	10	16,39%	61	100%
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	43	41,75%	29	28,16%	30	29,13%	103	100%
Учесталост једарних промена	<i>Нормалан</i>	1	1,64%	22	36,07%	25	40,98%	13	21,31%	61	100%
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	16	15,53%	47	45,63%	39	37,86%	103	100%
Тип једарних промена	<i>Нормалан</i>	1	1,64%	34	55,74%	23	37,70%	3	4,92%	61	100%
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	40	38,83%	49	47,57%	13	12,62%	103	100%
Густина пехарстих ћелија	<i>Нормалан</i>	11	18,03%	10	16,39%	6	9,84%	34	55,74%	61	100%
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	8	7,77%	20	19,42%	74	71,84%	103	100%
Степен сквамозне метаплазије	<i>Нормалан</i>	1	1,64%	30	49,18%	20	32,79%	10	16,39%	61	100%
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	30	29,13%	40	38,83%	32	31,07%	103	100%
Морфологија пехарстих ћелија	<i>Нормалан</i>	46	93,88%	0	0,00%	0	0,00%	3	6,12%	49	100%
	<i>Патолошки</i>	64	83,12%	0	0,00%	6	7,79%	7	9,09%	77	100%
Количина мукуса	<i>Нормалан</i>	15	24,59%	10	16,39%	35	57,38%	1	1,64%	61	100%
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	4	3,88%	93	90,29%	5	4,85%	103	100%
Морфологија мукуса	<i>Нормалан</i>	13	25,49%	8	15,69%	28	54,90%	2	3,92%	51	100%
	<i>Патолошки</i>	3	2,97%	40	39,60%	50	49,50%	8	7,92%	101	100%
Инфламаторне ћелије	<i>Нормалан</i>	42	68,85%	4	6,56%	14	22,95%	1	1,64%	61	100%
	<i>Патолошки</i>	52	50,49%	16	15,53%	26	25,24%	9	8,74%	103	100%

n – број испитаника

На табели 30. сви налази импресионе цитологије подељени су у две групе: негативна – нема присутних патолошких промена у испитиваним параметрима (*Nelson* класификација – 0) и друга позитивна – чине је сви налази импресионе цитологије где су детектоване патолошке промене на испитиваним параметрима (степен од 1–3 по *Nelson*-у).

Табела 30. Вредност параметара (позитивни и негативни) импресионе цитологије булбарне коњунктиве у односу на налаз *Shirmer* теста код пацијената на хемодијализи

Параметар импресионе цитологије	<i>Shirmer</i> налаз	Вредност параметра импресионе цитологије				χ^2	<i>p</i>	
		Негативна		Позитивна				Укупно
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Епителна кохезивност	<i>Нормалан</i>	2	3,28%	59	96,72%	61	3,40	0,1369
	<i>Патолошки</i>	0	0,00%	103	100,00%	103		
Степен кератозе *	<i>Нормалан</i>	5	8,20%	56	91,80%	61	5,64	0,0271
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	102	99,03%	103		
Учесталост једарних промена	<i>Нормалан</i>	1	1,64%	60	98,36%	61	0,14	1,0000
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	102	99,03%	103		
Тип једарних промена	<i>Нормалан</i>	1	1,64%	60	98,36%	61	0,14	1,0000
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	102	99,03%	103		
Густина пехарстих ћелија***	<i>Нормалан</i>	11	18,03%	50	81,97%	61	16,35	0,0000
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	102	99,03%	103		
Степен сквамозне метаплазије	<i>Нормалан</i>	1	1,64%	60	98,36%	61	0,14	1,0000
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	102	99,03%	103		
Морфологија пехарстих ћелија	<i>Нормалан</i>	46	93,88%	3	6,12%	49	3,10	0,0781
	<i>Патолошки</i>	64	83,12%	13	16,88%	77		
Количина мукуса***	<i>Нормалан</i>	15	24,59%	46	75,41%	61	24,13	0,0000
	<i>Патолошки</i>	1	0,97%	102	99,03%	103		
Морфологија мукуса***	<i>Нормалан</i>	13	25,49%	38	74,51%	51	18,13	0,0000
	<i>Патолошки</i>	3	2,97%	98	97,03%	101		
Инфламаторне ћелије*	<i>Нормалан</i>	42	68,85%	19	31,15%	61	5,25	0,0219
	<i>Патолошки</i>	52	50,49%	51	49,51%	103		

n – број испитаника; * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ (χ^2 Mantel-Haenszel тест, Fisher exact)

Анализиран је однос позитивног или негативног налаза *Shirmer* теста и импресионе цитологије која је исказана као позитиван или негативан налаз (сходно присуству или одсуству промена на испитиваним параметрима импресионе цитологије). Циљ је био да се покаже, да ли и на које параметре импресионе цитологије утиче присутан позитиван налаз *Shirmer*-теста.

Утврђено је да пацијенти на хроничном програму хемодијализе који имају налаз позитивног *Shirmer*-теста имају и промене у цитоморфологији предњег сегмента ока односно на булбарној коњунктиви.

Статистички значајне промене односе се пре свега на параметре импресионе цитологије као што су: степен кератозе и инфламаторних ћелија ($p < 0,05$), и статистички још значајније промене у густини пехарстих ћелија, количини и морфологији мукуса ($p < 0,001$).

*Позитиван налаз *Shirmer* теста односно налаз сувог ока (дијагностикован на овај начин) код пацијената на хроничној хемодијализи, увек је високо удружен са наведеним цитоморфолошким променама на булбарној коњунктиви (верификованих импресионом цитологијом вежњаче).*

Пацијенти на хроничном програму хемодијализе који имају позитиван односно патолошки налаз *TBT* теста, показују и већи степен оштећења (већи степен промене) испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве. Уочава се и да присутан патолошки налаз *TBT* теста у односу на нормалан, прати знатно већи проценат присутних промена, које највише одступају од нормалног налаза испитиваних параметара – градус 3 (табела 31).

Степен тежине налаза импресионе цитологије булбарне коњунктиве удружен је са налазом позитивног *TBT* теста (табела 31).

Табела 31. Степен тежине промена у налазу испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве у односу на налаз ТВТ теста код пацијената на хроничном програму хемодијализе

Параметар импресионе цитологије	ТВТ-тест	Степен тежине промена испитиваних параметара импресионе цитологије									
		0		1		2		3		Укупно	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Епителна кохезивност	<i>Нормалан</i>	2	2,20%	24	26,37%	19	20,88%	46	50,55%	91	100%
	<i>Патолошки</i>	0	0,00%	4	5,48%	11	15,07%	58	79,45%	73	100%
Степен кератозе	<i>Нормалан</i>	5	5,49%	56	61,54%	21	23,08%	9	9,89%	91	100%
	<i>Патолошки</i>	1	1,37%	22	30,14%	19	26,03%	31	42,47%	73	100%
Учест.једарних промена	<i>Нормалан</i>	2	2,20%	31	34,07%	46	50,55%	12	13,19%	91	100%
	<i>Патолошки</i>	0	0,00%	7	9,59%	26	35,62%	40	54,79%	73	100%
Тип једарних промена	<i>Нормалан</i>	2	2,20%	48	52,75%	38	41,76%	3	3,30%	91	100%
	<i>Патолошки</i>	0	0,00%	26	35,62%	34	46,58%	13	17,81%	73	100%
Густина пехар. ћелија	<i>Нормалан</i>	11	12,09%	16	17,58%	18	19,78%	46	50,55%	91	100%
	<i>Патолошки</i>	1	1,37%	2	2,74%	8	10,96%	62	84,93%	73	100%
Степен сквам. метаплазије	<i>Нормалан</i>	2	2,20%	47	51,65%	33	36,26%	9	9,89%	91	100%
	<i>Патолошки</i>	0	0,00%	13	17,81%	27	36,99%	33	45,21%	73	100%
Морфологија пехар. ћелија	<i>Нормалан</i>	72	94,74%	0	0,00%	0	0,00%	4	5,26%	76	100%
	<i>Патолошки</i>	38	76,00%	0	0,00%	6	12,00%	6	12,00%	50	100%
Количина мукуса	<i>Нормалан</i>	15	16,48%	10	10,99%	64	70,33%	2	2,20%	91	100%
	<i>Патолошки</i>	1	1,37%	4	5,48%	64	87,67%	4	5,48%	73	100%
Морфологија мукуса	<i>Нормалан</i>	15	18,07%	24	28,92%	40	48,19%	4	4,82%	83	100%
	<i>Патолошки</i>	1	1,45%	24	34,78%	38	55,07%	6	8,70%	69	100%
Инфламаторне ћелије	<i>Нормалан</i>	71	78,02%	7	7,69%	11	12,09%	2	2,20%	91	100%
	<i>Патолошки</i>	23	31,51%	13	17,81%	29	39,73%	8	10,96%	73	100%

n – број испитаника

На табели 32 анализиран је однос налаза ТВТ теста у односу на присустан или одсустан патолошки налаз у импресионој цитологији, која је у односу на то дефинисана као позитивна или негативна (исти приступ као у табели 30, која се односила на *Shirmer* тест).

Табела 32. Вредност параметара (позитивни и негативни) импресионе цитологије булбарне коњунктиве у односу на налаз ТВТ- теста код пацијената на хемодијализи

Параметар импресионе цитологије	ТВТ-test	Вредност параметра импресионе цитологије					χ^2	p
		Негативна		Позитивна		Укупно		
		n	%	n	%			
Епителна кохезивност	Нормалан	2	2,20%	89	97,80%	91	1,61	0,5030
	Патолошки	0	0,00%	73	100,00%	73		
Степен кератозе	Нормалан	5	5,49%	86	94,51%	91	1,94	0,2273
	Патолошки	1	1,37%	72	98,63%	73		
Учесталост једарних промена	Нормалан	2	2,20%	89	97,80%	91	1,61	0,5030
	Патолошки	0	0,00%	73	100,00%	73		
Тип једарних промена	Нормалан	2	2,20%	89	97,80%	91	1,61	0,5030
	Патолошки	0	0,00%	73	100,00%	73		
Густина пехарастих ћелија**	Нормалан	11	12,09%	80	87,91%	91	6,82	0,0090
	Патолошки	1	1,37%	72	98,63%	73		
Степен сквамозне метаплазије	Нормалан	2	2,20%	89	97,80%	91	1,61	0,5030
	Патолошки	0	0,00%	73	100,00%	73		
Морфологија пехарастих ћелија**	Нормалан	72	94,74%	4	5,26%	76	9,47	0,0021
	Патолошки	38	76,00%	12	24,00%	50		
Количина мукуса**	Нормалан	15	16,48%	76	83,52%	91	10,45	0,0012
	Патолошки	1	1,37%	72	98,63%	73		
Морфологија мукуса***	Нормалан	15	18,07%	68	81,93%	83	18,13	0,0000
	Патолошки	1	1,45%	68	98,55%	69		
Инфламаторне ћелије***	Нормалан	71	78,02%	20	21,98%	91	35,61	0,0000
	Патолошки	23	31,51%	50	68,49%	73		

n – број испитаника; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (χ^2 Mantel-Haenszel тест, Fisher exact)

Пацијенти на хроничном програму хемодијализе који имају патолошки налаз ТВТ теста, имају удружене цитоморфолошке промене у булбарној коњунктиви.

Статистички су значајне промене параметара: густине и морфологије пехарастих ћелија и количине мукуса ($p < 0,01$) и још већи степен статистички значајних промена у морфологији мукуса и инфламаторних ћелија ($p < 0,001$) (табела 32).

Дијагностикован клинички налаз „Red eye Syndrome“ код пацијената на хроничној, регуларној хемодијализи указује на присуство интензивних цитоморфолошких

промена на булбарној коњунктиви. Овај синдром „црвеног ока“ се јавља као удружен налаз са патолошким променама параметара импресионе цитологије вежњаче (табела 33).

Табела 33. Степен тежине промена у налазу испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве у односу на клинички налаз „Red eye Syndrome“ код пацијената на хроничном програму хемодијализе

Параметар импресионе цитологије	„Red eye Syndrome“	Степен тежине промена испитиваних параметара импресионе цитологије				Укупно
		0	1	2	3	
		<i>n</i> %	<i>n</i> %	<i>n</i> %	<i>n</i> %	<i>n</i> %
Епителна кохезивност	Одсутан	2 2,08%	22 22,92%	22 22,92%	50 52,08%	96 100%
	Присутан	0 0,00%	6 8,82%	8 11,76%	54 79,41%	68 100%
Степен кератозе	Одсутан	6 6,25%	54 56,25%	24 25,00%	12 12,50%	96 100%
	Присутан	0 0,00%	24 35,29%	16 23,53%	28 41,18%	68 100%
Учест. једарних промена	Одсутан	2 2,08%	32 33,33%	42 43,75%	20 20,83%	96 100%
	Присутан	0 0,00%	6 8,82%	30 44,12%	32 47,06%	68 100%
Тип једарних промена	Одсутан	2 2,08%	46 47,92%	38 39,58%	10 10,42%	96 100%
	Присутан	0 0,00%	28 41,18%	34 50,00%	6 8,82%	68 100%
Густина пехар. ћелија	Одсутан	12 12,50%	14 14,58%	18 18,75%	52 54,17%	96 100%
	Присутан	0 0,00%	4 5,88%	8 11,76%	56 82,35%	68 100%
Степен сквам. метаплазије	Одсутан	2 2,08%	42 43,75%	40 41,67%	12 12,50%	96 100%
	Присутан	0 0,00%	18 26,47%	20 29,41%	30 44,12%	68 100%
Морфологија пехар. ћелија	Одсутан	72 94,74%	0 0,00%	0 0,00%	4 5,26%	76 100%
	Присутан	38 76,00%	0 0,00%	6 12,00%	6 12,00%	50 100%
Количина мукуса	Одсутан	16 16,67%	8 8,33%	70 72,92%	2 2,08%	96 100%
	Присутан	0 0,00%	6 8,82%	58 85,29%	4 5,88%	68 100%
Морфологија мукуса	Одсутан	14 15,91%	28 31,82%	44 50,00%	2 2,27%	88 100%
	Присутан	2 3,13%	20 31,25%	34 53,13%	8 12,50%	64 100%
Инфламаторне ћелије	Одсутан	70 72,92%	10 10,42%	10 10,42%	6 6,25%	96 100%
	Присутан	24 35,29%	10 14,71%	30 44,12%	4 5,88%	68 100%

n – број испитаника

Присуство клиничког налаза овог синдрома праћено је тежим степеном патолошких промена на булбарној коњунктиви. Изузетак представља једино пара-

метар означен као тип једарних промена, где утицај клинички манифестног „црвеног ока“ није од значаја.

Статистичком анализом група и поређењем са позитивним налазом, односно присутним клиничким налазом „Red eye Syndrome“, утврђено је да, присуство синдрома „црвеног ока“ корелира статистички најзначајније са количином мукуса и бројем инфламаторних ћелија ($p < 0,001$), затим са густином и морфологијом пехарастих ћелија ($p < 0,01$) и морфологијом мукуса ($p < 0,05$) (табела 34).

Табела 34. Вредности параметара (позитивни и негативни) импресионе цитологије булбарне коњунктиве у односу на клинички налаз „Red eye Syndrome“ код пацијената на хемодијализи

Параметар импресионе цитологије	„Red Eye Sy“	Вредност параметра импресионе цитологије			χ^2	p		
		Негативна		Укупно				
		n	%					
Епителна кохезивност	Одсутан	2	2,08%	94	97,92%	96	1,43	0,5116
	Присутан	0	0,00%	68	100,00%	68		
Степен кератозе*	Одсутан	6	6,25%	90	93,75%	96	4,38	0,0421
	Присутан	0	0,00%	68	100,00%	68		
Учесталост једарних промена	Одсутан	2	2,08%	94	97,92%	96	1,43	0,5116
	Присутан	0	0,00%	68	100,00%	68		
Тип једарних промена	Одсутан	2	2,08%	94	97,92%	96	1,43	0,5116
	Присутан	0	0,00%	68	100,00%	68		
Густина пехарастих ћелија**	Одсутан	12	12,50%	84	87,50%	96	9,12	0,0015
	Присутан	0	0,00%	68	100,00%	68		
Степен сквамозне метаплазије	Одсутан	2	2,08%	94	97,92%	96	1,43	0,5116
	Присутан	0	0,00%	68	100,00%	68		
Морфологија пехарастих ћелија**	Одсутан	72	94,74%	4	5,26%	76	9,47	0,0021
	Присутан	38	76,00%	12	24,00%	50		
Количина мукуса***	Одсутан	16	16,67%	80	83,33%	96	12,56	0,0004
	Присутан	0	0,00%	68	100,00%	68		
Морфологија мукуса*	Одсутан	14	15,91%	74	84,09%	88	6,39	0,0115
	Присутан	2	3,13%	62	96,88%	64		
Инфламаторне ћелије***	Одсутан	70	72,92%	26	27,08%	96	22,89	0,0000
	Присутан	24	35,29%	44	64,71%	68		

n – број испитаника; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (χ^2 Mantel-Haenszel, Fisher exact)

Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа

Овим статистичким методама анализиран је појединачни или удружени утицај праћених фактора: дужине трајања хемодијализе, старосне доби пацијената, вредности биохемијских параметара, основне бубрежне болести која је довела до терминалне бубрежне инсуфицијенције, коморбидног дијабетеса, затим клиничких тестова за суво око – позитиван *Shirmer* и *TBT* тест и присутног клиничког налаза „*Red eye Syndrome*“, на појаву патолошких промена у налазу испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве пацијената на хемодијализи.

Униваријантна логистична регресиона анализа испитује учинак сваког од појединачних фактора на појаву патолошких промена у налазу испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве. У зависности од оствареног ефекта издвајају се фактори који повећавају могућност појаве патолошког налаза у испитиваном параметру импресионе цитологије и они други који смањују ту могућност.

Мултиваријантна логистична регресиона анализа испитује удружени учинак издвојених фактора са позитивним и негативним - протективним деловањем на појаву патолошког налаза у испитиваном параметру импресионе цитологије булбарне коњунктиве.

Статистички значајни резултати униваријантне и мултиваријантне логистичне регресионе анализе представљени су у табелама 35–48.

Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе нису утврдили ниједан статистички значајан фактор који би утицао на појаву патолошког налаза за параметар импресионе цитологије дефинисан као **епителна кохезивност**.

Табела 35. Статистички значајни резултати униваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз испитиваног параметра импресионе цитологије – **степен кератозе**

	r^2	Унакрсни однос (<i>OR</i>)	95,0% интервал поверења (<i>CI</i>)	<i>p</i>
Старост (год)	0,28	0,81	0,70– 0,94	0,0066
Трајање дијализе (мес)	0,27	1,10	1,00– 1,20	0,0479
Креатинин (<i>nmol/L</i>)	0,18	1,01	1,00– 1,01	0,0099
Натријум(<i>mmol/L</i>)	0,17	1,29	1,09– 1,54	0,0037
Хлориди (<i>mmol/L</i>)	0,10	0,78	0,61– 0,98	0,0331
<i>HCO₃</i> -бикарбонати (<i>mmol/L</i>)	0,20	1,45	1,11– 1,89	0,0070
Холестерол (<i>mmol/L</i>)	0,14	3,72	1,16– 11,98	0,0275
Дијабетичка нефропатија	0,10	0,17	0,03– 0,96	0,0449
<i>Shirmer</i> тест	0,13	9,11	1,04– 79,89	0,0462

r^2 – Nagelkerke *r* Square

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), *CI* – интервал поверења (*Confidence interval*)

Табела 35. показује статистички значајне факторе који утичу на појаву патолошког налаза за параметар **степен кератозе** у импресионој цитологији булбарне коњунктиве пацијената на хроничној хемодијализи.

Фактори „ризика“ који утичу на појаву патолошких промена у налазу параметра **степен кератозе** су:

- дужина дијализе, при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик за појаву патолошког налаза за 10% (*OR*=1,10, 95% *CI*: 1,00-1,20, *p*=0,0479),
- јединични пораст креатинина за 1% (*OR*=1,01, 95% *CI*: 1,00-1,01, *p*=0,0099),
- јединични пораст натријума за 29% (*OR*=1,29, 95% *CI*: 1,09-1,54, *p*=0,0037),

- јединични пораст HCO_3 -бикарбоната за 45% ($OR=1,45$, 95% CI : 1,11-1,89, $p=0,0070$),
- јединични пораст холестерола за 3.72 пута ($OR=3,72$, 95% CI : 1,16-11,98, $p=0,0275$),
- позитиван *Shirmer* тест чак за 9,11 пута, али уз веома велики 95% интервал поверења ($OR=9,11$, 95% CI : 1,04-79,89, $p=0,0462$).

Протективни фактори који смањују вероватноћу патолошких промена у овом параметру су:

- старење – свака година више смањује вероватноћу настанка већих, патолошких степена кератозе у епителу булбарне коњунктиве дијализираног пацијента за 19% ($OR=0,81$, 95% CI : 0,70-0,94, $p=0,0066$),
- јединични пораст хлорида делује такође протективно за 22% ($OR=0,78$, 95% CI : 0,61-0,98, $p=0,0331$),
- дијабетична нефропатија за 83% ($OR=0,17$, 95% CI : 0,03-0,96, $p=0,0449$).

Коришћењем ових варијабли у полазном моделу мултиваријантне логистичке регресионе анализе – применом *Wald Backward* методе, добијен је коначни модел кога чине: године старости пацијента и вредност натријума. Он условљава 53,3% промена односа вероватноћа за позитиван и негативан налаз параметра степен кератозе (табела 36).

Табела 36. Коначни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – **степен кератозе**

	<i>OR</i>	95,0% <i>CI</i>	<i>p</i>
Старост (год)	0,72	0,57– 0,91	0,0066
<i>Na (mmol/L)</i>	1,48	1,13– 1,94	0,0040

r^2 – Nagelkerke *r Square* = 0,523

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), *CI* – интервал поверења (*Confidence interval*)

Као једини статистички значајан фактор који утиче на појаву патолошког налаза испитиваних параметара **учесталост једарних промена и тип једарних промена** у импресионој цитологији булбарне коњунктиве издвојио се калијум. Он представља протективни фактор, јер његов јединични пораст смањује вероватноћу патолошких промена у налазу наведених параметара: учесталост и тип једарних промена за 58% ($OR=0,42$, 95% CI : 0,20-0,89, $p=0,0231$) (табела 37).

Табела 37. Статистички значајни резултати униваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – **учесталост једарних промена и тип једарних промена**

	Унакрсни		95,0% интервал	
	r^2	однос (OR)	поверења (CI)	p
K (mmol/L)	0,19	0,42	0,20–0,89	0,0231

r^2 – Nagelkerke r Square,

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), CI – интервал поверења (*Confidence interval*)

У табели 38. приказани су статистички значајни факторе који утичу на појаву патолошког налаза за параметар **густина пехарастих ћелија** у импресионој цитологији булбарне коњунктиве пацијената на хроничној хемодијализи.

Фактори „ризика“ који смањују густину пехарастих ћелија су:

- трајање хемодијализе, тако што сваки месец више повећава ризик да се смањи густина пехарастих ћелија у булбарном епителу за 10% ($OR=1,10$, 95% CI : 1,03-1,17, $p=0,0046$),
- јединични пораст натријума за 40% ($OR=1,40$, 95% CI : 1,17-1,67, $p=0,0002$),
- јединични пораст HCO_3 -бикарбоната за 69% ($OR=1,69$, 95% CI : 1,31-2,16, $p=0,0000$),
- јединични пораст креатинина за 0,4% ($OR=1,004$, 95% CI : 1,00-1,01, $p=0,0379$),
- позитиван TBT за 9,90 пута, уз веома велики 95% интервал поверења ($OR=9,90$, 95% CI : 1,25-78,59, $p=0,0301$),
- позитиван *Shirmer* тест чак за 22,44 пута, уз још већи 95% интервал поверења ($OR=22,44$, 95% CI : 2,82-178,70, $p=0,0033$).

Протективни фактори који смањују вероватноћу појаве патолошких промена у испитиваном параметру су:

- старосна доб пацијента, при чему свака година старости више смањује вероватноћу да ће се доћи до патолошког смањења броја пехарастих ћелија за 19% ($OR=0,81$, 95% CI : 0,73-0,91, $p=0,0004$),
- јединични пораст хлорида за 19% ($OR=0,81$, 95% CI : 0,68-0,97, $p=0,0197$),
- дијабетичка нефропатија као основна бубрежна болест за 84% ($OR=0,16$, 95% CI : 0,04-0,55, $p=0,0037$),
- коморбидни дијабетес за 83% ($OR=0,17$, 95% CI : 0,05-0,58, $p=0,0051$).

Табела 38. Статистички значајни резултати униваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – густина пехарастих ћелија

	r^2	Унакрсни однос (OR)	95,0% интервал поверења (CI)		p
Старост (год)	0,33	0,81	0,73–	0,91	0,0004
Трајање дијализе (месеци)	0,35	1,10	1,03–	1,17	0,0046
Коморбидни дијабетес	0,12	0,17	0,05–	0,58	0,0051
Креатинин ($nmol/L$)	0,07	1,004	1,00–	1,01	0,0397
Натријум Na ($mmol/L$)	0,26	1,40	1,17–	1,67	0,0002
Хлориди ($mmol/L$)	0,08	0,81	0,68–	0,97	0,0197
HCO_3 ($mmol/L$)	0,37	1,69	1,31–	2,16	0,0000
Дијабетична нефропатија	0,13	0,16	0,04–	0,55	0,0037
Shirmer тест	0,24	22,44	2,82–	178,70	0,0033
TBT тест	0,12	9,90	1,25–	78,59	0,0301

r^2 – Nagelkerke r Square,

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), CI – интервал поверења (*Confidence interval*)

Коришћењем ових значајних варијабли у полазном моделу мултиваријантне логистичке регресионе анализе – *Wald Backward* методом, добијен је коначни модел кога чине године старости пацијента и трајање дијализе, који условљавају 70,1%

промена односа вероватноћа за позитиван и негативан налаз густине пехарастих ћелија.

- Дуже трајање дијализе у моделу статистички значајно утиче, на исти начин као и на остале испитиване параметре импресионе цитологије, повећавајући вероватноћу да се јаве патолошке промене у испитиваним параметрима.
- Животна доб односно старење делује протективно на све испитиване параметре импресионе цитологије, смањујући вероватноћу појаве патолошког налаза у испитиваним параметрима импресионе цитологије (табела 39).

Табела 39. Коначни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз испитиваног параметра импресионе цитологије – густина пехарастих ћелија

	<i>OR</i>	95,0% <i>CI</i>	<i>p</i>
Старост (год)	0,72	0,57– 0,91	0,0066
Трајање дијализе (мес)	1,48	1,13– 1,94	0,0040

r^2 – Nagelkerke *r* Square = 0,701

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), *CI* – интервал поверења (*Confidence interval*)

Као једини статистички значајан фактор који утиче на позитиван налаз испитиваног параметра импресионе цитологије дефинисаног као **степен сквамозне метаплазије**, издвојио се калијум. Он представља значајан протективни фактор, јер његов јединични пораст смањује вероватноћу патолошке појаве сквамозне метаплазије за 58% ($OR=0,42$, 95% *CI*: 0,20-0,89, $p=0,0231$) – табела 40.

Табела 40. Статистички значајни резултати добијени униваријантном логистичком регресионом анализом за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – степен сквамозне метаплазије

	r^2	<i>OR</i>	95,0% <i>CI</i>	<i>p</i>
<i>K</i> (mmol/L)	0,19	0,42	0,20– 0,89	0,0231

r^2 – Nagelkerke *r* Square

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), *CI* – интервал поверења (*Confidence interval*)

Униваријантном логистичком регресионом анализом утврђено је да на појаву патолошког налаза у испитиваном параметру импресионе цитологије дефинисаном као **морфологија пехарастих ћелија**, статистички значајно утичу параметри приказани у табели 41.

Фактори који утичу на појаву патолошких промена у морфологији пехарастих ћелија су:

- дужина дијализирања, при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик да се патолошки измени морфологија пехарастих ћелија за 2% ($OR=1,02$, 95% CI : 1,01-1,03, $p=0,0000$),
- јединични пораст мокраћне киселине за 1% ($OR=1,01$, 95% CI : 1,00-1,02, $p=0,0093$), јединични пораст Fe за 14% ($OR=1,14$, 95% CI : 1,01-1,28, $p=0,0289$),
- пораст креатинина за 0,4% ($OR=1,004$, 95% CI : 1,00-1,01, $p=0,0099$), док
- позитиван налаз TBT -теста за 5,68 пута ($OR=5,68$, 95% CI : 1,72-18,83, $p=0,0045$)
- „*Red eye Syndrome*“ за истих 5,68 пута ($OR=5,68$, 95% CI : 1,72-18,83, $p=0,0045$).

Табела 41. Статистички значајни резултати униваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије-морфологија пехарастих ћелија

	r^2	OR	95,0% CI	p
Трајање дијализе (мес)	0,29	1,02	1,01– 1,03	0,0000
Креатинин (nmol/L)	0,11	1,004	1,00– 1,01	0,0099
Мокраћна киселина (nmol/L)	0,10	1,01	1,00– 1,02	0,0093
Калцијум – Ca^{2+} јон (mmol/L)	0,08	0,08	0,01– 0,77	0,0288
Гвожђе – Fe (umol/L)	0,07	1,14	1,01– 1,28	0,0289
TBT-тест	0,14	5,68	1,72– 18,83	0,0045
„<i>Red eye Syndrome</i>“	0,14	5,68	1,72– 18,83	0,0045

r^2 – Nagelkerke r Square

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), CI – интервал поверења (*Confidence interval*)

Једини протективни фактор за појаву патолошки измењене морфологије пехарстих ћелија јесте јединично повећање јона калцијума за 92% ($OR=0,08$, 95% CI : 0,01-0,77, $p=0,0288$).

Ове значајне варијабле коришћене су за полазни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе, а *Wald Backward* методом добијен је коначни модел кога чине: трајање дијализе, клинички манифестан налаз „*Red eye Syndrome*“ и вредност Ca^{2+} јона. Они условљавају 46,4% промена у односу на вероватноћу појаве патолошког или нормаланог налаза морфологије пехарстих ћелија.

- Трајање дијализе и позитиван, односно клинички манифестан налаз „*Red eye Syndrome*“, статистички значајно повећавају вероватноћу да се промени морфологија пехарстих ћелија,
- а повећање концентрације калцијумових (Ca^{2+}) јона смањује ту вероватноћу (табела 42).

Табела 42. Коначни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – морфологија пехарстих ћелија

	<i>OR</i>	95,0% <i>CI</i>	<i>p</i>
Трајање дијализе (мес)	1,02	1,01– 1,04	0,0000
Калцијум Ca^{2+} јон (mmol/L)	0,15	0,00– 0,27	0,0041
„<i>Red eye Syndrome</i>“	6,30	1,44– 27,62	0,0146

r^2 – Nagelkerke *r* Square = 0,464

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), *CI* – интервал поверења (*Confidence interval*)

Методом униваријантне логистичке регресионе анализе утврђене су статистички значајни параметри који утичу на **количину мукуса** (табела 43).

Фактори „ризика“ који утичу на повећање количине мукуса:

- дужина дијализе, при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик да се појави патолошко повећање количине мукуса за 4% ($OR=1,04$, 95% CI : 1,01-1,07, $p=0,0051$),
- јединични пораст натријума за 31% ($OR=1,31$, 95% CI : 1,13-1,53, $p=0,0005$),

- јединични пораст бикарбоната – HCO_3 за 34% ($OR=1,34$, 95% CI : 1,13-1,59, $p=0,0006$),
- позитиван налаз *TBT*-теста за 5,68 пута ($OR=5,68$, 95% CI : 1,72-18,83, $p=0,0045$).
- повећање концентрације калцијумових јона за 13,70
- позитиван *Shirmer* - тест за 33,26 пута, али уз изузетно велики 95% интервал поверења.

Табела 43. Статистички значајни резултати униваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – количина мукуса

	r^2	Унакрсни однос (OR)	95,0% интервал поверења (CI)	p
Старост (год)	0,23	0,87	0,81 – 0,94	0,0004
Трајање дијализе (мес)	0,21	1,04	1,01 – 1,07	0,0051
Коморбидни дијабетес	0,05	0,35	0,12 – 0,98	0,0466
Натријум -Na (mmol/L)	0,18	1,31	1,13 – 1,53	0,0005
Калцијум Ca^{2+} јон (mmol /L)	0,06	13,70	1,35 – 138,74	0,0267
Бикарбонати-HCO_3 (mmol/L)	0,18	1,34	1,13 – 1,59	0,0006
Паратхормон	0,10	0,997	0,996 – 0,999	0,0032
Дијабетична нефропатија	0,06	0,32	0,11 – 0,92	0,0340
<i>Shirmer</i>-тест	0,31	33,26	4,26 – 259,39	0,0008
<i>TBT</i>-тест	0,14	5,68	1,72 – 18,83	0,0045

r^2 – Nagelkerke r Square

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), CI – интервал поверења (*Confidence interval*)

Протективни фактори који „чувају“ нормалан налаз испитиваног параметра и смањују вероватноћу патолошког налаза у испитиваном параметру:

- животна доб пацијента – свака година више делује протективно за 13% ($OR=0,87$, 95% CI : 0,81-0,94, $p=0,0004$),
- јединични пораст паратхормона за 0,3% ($OR=0,997$, 95% CI : 0,996-0,999, $p=0,0032$),

- Коморбидни дијабетес за 65% ($OR=0,35$, 95% CI : 0,12-0,98, $p=0,0466$),
- Дијабетична нефропатија, као основна бубрежна болест за 68% ($OR=0,32$, 95% CI : 0,11-0,92, $p=0,0340$).

Значајне варијабле, осим оних са великим 95% интервалом поверења су примене у полазном моделу мултиваријантне логистичке регресионе анализе **за количину мукуса** – *Wald Backward* методом добијен је коначни модел кога чине: старост, трајање дијализе, Na – натријум и паратхормон удружено делујући условљавају 76,1% промена односа вероватноћа за настанак патолошки промењеног налаза количине мукуса.

- Изузев трајања дијализе која повећава, све остале варијабле, смањују вероватноћу да ће доћи до патолошких промена у количини мукуса (табела 44).

Табела 44. Коначни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – **количина мукуса**

	<i>OR</i>	95,0% <i>CI</i>	<i>p</i>
Старост (год)	0,76	0,65– 0,90	0,0012
Трајање дијализе (мес)	1,04	1,01– 1,07	0,0031
<i>Na</i> (mmol/L)	0,71	1,25– 2,33	0,0008
Паратхормон	0,99	0,99– 1,00	0,0000

r^2 – Nagelkerke *r* Square = 0,761

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), *CI* – интервал поверења (*Confidence interval*)

За појаву патолошких налаза у **морфологији мукуса**, статистички значајни фактори у униваријантној логистичкој регресионој анализи, дати су у табели 45.

Фактори „ризика“ који утичу на појаву патолошких промена у морфологији мукуса су:

- Трајање дијализе, при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик за промену морфологије мукуса за 3% ($OR=1,03$, 95% CI : 1,01-1,05, $p=0,0129$),

- јединични пораст Na – натријума за 32% ($OR=1,32$, 95% CI : 1,13-1,55, $p=0,0005$),
- HCO_3 -бикарбоната за 30% ($OR=1,30$, 95% CI : 1,11-1,52, $p=0,0014$),
- креатинина за 0,4% ($OR=1,004$, 95% CI : 1,001-1,007, $p=0,0143$),
- клиничка манифестација „*Red eye Syndrome*“ повећава вероватноћу 5,86 пута ($OR=5,86$, 95% CI : 1,28-26,80, $p=0,0225$).
- Суво око, односно позитиван клинички тест за *Shirmer* и *TBT* тест још значаније повећавају вероватноћу патолошке промене морфологије мукуса, али уз изузетно велики 95% интервал поверења.

Табела 45. Статистички значајни резултати униваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – морфологија мукуса

	r^2	Унакрсни однос (OR)	95,0% интервал поверења (CI)	p
Старост (год)	0,19	0,89	0,83– 0,95	0,0013
Трајање дијализе (мес)	0,16	1,03	1,01– 1,05	0,0129
Креатинин (nmol/L)	0,09	1,004	1,001– 1,007	0,0143
Na (mmol/L)	0,19	1,32	1,13– 1,55	0,0005
HCO_3 (mmol/L)	0,16	1,30	1,11– 1,52	0,0014
Паратхормон	0,08	0,997	0,995– 0,999	0,0093
<i>Shirmer-тест</i>	0,22	11,18	3,02– 41,42	0,0003
<i>TBT-тест</i>	0,17	15,00	1,93– 116,75	0,0097
„<i>Red eye Syndrome</i>“	0,10	5,86	1,28– 26,80	0,0225

r^2 – Nagelkerke r Square

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), CI – интервал поверења (*Confidence interval*)

Протективни фактори који смањују вероватноћу појаве патолошке промена у испитиваном параметру су:

- Старење, при чему свака година делује протективно за 11% ($OR=0,89$, 95% CI : 0,83-0,95, $p=0,0013$).

- јединични пораст паратхормона за 0,3% ($OR=0,997$, 95% CI : 0,995-0,999, $p=0,0093$),

Значајне варијабле из униваријантне логистичке регресионе анализе, осим оних са изузетно високим 95% интервалом поверења, (*Shirmer* и *TBT*) уврштене су у полазни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе. *Wald Backward* методом добијен је коначни модел који чине: старост, трајање дијализе, јединично повећање концентрације креатинина, натријума и паратхормона и они условљавају 72% промена односа вероватноћа за позитиван и негативан налаз параметра дефинисаног као морфологија мукуса.

- Док трајање дијализе, креатинин и натријум утичу на промену морфологије мукуса,
- старост и у значајно мањој мери, паратхормон смањују вероватноћу да се промени морфологија мукуса (табела 46).

Табела 46. Коначни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – *морфологија мукуса*

	<i>OR</i>	95,0% <i>CI</i>	<i>p</i>
Старост (год)	0,89	0,80– 0,99	0,0315
<i>Трајање дијализе (мес)</i>	1,05	1,02– 1,08	0,0014
<i>Креатинин (mmol/L)</i>	1,01	1,00– 1,01	0,0436
<i>Na (mmol/L)</i>	1,80	1,26– 2,59	0,0014
Паратхормон	0,99	0,99– 1,00	0,0002

$$r^2 - \text{Nagelkerke } r \text{ Square} = 0,720$$

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), *CI* – интервал поверења (*Confidence interval*)

За појаву позитивног налаза испитиваног параметра означеног као **број инфламаторних ћелија** као статистички значајни фактори у униваријантној логистичкој регресионој анализи, издвојили су се: (табела 47)

Фактори „ризика“ који утичу на појаву патолошких промена у броју инфламаторних ћелија су:

- Дужина дијализе јер сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик да се промени број инфламаторних ћелија за 0,8% ($OR=1,008$, 95% CI : 1,003-1,014, $p=0,0031$)
- јединични пораст креатинина за 0,2% ($OR=1,002$, 95% CI : 1,000-1,004, $p=0,0267$)
- холестерол за 40% ($OR=1,40$, 95% CI : 1,02-1,92, $p=0,0375$)
- позитиван *Shirmer* тест повећава вероватноћу позитивног налаза за 2,17 пута ($OR=2,17$, 95% CI : 1,11-4,22, $p=0,0227$)
- позитиван *TBT* тест за 7,72 пута ($OR=7,72$, 95% CI : 3,83-15,54, $p=0,0000$)
- клинички налаз манифестног „*Red eye Syndrome*“ за 4,94 пута ($OR=4,94$, 95% CI : 2,52-9,65, $p=0,0000$).

Протективни фактори који смањују вероватноћу појаве патолошких промена у овом испитиваном параметру су:

- Старење, при чему свака година делује протективно за 4% ($OR=0,96$, 95% CI : 0,94-0,99, $p=0,0097$)
- јединични пораст алкалне фосфатазе смањује вероватноћу позитивног налаза за свега 1,2% ($OR=0,988$, 95% CI : 0,979-0,998, $p=0,0211$),
- јединични порат триглицерида за 32% ($OR=0,68$, 95% CI : 0,49-0,95, $p=0,0224$).

Табела 47. Статистички значајни резултати униваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – број инфламаторних ћелија

	r^2	Унакрсни однос (OR)	95,0% интервал поверења (CI)	p
Старост (год)	0,06	0,96	0,94– 0,99	0,0097
Трајање дијализе (мес)	0,07	1,008	1,003– 1,014	0,0031
Креатинин (nmol/L)	0,04	1,002	1,000– 1,004	0,0267
Триглицериди (mmol/L)	0,05	0,68	0,49– 0,95	0,0224
Холестерол (mmol/L)	0,04	1,40	1,02– 1,92	0,0375
Алкална фосфатаза (У/И)	0,05	0,988	0,979– 0,998	0,0211
Shirmer-тест	0,04	2,17	1,11– 4,22	0,0227
TBT-тест	0,27	7,72	3,83– 15,54	0,0000
„Red eye Syndrome“	0,18	4,94	2,52– 9,65	0,0000

r^2 – Nagelkerke r Square

OR – Унакрсни однос (Odd Ratio), CI – интервал поверења (Confidence interval)

Сви наведени параметри из униваријантне логистичке анализе сврстани су у полазни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе. *Wald Backward* методом добијен је коначни модел кога чине: старост, трајање дијализе, триглицериди, алкална фосфатаза, позитиван *TBT*-тест и клинички манифестан налаз „*Red eye Syndrome*“. Они утичу на 48,2% промена у односу вероватноћа за патолошки или нормалан налаз броја инфламаторних ћелија у импресионој цитологији испитиване коњунктиве.

Као и у униваријантној логистичкој регресионој анализи:

- дужина трајања дијализе, позитиван налаз *TBT*-теста и присутна клиничка манифестација „*Red eye Syndrome*“ повећавају,
- а већа старост и пораст вредности триглицерида и алкалне фосфатазе, смањују вероватноћу за патолошке промене у броју инфламаторних ћелија (табела 48).

Табела 48. Коначни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе за патолошки налаз параметра импресионе цитологије – број инфламаторних ћелија

	<i>OR</i>	95,0% <i>CI</i>	<i>p</i>
Старост (год)	0,95	0,92– 0,99	0,0146
Трајање дијализе (мес)	1,01	1,00– 1,02	0,0032
<i>TGL</i> – триглицериди (<i>mmol/L</i>)	0,42	0,24– 0,74	0,0022
Алкална фосфатаза (У/И)	0,98	0,97– 0,99	0,0049
<i>TBT</i>-тест	5,25	2,28– 12,08	0,0000
„Red eye Syndrome“	2,70	1,15– 6,31	0,0221

r^2 – Nagelkerke *r* Square = 0,482

OR – Унакрсни однос (*Odd Ratio*), *CI* – интервал поверења (*Confidence interval*)

Калцификати

Однос вредности биохемијских параметара и присутних калцификата на предњој површини ока испитиваних пацијената на хемодијализи

Анализом односа вредности биохемијских резултата и присутних калцификата на предњој површини ока пацијената на хемодијализи, утврђено је да на све типове калцификата (изоловане или удружене) статистички значајно утичу повишене вредности биохемијских параметара за: креатинин, алкалну фосфатазу ($p < 0,05$) и *Mg* ($p < 0,01$) и смањен број леукоцита *Le* ($p < 0,05$).

Табела 49. Вредности свих биохемијских параметара у односу на налаз калцификата на предњој површини ока пацијената на хемодијализи

Параметар	Без калцификата			Са неким калцификатом			<i>p</i>
	<i>X</i> ± <i>SD</i>	<i>(Med)</i>		<i>X</i> ± <i>SD</i>	<i>(Med)</i>		
Уреа после дијализе (<i>mmol/L</i>)	8,47±	2,82	(7,65)	8,05±	3,37	(7,30)	0,3289
Креатинин (<i>nmol/L</i>)	799,70±	191,87	(786,00)	863,58±	173,03	(856,50)	*0,0198
Мокраћна киселина (<i>nmol/L</i>)	361,09±	78,11	(360,00)	365,01±	86,73	(361,00)	0,9980
<i>Na</i> (<i>mmol/L</i>)	135,94±	3,69	(137,00)	138,94±	19,03	(137,00)	0,3101
<i>K</i> (<i>mmol/L</i>)	4,98±	0,74	(4,90)	5,17±	0,92	(5,20)	0,2764
<i>Ca</i> јон (<i>mmol/L</i>)	2,30±	0,20	(2,30)	2,28±	0,21	(2,30)	0,9714
<i>P</i> неорганички	1,62±	0,47	(1,50)	2,58±	9,46	(1,47)	0,4049
<i>Mg</i> (<i>mmol/L</i>)	1,29±	0,20	(1,29)	1,37±	0,16	(1,37)	*0,0095
<i>Хлориди</i> (<i>mmol/L</i>)	104,32±	4,23	(104,00)	103,32±	3,31	(103,00)	0,0949
<i>HCO₃</i> (<i>mmol/L</i>)	19,88±	4,56	(20,00)	20,48±	3,80	(20,00)	0,2139
<i>Er</i>	3,31±	0,43	(3,36)	3,42±	0,59	(3,42)	0,1295
<i>Hb</i>	10,00±	1,36	(10,10)	10,53±	2,73	(10,60)	0,0756
<i>Le</i>	7,01±	1,86	(6,80)	6,49±	2,29	(5,80)	*0,0291
<i>Tr</i>	219,74±	70,20	(210,00)	201,78±	66,36	(193,00)	0,1980
Протеини укупни	70,15±	6,55	(69,25)	66,54±	10,30	(67,00)	0,5185
Глукоза (<i>mmol/L</i>)	6,93±	2,80	(5,70)	6,18±	2,22	(5,60)	0,3300
Триглицериди (<i>mmol/L</i>)	1,73±	0,95	(1,40)	1,95±	1,13	(1,70)	0,2029
Холестерол (<i>mmol/L</i>)	4,28±	1,08	(3,90)	4,45±	1,00	(4,30)	0,2106
Алкална фосфатаза (<i>У/И</i>)	65,17±	19,43	(65,00)	81,69±	37,92	(73,00)	*0,0188
<i>Fe</i> (<i>umol/L</i>)	10,60±	4,64	(10,45)	11,36±	5,57	(10,40)	0,7657
Паратхормон	185,91±	208,89	(110,90)	221,49±	450,21	(118,85)	0,6947

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медијана)

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (*Man-Whitney U* тест, Студентов *t*-тест независних узорака)

Не постоји статистички значајна разлика у вредности биохемијских резултата без обзира, да ли на булбарној коњунктиви постоје булбарни калцификати или их нема (табела 50).

Табела 50. Вредности биохемијских параметара у односу на налаз булбарних калцификата на предњој површини ока пацијената на редовном програму хемодијализе

Параметар	Без булбарног калцификата			Са булбарним калцификатом			p
	X ± SD	(Med)		X ± SD	(Med)		
Уреа после ХД (mmol/L)	7,83±	2,81	(7,40)	8,89±	3,75	(7,90)	0,2303
Креатинин (nmol/L)	833,14±	197,34	(809,00)	851,43±	161,27	(873,00)	0,3129
Мокраћна киселина (nmol/L)	366,33±	90,76	(360,00)	353,93±	69,11	(356,00)	0,7605
Na (mmol/L)	138,45±	19,24	(137,00)	137,20±	2,66	(137,00)	0,2382
K (mmol/L)	5,12±	0,91	(4,95)	5,16±	0,75	(5,00)	0,4632
Ca јон (mmol/L)	2,29±	0,21	(2,20)	2,28±	0,23	(2,30)	0,4470
P неоргански	2,62±	9,52	(1,49)	1,52±	0,52	(1,47)	0,7195
Mg (mmol/L)	1,32±	0,19	(1,34)	1,34±	0,15	(1,36)	0,6267
Хлориди (mmol/L)	103,65±	4,08	(104,00)	103,85±	2,91	(104,00)	0,7003
HCO ₃ (mmol/L)	20,13±	4,11	(20,00)	20,50±	4,02	(21,00)	0,6440
Er	3,33±	0,54	(3,40)	3,46±	0,52	(3,36)	0,7414
Hb	10,00±	1,59	(10,35)	10,92±	3,29	(10,60)	0,1496
Le	6,72±	1,93	(6,45)	6,72±	2,58	(6,20)	0,4985
Tr	212,27±	71,67	(198,50)	198,70±	63,21	(197,00)	0,4702
Протеини укупни	66,63±	9,51	(67,25)	69,71±	7,25	(67,00)	0,7125
Глукоза (mmol/L)	6,32±	1,97	(5,65)	6,34±	2,70	(5,50)	0,3966
Триглицериди (mmol/L)	1,83±	1,07	(1,60)	1,84±	1,02	(1,60)	0,6806
Холестерол (mmol/L)	4,39±	1,01	(4,20)	4,23±	1,03	(4,20)	0,5550
Алкална фосфатаза (У/И)	74,78±	30,40	(71,00)	80,32±	38,66	(66,00)	0,9590
Fe (umol/L)	10,90±	5,46	(10,40)	11,05±	5,04	(9,50)	1,0000
Паратхормон	232,50±	451,57	(118,40)	145,00±	161,93	(107,00)	0,2880

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медијана)

* – p<0,05, ** – p<0,01 (Man-Whitney U тест, Студентов т-тест независних узорака)

Код испитиваних пацијената на хроничном програму хемодијализе, који на предњем сегменту ока имају удружене – булбарне и лимбалне калцификате, утврђен је статистички значај утицај повишених вредности: *Mg* ($p < 0,001$) и холестерола ($p < 0,01$) и нижих вредности уреје након хемодијализе ($p < 0,05$) (табела 51).

Табела 51. Вредности биохемијских резултата у односу на налаз удружених булбарних и лимбалних калцификата, код пацијената на редовном програму хемодијализе

Параметар	Без булбарног и лимбалног калцификата		Са булбарним и лимбалним калцификатом		<i>p</i>
	<i>X</i> ± <i>SD</i>	(<i>Med</i>)	<i>X</i> ± <i>SD</i>	(<i>Med</i>)	
Уреа после ХД (<i>mmol/L</i>)	8,61±	3,24	(7,75)	7,11± 2,83 (7,20)	*0,0223
Креатинин (<i>nmol/L</i>)	821,24±	183,31	(815,00)	885,97± 185,39 (847,00)	0,1048
Мокраћна киселина (<i>nmol/L</i>)	356,63±	72,91	(357,50)	376,21± 107,31 (363,00)	0,7351
<i>Na</i> (<i>mmol/L</i>)	136,55±	3,08	(137,00)	141,85± 29,24 (137,00)	0,7395
<i>K</i> (<i>mmol/L</i>)	5,09±	0,74	(5,00)	5,25± 1,11 (5,20)	0,7573
<i>Ca</i> јон (<i>mmol/L</i>)	2,28±	0,22	(2,30)	2,29± 0,20 (2,20)	0,9616
<i>P</i> неоргански	1,54±	0,48	(1,48)	4,05± 14,54 (1,51)	0,6431
<i>Mg</i> (<i>mmol/L</i>)	1,30±	0,17	(1,32)	1,41± 0,18 (1,43)	***0,0007
Хлориди (<i>mmol/L</i>)	103,92±	3,78	(104,00)	103,21± 3,52 (103,00)	0,2317
<i>HCO₃</i> (<i>mmol/L</i>)	20,35±	4,36	(20,00)	20,02± 3,22 (20,00)	0,9808
<i>Er</i>	3,37±	0,46	(3,36)	3,38± 0,69 (3,43)	0,1657
<i>Hb</i>	10,40±	2,47	(10,35)	10,11± 2,01 (10,60)	0,6012
<i>Le</i>	6,86±	2,23	(6,50)	6,34± 1,95 (6,00)	0,2445
<i>Tr</i>	207,00±	68,47	(198,00)	209,39± 71,21 (190,00)	0,8338
Протеини укупни	69,41±	6,41	(67,25)	63,36± 12,41 (67,00)	0,4818
Глукоза (<i>mmol/L</i>)	6,49±	2,50	(5,50)	5,89± 1,26 (5,80)	0,9361
Триглицериди (<i>mmol/L</i>)	1,71±	0,92	(1,50)	2,16± 1,29 (1,80)	0,0548
Холестерол(<i>mmol/L</i>)	4,16±	1,01	(3,95)	4,79± 0,89 (4,80)	**0,0014
Алкална фосфатаза (У/И)	75,38±	32,79	(66,00)	80,28± 35,50 (74,00)	0,2236
<i>Fe</i> (<i>umol/L</i>)	10,41±	4,86	(9,10)	12,43± 6,18 (11,00)	0,0995
Паратхормон	164,12±	187,55	(108,95)	304,16± 655,11 (139,30)	0,2894

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медијана)

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (*Man-Whitney U* тест, Студентов т-тест независних узорака)

У групи пацијената на редовном програму хемодијализе, код којих постоје присутни тарзални калцификати, утврђена је статистички значајно повишена вредност алкалне фосфатазе ($p < 0,05$) – табела 52.

Табела 52. Вредности биохемијских параметара у односу на налаз тарзалних калцификата код пацијената на редовном програму хемодијализе

Параметар	Без калцификата на тарсусу			Са калцификатом на тарсусу			p
	X ± SD	(Med)		X ± SD	(Med)		
Уреа после ХД (mmol/L)	8,29±	3,17	(7,60)	7,56±	3,34	(6,10)	0,0958
Креатинин (nmol/L)	835,35±	187,93	(817,00)	866,73±	170,38	(848,00)	0,4746
Мокраћна киселина (nmol/L)	361,76±	84,37	(359,00)	364,13±	82,91	(361,00)	0,9649
Na (mmol/L)	138,28±	16,65	(137,00)	136,20±	3,90	(136,00)	0,4821
K (mmol/L)	5,10±	0,71	(5,00)	5,34±	1,55	(4,70)	0,8695
Ca јон (mmol/L)	2,30±	0,21	(2,30)	2,21±	0,18	(2,20)	0,0765
P неоргански	2,38±	8,27	(1,50)	1,38±	0,45	(1,33)	0,0810
Mg (mmol/L)	1,33±	0,18	(1,35)	1,36±	0,16	(1,36)	0,5048
Хлориди (mmol/L)	103,94±	3,75	(104,00)	102,20±	3,10	(102,00)	0,0603
HCO ₃ (mmol/L)	20,09±	4,08	(20,00)	21,43±	3,90	(22,00)	0,1468
Er-еритроцити	3,37±	0,55	(3,40)	3,38±	0,46	(3,42)	0,8696
Hb-хемоглобин	10,14±	1,53	(10,35)	11,60±	5,20	(11,00)	0,2586
Le-леукоцити	6,77±	2,21	(6,50)	6,37±	1,87	(6,00)	0,4373
Tr-тромбоцити	211,16±	70,20	(200,00)	183,73±	55,82	(170,00)	0,1287
Протеини укупни	67,64±	9,04	(67,25)				
Глукоза (mmol/L)	6,34±	2,25	(5,65)	6,24±	2,23	(5,50)	0,7095
Триглицериди (mmol/L)	1,90±	1,09	(1,60)	1,39±	0,52	(1,20)	0,0600
Холестерол (mmol/L)	4,39±	1,03	(4,30)	3,93±	0,82	(3,80)	0,1118
Алкална фосфатаза (U/l)	72,91±	28,29	(67,00)	104,71±	52,50	(89,50)	*0,0176
Fe (umol/L)	10,76±	5,08	(10,10)	12,22±	6,59	(12,70)	0,4766
Паратхормон	165,24±	173,10	(110,90)	455,19±	948,47	(125,80)	0,2936

Подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација (медијана)

* $-p < 0,05$, (Man-Whitney U тест, Студентов т-тест независних узорака)

Пацијенти на хемодијализи који на предњем сегменту имају присутне изоловане булбарне или удружене булбарне и лимбалне калцификате, имају статистички значајно чешћи патолошки, односно позитиван налаз *Shirmer* теста ($p < 0,05$), у односу на пацијенте без налаза калцификата на предњој очној површини (табела 53).

Такође, код пацијената на хроничном програму хемодијализе, без обзира на тип калцификата, статистички је значајно чешћи налаз патолошког, позитивног *Shirmer*-теста у односу на налаз код пацијената који немају калцификате на предњем сегменту ока ($p < 0,001$).

Табела 53. Резултати *Shirmer*-теста у односу на присутне калцификате на предњој површини ока пацијената на редовном програму хемодијализе

		<i>Shirmer</i>				Укупно	<i>p</i>
		Негативан налаз		Патолошки налаз			
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Булбарни калцификати	Не	42	53,85%	36	46,15%	78	*0,0219
	Да	13	31,71%	28	68,29%		
Удружени (булбарни и лимбални) калцификати	Не	46	53,49%	40	46,51%	86	*0,0106
	Да	9	27,27%	24	72,73%		
Гарзални калцификати	Не	51	49,04%	53	50,96%	104	0,1057
	Да	4	26,67%	11	73,33%		
Са присутним калцификатима	Не	33	70,21%	14	29,79%	47	***0,0000
	Да	25	31,65%	54	68,35%		

n – број испитаника; * $p < 0,05$, *** $p < 0,0-1$ (Mantel-Haenszel тест)

Патолошки налаз *TBT*-теста је статистички значајно чешћи код присутних изолованих или удружених калцификата на предњој површини ока пацијената на хроничном програму хемодијализе (табела 54).

Патолошки налаз *TBT*-теста статистички је значајно чешћи код оних пацијената на хроничном програму хемодијализе, на чијем предњем очном сегменту постоје присутни калцификати у односу на оне који немају калцификате ($p < 0,01$).

Табела 54. Резултати *TBT*-теста у односу на присутне калцификате на предњој површини ока пацијената на редовном програму хемодијализе

		<i>TBT</i> -тест				Укупно	<i>p</i>
		Негативан налаз		Патолошки налаз			
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Булбарни калцификати	Не	50	64,10%	28	35,90%	78	0,3941
	Да	23	56,10%	18	43,90%	41	
Удружени (булбарни и лимбални) калцификати	Не	60	69,77%	26	30,23%	86	0,1009
	Да	13	52,00%	12	48,00%	25	
Тарзални калцификати	Не	64	61,54%	40	38,46%	104	0,9093
	Да	9	60,00%	6	40,00%	15	
Са присутним калцификатима	Не	37	78,72%	10	21,28%	47	**0,0018
	Да	40	50,63%	39	49,37%	79	

n – број испитаника; ** $p < 0,01$ (Mantel-Haenszel тест)

Клинички манифестан налаз „*Red eye Syndrome*“ је статистички значајно чешћи код пацијената на хемодијализи који имају присутан налаз изолованих или удружених калцификата на предњој површини ока ($p<0,05$) (табела 55).

Пацијенти на редовном програму хемодијализе који на предњем сегменту ока имају калцификате, без обзира на тип калцификата, имаће статистички значајно чешћу клиничку манифестацију „*Red eye Syndrome*“ у односу на оне пацијенте код којих калцификата нема ($p<0,001$).

Табела 55. Резултати „*Red eye Syndrome*“ у односу на присуство калцификата на предњој површини ока пацијената на хроничном програму хемодијализе

		„ <i>Red eye Syndrome</i> “				Укупно	<i>p</i>
		Постоји налаз		Недостаје налаз			
Булбарни калцификати	Не	53	67,95%	25	32,05%	78	*0,0413
	Да	20	48,78%	21	51,22%		
Удружени (булбарни и лимбални) калцификати	Не	58	67,44%	28	32,56%	86	*0,0281
	Да	15	45,45%	18	54,55%		
Тарзални калцификати	Не	65	62,50%	39	37,50%	104	0,4973
	Да	8	53,33%	7	46,67%		
Са присутним калцификатима	Не	39	82,98%	8	17,02%	47	***0,0002
	Да	39	49,37%	40	50,63%		

n – број испитаника; * – $p<0,05$, *** – $p<0,001$ (Mantel-Haenszel тест)

6. ДИСКУСИЈА

Овом проспективном студијом обухваћено је 149 испитаника који су подељени у две групе, студијску групу чинили су пацијенти са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом на редовном програму хемодијализе и контролну групу у којој су били испитаници који нису имали бубрежну болест.

Сви испитаници су офталмолошки обрађени, узет им је материјал са предње површине ока, односно булбарне коњунктиве за импресиону цитологију а резултати рада су дескриптивно и статистички представљени.

Импресиона цитологија узетог импринта обухватала је следећих десет параметара: однос кохезивности епителних ћелија, степен кератозе, учесталост једарних промена, тип једарних промена, густину пехарастих ћелија, степен сквамозне метаплазије, морфологију пехарастих ћелија, количину и морфологију мукуса и присуство ћелија запаљења.

Резултати добијене цитолошке анализе параметара са коњунктивалног отиска, изказани су као score импресионе цитологије (*IC* скор) и статистички су обрађени. Промене су градиране према *Nelson*¹⁵⁸ – класификацији, од 0 (нормална коњунктива са пехарастим ћелијама) до 3 (дегенерисане епителне ћелије готово без и једне пехарасте).

Урађени су сви биохемијски параметри и њихов налаз је укрштан и анализиран са добијеним налазом импресионе цитологије.

Да би утврдили које независне варијабле могу утицати појединачно или удружено на појаву патолошких вредности параметара импресионе анализе код пацијената студијске групе, односно на вредности које одступају од нормалних, спроведен је *поступак униваријантне и мултиваријантне логистичке регресионе анализе у којој су као независне варијабле уврштени*: трајање хемодијализе, старост, коморбидни дијабетес, биохемијски параметри и основне бубрежне болести које су довеле до терминалне бубрежне инсуфицијенције.

Социо-епидемиолошки подаци испитаника у студији

Истраживање је обухватило 149 испитаника. У студијској групи било је 126 пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом на редовном програму хемодијализе а у контролној групи 23 испитаника.

Од тога је у студијској групи било 74 испитаника мушког пола и 52 женског пола, а у контролној групи 10 испитаника мушког пола и 13 женског пола.

Податак да је међу испитаницима било више мушкараца него жена, у складу је са подацима из извештаја који је објављен 2017. у *Annual Data Report (ARD)* односно Националној бази података у САД за оболеле од хроничне бубрежне инсуфицијенције где је однос оболелих мушкараца у односу на жене 58% : 42%.

Инциденца оболевања од терминалне болести бубрега већа је и у скоро свим земљама код мушкараца у односу на жене. У Француској је тај однос приближно 1,8 до 2 пута већи, у Белгији, Нордијским земљама и Шпанији такође. У Јапану, чак 69% оболелих припадају мушком полу¹⁵⁰.

Просечна старост испитиваних пацијената на програму хемодијализе била је $64,39 \pm 11,83$; (64,00). Највише пацијената мушког пола, 33,78% од укупног броја, имало је између 71 и 80 година старости. Најстарији пацијент имао је 86 године, а најмлађи 28 година. Највише жена, 46,15% од укупног броја, биле су у добној групи од 61 до 70 година. Најстарија пацијенткиња имала је 88 година а најмлађа 44 године.

Просечна старост у контролној групи била је $57,43 \pm 17,83$ (61,00).

Добијени подаци који су се односили на полну структуру и старосну доб испитиваних пацијената на хемодијализи у складу су са подацима из литературе.

У САД највећи број пацијената на хемодијализи су старији од 65 година (према подацима *ARD* из 2017), у Јужној Америци просечна старост је нешто мања, односно 50,5 година. Подаци из велике епидемиолошке студије која је у држави Оман рађена у периоду од тридесет година (1983–2013) и обухватала 4066 пацијената са ESRD од којих се 1266 лечило хроничном хемодијализом, показују да је просечна старост болесника била 50,1 год и да је у студији било више мушкараца (52%) него жена¹⁵⁰.

Старосна доб пацијената на хемодијализи има тенденцију раста у свим земљама развијеног света. Разлози су у дужем преживљавању пацијената на хемодијализи, технички савршенијој опреми за хемодијализу и продужењу просечног људског века.

Просечно трајање хемодијализе у групи испитиваних пацијената било је $60,48 \pm 68,37$ (37,00). Висока вредност стандардне девијације указује на велика одступања појединачних вредности трајања хемодијализе од средње вредности, те је исправније узимати медијану као меру централне тенденције овог параметра.

На основу трајања хемодијализе, испитивани пацијенти су подељени у групе. Највише пацијената, 36,51% од укупног броја, лечени су хемодијализом од једне до пет година; а трећина од њих краће од 1 године. Међути, скоро 20% било је на дијализи дуже од 15 година. Најдужи "хемодијализни стаж" од 29,5 година, имала је пацијенткиња стара 50 година.

Озбиљна медицинска истраживања омогућила су адекватно познавање патофизиолошких механизма и превенцију компликација у сваком стадијуму бубрежне инсуфицијенције. Захваљујући разумевању индивидуалних потреба и адекватном приступу сваком бубрежном болеснику, па и оном са терминалним стадијумом бубрежне инсуфицијенције, одабиром врсте и учесталости примене хемодијализе, дужине њеног трајања, састава дијализата, врсте односно типа мембране и других потреба, данас се и пацијентима са најозбиљнијим поремећајем функције рада бубрега, теоретски може омогућити неограничено преживљавање и значајно квалитетнији живот.

Према подацима из литературе, предвиђени животни век пацијената на хемодијализи је 2,7 до 6,4% краћи него у општој популацији (ARD 1999).

Веома дуг хемодијализни стаж од 29,5 године у испитиваној групи пацијената говори у прилог чињеници да регуларна и квалитетна хемодијализа може омогућити, не само теоретско преживљавање, већ и дуг и квалитетан живот пацијената. Кад се при том анализирају и подаци да чак и веома времешни пацијенти, чак и они у осмој и деветој деценији живота обухваћени овом студијом, упркос веома комплексној бубрежној болести и бројних, других комор-

бидних стања, захваљујући регуларној хемодијализи могу живети, постајемо свесни правог и непроцењивог значаја хемодијализе.

Табела 5 и 6 приказују заступљеност лоших животних навика, пушења и прекомерне конзумације алкохола међу испитаницима. Иако је међу пацијентима на хемодијализи било више непушача у односу на пушаче или бивше пушаче, податак да 67,46% од укупног броја и даље упражњава ову лошу навику, поражавајући је. Подаци који се односе на конзумацију алкохола показују да 93,65% од укупног броја пацијената, не конзумира алкохол.

Добијени резултати који се односе на морбидитет у испитиваној групи пацијената показују да је хипертензивна, билатерална нефроангиосклероза била најчешћи узрок терминалне бубрежне инсуфицијенције и да је дијагностикована код 73 пацијента, односно 57,94% од укупног броја. Друга по етиолошкој учесталости дијабетична нефропатија нотирана је код 34 пацијената (26,98% од укупног броја), затим гломерулонефритис код 15 пацијената (11,90%), уринарне болести са компликацијама код 12 пацијената (9,52%), полицистична болест бубрега код 10 пацијената (7,94%) и остале нефропатије где (спадају васкулитиси, оксалурије и др) код 9 пацијената (9,52%).

Дакле, више од 70% оболелих имали су дијабетес или неадекватно лечену хипертензију која је довела до терминалне болести бубрега.

Сви подаци из литературе говоре у прилог чињеници да су хипертензија и дијабетес узрок више од 50% терминалне инсуфицијенције¹². Ово је једноставно разумети кад се зна да су то доминантне болести савременог света, нарочито у развијеним друштвима. По подацима ARD проценат дијабетичке нефропатије се повећава чак до 40%.

Број пацијената са дијабетесом стално расте у свету. Према подацима *International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas*, у 2000 години било је 171 милион оболелих од дијабетеса а очекије се да ће тај број порастати чак на 366 милиона 2030 год у свету. Слични, застрашујући подаци односе се и на хипертензију, чија је преваленца у 2008 години била 40%. Неконтролисан раст броја хипертензивних пацијената од 600 милиона у свету, колико их је било 1980, нарастао близу једне милијарде 2008 године¹⁵⁰.

Подаци из литературе говоре да се бубрежна болест развије код 20% инсулин независних и код 30% инсулин зависних пацијената, а да се у 90% пацијената који си зависни од инсулина и код 60% инсулин независних дијабетичара развије дијабетична ретинопатија⁷¹.

У карти морбидитета испитиваних пацијената, гломерулонефритис заузима треће место са врло сличном процентуалном заступљеношћу у односу на податак *ARD* о 16% заступљености у односу на остале основне дијагнозе). Полицистична, конгенитална болест бубрега јавља се као последица генетске малформације и присуства два специфична гена.

Највећи број пацијената из студијске групе 100, болује од једне основне бубрежне болести, што чини 79,37% од укупног броја. Дијагностиковане две бубрежне болести има 25 пацијената, односно 19,84%, а три бубрежне болести дијагностиковане су код 1 пацијента, што представља 0,79% од укупног броја.

Пацијенти обухваћени овом студијом дијализирали су се бикарбонатним типом хемодијализе, 3 пута недељно по 4 сата. На основу података добијених из медицинске документације о вредностима *нормализованог терапијског односа* Kt/V за сваког испитиваног пацијента понаособ и полазећи од чињенице да се добрим ефектом хемодијализе сматрају вредности односа $Kt/V > 1,2$ добијени су резултати из којих се види је да је 71,54% испитиваних имало добар ефекат хемодијализе.

Ефикасне појединачне хемодијализе, за пацијенте који се дијализирају три пута недељно су оне којима се остварује Kt/V од 1,2 до прописаног Kt/V од 1,3.

Одређивање односа Kt/V засновано је на мерењу вредности урее пре и после хемодијализе зато што је приоритетни циљ сваке примењене дозе хемодијализе елиминација нагомиланих штетних продуката са токсичним дејством, пре свега урее и одржавању одговарајућег баланса воде и електролита у телу хемодијализираних пацијената.

У прегледу литературе ове студије, у делу који се односи на ефекат хемодијализе, предочени су стави из литературе о значају мерења ефикасности примењених хемодијализа и методама које се користе у ту сврху. Посебно је

истакнут значај односа Kt/V јер он данас представља методу избора за процену квалитета односно ефекта примењене хемодијализе.

Мерење телесне масе за сваког пацијента пре и после хемодијализе користи за рутинску процену ефекта хемодијализе. „Сувом телесном тежином“ Leypoldt и сарадници сматрали су телесну тежину након хемодијализе, испод које би пацијент развио симптоме хипотензије или мишићне грчеве, у одсуству едема. Међутим, америчка експертска група „Национална бубрежна фондација - иницијатива за квалитетан исход хемодијализе“ (*NKF-K/DOQI*), тврди још увек не постоји поуздан метод у процењивању тзв. „суве“ телесне тежине дијализних пацијената^{36,37}.

Приказ вредности телесне масе пре и након завршетка хемодијализе и њихова разлика представљени су на табели 10. Статистички резултати показују високо значајно смањење измерене телесне масе након искључења са хемодијализе, у односу на вредности телесне масе на укључењу.

Поред елиминације штетних продуката метаболизма, други приоритетан задатак сваке хемодијализе је одржавање баланса воде и електролита и одржавање адекватног крвног притиска. Зато се на почетку третмана и на искључењу са хемодијализе сваком пацијенту мери крвни притисак и пореде вредности са циљем да артеријска тензија буде у границама „нормале“након хемодијализе. У поглављу преглед литературе ове студије, у делу о значају вредности крвног притиска на здравствени статус хемодијализног пацијента, изнешени су подаци из литературе о ефекту артеријске хипертензије или хипотензије која може постојати током хемодијализе.

Забележене вредности систолног и дијастолног притиска мереног пре и после хемодијализе испитиваних пацијената представљени су на табели 11 и графикону 4. Статистичка обрада тих вредности показала је статистички високо сигнификантно смањење висине артеријског притиска након хемодијализе, што се и очекује, јер након хемодијализе треба очекивати „нормализацију притиска“.

Вредности биохемијских параметара код испитиваних пацијената на хемодијализи

У циљу анализирања корелације биохемијских параметара и налаза на оку код испитиваних пацијената на хемодијализи, коришћени су лабораторијски налази добијени из медицинске документације клиничких регистара за сваког испитиваног пацијента.

Табела 12 показује да највећи проценат већине биохемијских параметара након хемодијализе има вредности које су у оквиру референтних. Позитивна одступања вредности за хемоглобин и еритроците показатељи су адекватног лечења, обзиром на веома изражену анемију која карактерише клиничку слику пацијената са хроничном бубрежном болешћу и приоритетног задатка примењене терапијске процедуре да се то стање поправи.

На крају хемодијализног третмана, забележен је пораст вредности хемоглобина код 98,41% , броја еритроцита код 95,24% и гвожђа код 54,47%, пацијената.

Табела 13 и графикон 5 показују вредности уреје након хемодијализе у односу на референтне вредности. Анализом података за вредности уреје на почетку хемодијализе и на искључењу постигнуто је статистички сигнификантно високо смањење уреје.

Добијени резултати показују да је постигнута вредност за уреју након хемодијализе, код највећег броја пацијената (58,73% од укупног броја) у границама референтних вредности.

Након хемодијализе код 37,30% дијализираних те вредности за уреју су остале и даље повишене. а код 3,97% од укупног броја пацијената након хемодијализе вредности за уреју биле су ниже у односу на референтне (графикон 4).

Налаз на оку

У испитиваној групи пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом на редовном програму хемодијализе 99,206% од укупног броја, имало је промене на предњем или задњем сегменту ока.

Само један пацијент, односно 0,794% од укупног броја, није имао офталмолошки налаз. Био је то мушкарац стар 31 годину, на програму хемодијализе 11 месеци.

Рефракционе аномалије на оку испитаника

Рефракционе аномалије: хиперметропија, миопија и астигматизам евидентирани су код 76 пацијената, односно у 60,32% од укупног броја испитиваних пацијената. Налаз хиперметропије је дијагностикован код 48 пацијената (38,10%), астигматизам код 16 пацијената, односно 12,70% и миопија код 12 пацијената (9,52%).

У контролној групи, рефракционе аномалије имало је 7 пацијената, четворо је било далековидо (17,38%), а троје кратковидо (13,04%). Астигматизам није дијагностикован код испитаника из контролне групе.

Хиперметропија је била најзаступљенија дијагноза у студијској групи, што је у складу са подацима из литературе који се односе на заступљеност рефракционих аномалија код пацијената на хемодијализи.

Хиперметропија је у општој популацији заступљена са 10 до 20%, дакле процентуално мање него што показују подаци за испитиване пацијенте на хемодијализи¹⁵¹.

Промене на сочиву испитаника

Промене на сочиву код испитаника у студијској и контролној групи представљене су на табели 18. Промене на сочиву имало је 66 пацијената, односно 51,16 % од укупног броја испитиваних пацијената. У контролној групи, промена на сочиву евидентирана је код 9 испитаника (39,13% од укупног броја).

У обе испитиване групе дијагностикована је катаракта, у студијској групи 56 катаракти (44,44%), у контролној 8 (34,78%) и псеудофакија, у студијској групи 9 (7,14%), а у контролној групи 1 (4,35%). У студијској групи била је дијагностикована и 1 унилатерална афакија.

Није било статистички значајне разлике у заступљености катаракте и псеудофакије међу испитиваним групама.

Подаци из литературе говоре да се са апсолутном сигурношћу не може тврдити да ли су катаракте чешће код пацијената на хемодијализи. Сумњу изазива чињеница да су понекад катаракте дијагностиковане и код веома младих пацијената^{114,115}. У испитиваној студијској групи није било таквих налаза. Међутим, сигурно је да постоје фактори ризика за појаву катаракте, пре свега дијабетес као основна болест или коморбидно стање, метаболички и хормонални поремећаји и терапија кортикостероидима. Дужина хемодијализног лечења преко четири године значајно повећава ризик за настанак катаракте.

Налаз сувог ока код испитаника обе групе -

Резултати клиничких тестова за суво око

Клиничким тестовима за лакрималну секрецију и квалитет сузног филма (*Shirmer* тест и *TBT* тест) код испитаника обе групе анализиран је сузни филм, његова количина и квалитет.

Утврђено је да пацијенти на хроничној хемодијализи имају чешће присутан налаз сувог ока у односу на контролну групу.

Заступљеност налаза Shirmer- теста код испитаника обе групе

Смањена лакримална секреција мерена позитивним налазом *Shirmer* теста била је дијагностикована код 52,78% пацијената на хроничној хемодијализи, а код испитаника у контролној код 36,36%. Међутим, није било статистички значајне разлике у заступљености патолошког налаза за *Shirmer* тест међу испитиваним групама.

Заступљеност налаза – Tear break up time (TBT) - теста код пацијената на хемодијализи

Испитивањем квалитета сузног филма, *TBT* - тестом, евидентиран је патолошки налаз код 49 пацијената (38,89% од укупног броја хемодијализних пацијената).

*Заступљеност клиничког налаза – „Red Eye Syndrome“
у испитиваним групама*

Клинички налаз „Red Eye Sy“ који карактерише црвенило булбарне коњунктиве био је чешће дијагностикован налаз код хемодијализираних пацијената у односу на контролну групу. Евидентиран је код 38,10% испитиваних пацијената на хроничној хемодијализи а у контролној групи код 19,05% испитаника. Постоји статистички значајна разлика у учесталости налаза код пацијената на хемодијализи у односу на контролну групу.

Поређење резултата тестова за суво око: *Shirmer*- и *TBT* –тест, показује статистички већу учесталост патолошких налаза оба теста у групи пацијената на хемодијализи у односу на испитанике контролне групе. Међу пацијентима на хемодијализи, патолошки налаз ових тестова је статистички чешћи у односу на нормалан налаз. Статистички најзаступљенији је позитиван налаз *Shirmer*-теста.

Поређење патолошких налаза *Shirmer*-теста и *TBT*-теста и дијагностикованог „Red eye Syndrome“ на очима пацијената на хемодијализи показује статистички значајно чешћи налаз позитивног *Shirmer*-теста у односу *TBT*-тест ($p<0,1$) и дијагностикован клинички налаз „Red eye Syndrome“ ($p<0,01$).

Налаз калцификата на предњој површини ока код испитаника обе групе

На предњој површини ока испитиваних пацијената на хемодијализи дијагностиковани су калцификати. Било је укупно 89 пацијената са овим налазом. Локално, само на булбарној коњунктиви, калцификати су откривени код 41 пацијента а на тарзусу код 15 пацијената. Удружени калцификати, на булбарној коњунктиви и на рожњачи уз лимб, дијагностиковани су код 33 пацијента. Највећа је била заступљеност калцификата на булбарној вежњачи хемодијализираних пацијената, статистички већа у односу на присутне удружене калцификате ($p<0,01$) и калцификате на тарзусу ($p<0,001$) код испитиваних пацијената на хемодијализи.

Офталмолошким прегледом испитаника из контролне групе није детектован налаз булбарних ни корнео-коњунктивалних калцификата. Постојао је налаз само тарзалних калцификата код 2 пацијента.

Дакле, налаз булбарних и удружених калцификата код пацијената на хемодијализи статистички је значајно већи у односу на контролну групу ($p < 0,001$ за булбарне, односно $p < 0,01$ за удружене).

Однос вредности биохемијских параметара и присутних калцификата на предњој површини ока

Табела 49. показује вредности свих биохемијских параметара у односу на присутне калцификате на предњој површини ока пацијената на хемодијализи. Утврђено је да на све типове калцификата (изоловане: булбарне или тарзалне, односно удружене: булбо-лимбалне) статистички значајно утичу: повишене вредности биохемијских параметара за: креатинин, алкалну фосфатазу ($p < 0,05$) и *Mg* ($p < 0,01$) и смањен број леукоцита *Le* ($p < 0,05$).

Не постоји статистички значајна разлика у вредности испитиваних биохемијских параметара код хемодијализних пацијената који на предњој површини имају присутне булбарне калцификате у односу на пацијенте који немају овај тип калцификата на оку (табела 50).

Код испитиваних пацијената на хроничном програму хемодијализе, који на предњем сегменту ока имају удружене, булбарне и лимбалне калцификате, утврђен је статистички значај утицаја повишених вредности: *Mg* ($p < 0,001$) и *холестерола* ($p < 0,01$) и нижих вредности урее, након хемодијализе ($p < 0,05$) (табела 51).

У групи пацијената на редовном програму хемодијализе, код којих постоје присутни тарзални калцификати, утврђена је статистички значајно повишена вредност *алкалне фосфатазе* ($p < 0,05$) (табела 52).

Однос сувог ока и присутних калцификата на предњој површини ока пацијената на хроничном програму хемодијализе

Испитивањем односа сувог ока и присутних, изолованих (булбарних) или удружених (булбарно- лимбалних калцификата утврђено је да пацијенти на хемодијализи који на предњем сегменту имају присутне калцификате (без обзира на тип), имају статистички значајно чешћи патолошки, налаз *Shirmer* теста ($p < 0,05$), у односу на пацијенте без налаза калцификата на предњој очној површини (табела

53). Такође, код пацијената на хроничном програму хемодијализе, без обзира на тип калцификата, статистички је значајно чешћи налаз патолошког, позитивног *Shirmer*-теста у односу на налаз дијализираних пацијената без калцификата на предњем сегменту ока ($p < 0,001$).

Патолошки налаз *TBT*-теста је статистички значајно чешћи код присутних изолованих или удружених калцификата на предњој површини ока пацијената на хроничном програму (табела 54).

Патолошки налаз *TBT*-теста статистички је значајно чешћи код оних пацијената на хроничном програму хемодијализе, на чијем предњем очном сегменту постоје калцификати у односу на оне који немају калцификате. ($p < 0,01$).

Клинички манифестан налаз „*Red Eye Syndrome*“ је статистички значајно чешћи код пацијената на хемодијализи који имају присутан налаз изолованих или удружених калцификата на предњој површини ока ($p < 0,05$) (табела 55).

Без обзира на тип калцификата, пацијенти на хроничном програму хемодијализе имају статистички значајно чешћу клиничку манифестацију „*Red eye Syndrome*“ у односу на оне без присутних калцификата ($p < 0,001$).

У презентованим резултатима ове студије који се односе на дијагностиковане налазе сувог ока (позитиван *Shirmer* и *TBT* тест), калцификате на предњој површини ока и „*Red Eye Syndrome*“ испитиване групе хемодијализираних пацијената и испитаника из контролне групе, у складу су са подацима из литературе других аутора који су се бавили овом проблематиком.

У свим радовима који су се бавили утицајем терминалне бубрежне болести и хемодијализе на око, евидентиране су сличне промене на предњој површини ока. У очном налазу презентованих пацијената указивали су на: присуство сувог ока (позитиван *Shirmer* и *TBT* тест), налаз калцификата на булбарној коњунктиви, синдром очног црвенила и цитоморфолошке промене у булбарном епителу и на рожњачи. ^(152 – 162).

У објављеном раду аутора *Portera* и *Crombiea* који је анализирао 38 пацијената на хемодијализи, дијагностиковани су калцификати на предњој очној површини. Највише је било изолованих булбарних калцификата 84,5% а 15,5% су били

удружени коњунктивално-корнеални. Суво око било је дијагностиковано код 4 пацијента са веома оскудном лакримацијом и код њих је био присутан клинички налаз „синдром црвеног ока“. Очно „црвенило“ аутори су сматрали последицом сувог ока. Остали пацијенти, њих 17, имали су нормално лучење суза и црвенило ока је изостало. Студија је била проспективна, рађена у четворогодишњем периоду. Налаз калцификата са предње површине ока се мењао, од малобројних појединачних булбарних калцификата у моменту дијагностиковања до удружених, линерано распоређених уз лимб рожњаче (други и трећи степен тежине промена). У зависности од изгледа и локализације калцификата на предњој површини ока, аутори *Portera* и *Crombiea* су направили класификацију степена тежине калцификата, која се и данас користи¹⁵². Промена броја и изгледа калцификата на предњој површини ока показала је несумњив утицај дужине хемодијализе на интензитет патолошког налаза. У студији аутора *Aktas Z, Ozdek* обухваћено је 38 пацијената (75 очију) који су били на редовном програму хемодијализе. Офталмолошки су обрађени, рађени су тестови за суво око *Shirmer*, *TBT* тест и импресиона цитологија коњунктиве. Добијени резултати показали су најчешће налазе: коњунктивалне калцификације са црвеним оком (81,3%) и налаз сувог ока (62,7%) Импресиона цитологија је градирана као 0 код 57,3% очију и 2–3 код 40% очију, што показује позитивну корелацију са коњунктивалним калцификацијама. Није било корелације између тестова за суво око и налаза калцификата. Закључак аутора био је: суве очи и иритациони симптоми били су доминантан налаз на предњем сегменту ока код пацијената на хемодијализи¹⁵³.

Serdar Aktaş, Hacı Murat Sağdıç у свом раду из 2015. евидентирали су налаз сувог ока, односно позитиван *Shirmer* тест код 68% испитаних пацијената и *TBT* тест позитиван код 37,1% пацијената на хемодијализи. Пацијенти су имали булбарне и удружене калцификате. Код 7 пацијената евидентиран је налаз црвенила ока¹⁵⁴

Код 17 пацијената на хемодијализи који су имали синдром црвеног ока као удружен налаз дијагностиковане су дегенеративне промене вежњаче односно пингвекуле. Лабораторијски тестови ових пацијената показивали су нижи ниво калцијума у крви а нормалне или повишене вредности неорганског фосфора. Овакав налаз био је у складу са подацима из литературе.

Синдром црвеног ока“ у англосаксонској литератури познат као „*Red eye-Sy*“ први је довео у везу са бубрежном инсуфицијенцијом 1966. *Abrams*¹⁵⁵. Годину дана касније, *Berlyne u Shaw* описали су 15 уремичних пацијената са истим клиничким налазом „очног црвенила“. Аутори су описали вежњачу на следећи начин: црвена, иритирана са депозитима соли калцијум-фосфата у суперфицијелном слоју, на булбусу и у близини лимбуса рожњаче. Сви описани пацијенти имали су смањену или веома оскудну секрецију суза. У лабораторији су имали повишене серумске вредности фосфата и нормалне или чак, снижене вредности серумског калцијума.

Berlyne је описао још 13 пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, са истим односом серумског калцијума и фосфата и са калцификацијама на булбарној коњунктиви и црвеним и иритираним вежњачама, односно са присутним „*Red eye Sy*“ и налазом сувог ока. Ови аутори су присутан наддражај коњунктиве објашњавали присуством веома суперфицијално, односно субепителијално смештених депозита калцијума, које су еродирали површину ока и доводили до појаве црвенила вежњаче.

Аутори *Caldeira*¹⁵⁶ *Ehlers*¹⁵⁸ и *de Graafet* идентификовали су црвенило коњунктиве или по изгледу или по дијагнози као коњунктивалну инфламаторну реакцију која је у вези са присуством пинвекуле. *N Klaassen-Broekema* и *van Bijsterveld* су у свом раду, описан „*Red eye Sy*“ на испитиваних 57 уремичних пацијената који су имали присутне калцификације на предњем сегменту ока, објаснили црвенило ока на три начина: ерозијом рожњаче и површне булбарне коњунктиве присутним суперфицијалним калцификацијама, инфламаторном реакцијом узрокованом наддражајем пингвекуле и конгестијом еписклералних крвних судова и коњунктивитисом¹⁵⁷.

Импресиона цитологија

Методом импресионе цитологије анализиран је цитоморфолошки статус епитела булбарне коњунктиве пацијената на хроничном програму хемодијализе и испитаника из контролне групе. Анализирано је 10 параметара импресионе цитологије: кохезивност епителних ћелија, степен кератозе, учесталост једарних промена, тип једарних промена, густина пехарастих ћелија, степен сквамозне

метаплазије, морфологија пехарстих ћелија, количина и морфологија мукуса и присуство ћелија запаљења.

Цитоморфолошка анализа свих испитиваних параметара показала је да су код пацијената на хемодијализи постојале промене тежег степена, односно виши градус промене, у односу на налаз испитаника контролне групе.

Ово је податак који је у складу са резултатима бројних аутора који су у својим радовима анализирали импресионом цитологијом добијене резултате са предње површине ока код пацијената на хемодијализи.¹⁶⁰⁻¹⁶²

У анализи дескриптивних параметара импресионе цитологије, Mann-Whitey U тестом посебно су се издвојиле као статистички значајне промене тежег степена за испитиване параметре: епителна кохезивност, степен кератозе, густина пехарстих ћелија број инфламаторних ћелија ($p < 0,05$), степен сквамозне метаплазије ($p < 0,01$) и учесталост једарних промена ($p < 0,001$), код хемодијализних пацијената у односу на контролну групу.

Однос сувог ока и промена у епителу булбарне коњунктиве за испитиване параметре импресионе цитологије

Анализиран је утицај сувог ока на епител булбарне коњунктиве за испитиване параметре импресионе цитологије код пацијената на хемодијализи.

Резултати су показали да суво око (позитиван налаз *Shirmer*-теста) је статистички значајно чешће удружено са тежим степеном промена на епителним ћелијама булбарне коњунктиве. Статистички значајно чешћи је већи степен кератозе и број инфламаторних ћелија ($p < 0,05$),

Утврђено је да пацијенти на хроничној хемодијализи који имају смањену лакрималну секрецију (позитиван *Shirmer*-тест) показују статистички значајно чешће промене вишег градуса за испитиване параметре импресионе цитологије: степен кератозе¹⁵⁶ и број инфламаторних ћелија ($p < 0,05$), а статистички су још значајније промене у густини пехарстих ћелија и променама у количини и морфологији мукуса ($p < 0,001$).

Дакле, смањену секрецију суза код пацијената на хемодијализи прати налаз значајно смањене густине и броја пехарастих ћелија и повећања количине мукуса и промена у његовој морфологији мукуса, већег степена кератозе, већег броја инфламаторних ћелија.

Импесионом цитологијом анализиран је и утицај сувог ока односно поремећаја у квалитетау сузног филма дијагностикованог налазом *TBT*-теста на епител булбарне коњунктиве пацијената на хемодијализи.

Резултати импресионе цитологије су показали да пацијенти на хроничном програму хемодијализе који имају позитиван налаз *TBT* теста показују тежи степен, односно виши градус промене за испитиване параметре импресионе цитологије.

Друго, да је поремећај у квалитету сузног филма (позитиван *TBT*) удружен са цитоморфолошким променама у булбарној коњунктиви. Статистички су значајне промене испитиваних параметара: густина и морфологија пехарастих ћелија и количина мукуса ($p < 0,01$) и још већи степен статистички значајних промена у морфологији мукуса и броја инфламаторних ћелија ($p < 0,001$).

Пацијенти на хемодијализи који имају измењен квалитет сузног филма (позитиван *TBT* тест) имају промене на епителу коњунктиве, највише је измењена морфологија мукуса и број инфламаторних ћелија али постоје и промене у густини и морфологији пехарастих ћелија и у количини мукуса.

Пацијенти на хроничном програму хемодијализе који имају налаз сувог ока смањену секрецију суза и промену у квалитету сузног филма (позитиван *Shirmer i TBT* тест) имају цитоморфолошки измењен епител булбарне коњунктиве са мањим бројем пехарастих ћелија, већом количином мукуса, измењеном морфологијом мукуса и са већим бројем запаљенских ћелија.

Патолошка, повећана кератоза епителних ћелија постоји само као удружен налаз код смањене секреције суза (позитиван *Shirmer*-теста). Код промене у квалитету суза (позитиван налаз *TBT*) промењена је и морфологија пехарастих ћелија али нема кератозе епителних ћелија.

Дијагностикован клинички налаз „*Red eye Syndrome*“ који се јавља као последица сувог ока, хроничне иритације и инфламације, код пацијената на хроничној, регуларној хемодијализи, корелира са цитоморфолошким променама на булбарној коњунктиви, пре свега са већим бројем запаљенских ћелија, променама у количини и морфологији мукуса и степеном кератозе.

Чешћу и интензивнију клиничку слику „очног црвенила“ прате веће промене у епителу коњунктиве (изузетак је само тип једарних промена на који не утиче присутан налаз „синдрома црвеног ока“).

Генрално би се могло закључити да у стању сувог ока (дијагностикованог на основу позитивних налаза *Shirmer* теста, *TBT* – теста) и присутне клиничке манифестације хроничне иритације и запаљења „синдрома црвенила ока“ код пацијената на хроничној хемодијализи, увек постоје цитоморфолошке промене на епителу булбарне коњунктиве.

Бројни су радови аутора који су анализирали импресионом цитологијом добијене резултате са предње површине ока код пацијената на хемодијализи¹⁵⁸⁻¹⁸¹.

У подацима из литературе већине аутора наглашено је да постоји промена у импресионој цитологији пацијената на хемодијализи, међутим постоје разлике у подацима који се односе на статистичку значајност налаза сувог ока, калцификата и промена у импресионој цитологији. Аутори *Aktas Z*, *Ozdek* доказали су да постоји статистички значајна повезаност налаза сувог ока и промена у импресионој цитологији. Оздер је описивао присуство ових промена али није доказао да између присутних калцификата и налаза импресионе цитологије постоји статистичка повезаност.

*Dursun Dein*¹⁵⁸ је у свом раду импресионом цитологијом анализирао булбарни епител 50 пацијената са терминалном инсуфицијенцијом и 20 испитаника из контролне групе. Старосна доб испитаника обе групе била је од 17–79 (просечна старост 45) година а дужина дијализирања 5–180 месеци (средња вредност 60 месеци) Степен тежине промена на испитиваним параметрима одређен класификацијом по *Nelson*-у. Код 27 пацијената дијагностиковани су корнео-коњунктивални калцификати. Није било статистички значајне повезаности између налаза калцификата и добијене импресионе цитологије.

Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа

Униваријантном и мултиваријантном логистичком регресионом анализом испитиван је појединачни или удружени утицај праћених фактора: дужине трајања хемодијализе, старосне доби пацијената, вредности биохемијских параметара, основне бубрежне болести која је довела до терминалне бубрежне инсуфицијенције, коморбидног дијабетеса, затим клиничких тестова за суво око - позитиван *Shirmer* и *TBT* тест и присутног клиничког налаза „*Red eye Syndrome*“, на појаву патолошких промена у налазу 10 испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве пацијената на хемодијализи.

Униваријантном логистичном регресионом анализом испитиван је учинак сваког од појединачних фактора на појаву патолошких промена у налазу испитиваних параметара импресионе цитологије булбарне коњунктиве. У зависности од оствареног ефекта издвајају се фактори који повећавају вероватноћу да се појави патолошки измењен налаз у испитиваном параметру импресионе цитологије и они други фактори који смањују ту могућност.

Мултиваријантном логистичном регресионом анализом испитиван је удружени учинак издвојених фактора са позитивним и негативним (протективним) утицајем на вероватноћу појаве патолошки измењеног налаза за сваки од испитиваних параметара импресионе цитологије. Статистички значајни резултати униваријантне и мултиваријантне логистичне регресионе анализе представљени су у табелама 35–48.

На *епителну кохезивност* булбарне коњунктиве пацијената на хроничној хемодијализи није утицао ни један од дефинисаних фактора.

Степен кератозе – фактори који доводе до настанка и развоја кератозе директно смањују секреторну улогу епитела коњунктиве. Нормалан епител булбарне коњунктиве је секреторни, плочасто-слојевит без орожавања, међутим, под утицајем неких системских или локалних фактора епител се мења, губи своју секреторну улогу и кератинизира. Степен кератинизације одређен је количином присутних кератиноцита.

Од испитиваних фактора, на повећање вероватноће да се јави већи степен кератозе утичу:

дужина хемодијализе, при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик за појаву патолошког налаза за 10%, смањена секреција суза (позитиван *Shirmer* тест) и јединични пораст биохемијских параметара: бикарбоната за 45%, натријума 29%, холестерола за 3.72 пута и креатинина за 1%.

Протективни фактори који „чувају секреторни епител“ и смањују вероватноћу да се развије кератинизација епитела булбарне коњунктиве пацијента на хроничној хемодијализи су:

Процес старења – при чему свака година смањује вероватноћу да се јави већи степен кератозе булбарног епитела за 19%, дијабетична нефропатија за 83%, а јединични пораст хлорида за 22%.

Коришћењем ових варијабли у полазном моделу мултиваријантне логистичке регресионе анализе - применом Wald Backward методе, добијен је коначни модел кога чине: старост пацијента и вредност натријума. Он условљава 53,3% промена односа вероватноћа за позитиван и негативан налаз параметра степен кератозе (табела 36).

Учесталост једарних промена и тип једарних промена

Као једини статистички значајан фактор који утиче на појаву патолошког налаза испитиваних параметара ***учесталост једарних промена и тип једарних промена*** у импресионој цитологији булбарне коњунктиве издвојио се калијум. Он представља протективни фактор, јер његов јединични пораст смањује вероватноћу патолошких промена у налазу наведених параметара: учесталост и тип једарних промена за 58%.

Густина пехарастих ћелија,

Фактори „ризика“ који повећавају вероватноћу да ће у епителу бити мања густина пехарастих ћелија су:

Трајање хемодијализе при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик да се смањи густина пехарастих ћелија у булбарном епителу за 10%, суво око (смањена лакримална секреција односно позитиван *Shirmer* тест) за 22,44 пута, поремећај квалитет сузног филма (позитиван *TBT*- тест) за 9,90 пута, јединични пораст биохемијских параметара: натријума за 40%, *HCO₃*-бикарбоната за 69% и креатинина за 0,4% .

Фактори који смањују вероватноћу да ће се појавити мања густина пехарастих ћелија су:

Старосна доб пацијента, при чему свака година смањује вероватноћу да ће доћи до патолошког смањења густине пехарастих ћелија за 19% дијабетичка нефропатија као основна бубрежна болест за 84% , коморбидни дијабетес за 83% и јединични пораст хлорида за 19%.

Коришћењем ових значајних варијабли у полазном моделу мултиваријантне логистичке регресионе анализе - *Wald Backward* методом, добијен је коначни модел кога чине године, односно старосна доб пацијената и дужина хемодијализе који условљавају 70,1% промена односа вероватноћа за позитиван и негативан налаз густине пехарастих ћелија.

Степен сквамозне метаплазије

Као једини статистички значајан фактор који смањује вероватноћу да ће се у налазу импресионе цитологије наћи већи ***степен сквамозне метаплазије*** издвојио се калијум.

Морфологија пехарастих ћелија

Униваријантном логистичком регресионом анализом утврђено је да на појаву патолошког налаза у испитиваном параметру импресионе цитологије дефинисаном као ***морфологија пехарастих ћелија***, статистички значајно утичу:

Фактори који повећавају вероватноћу да се у налазу види измењена морфологија пехарстих ћелија су:

Дужина дијализирања, при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик да се у налазу импресионе цитологије појави патолошки измењена морфологија пехарстих ћелија за 2%, позитиван налаз *TBT*-теста за 5,68 пута, „*Red eye Syndrome*“ за истих 5,68 пута, јединични пораст биохемијских параметара: *Fe* за 14%, креатинина за 0,4% и мокраћне киселине за 1%.

Једини протективни фактор који смањује вероватноћу да се у налазу импресионе цитологије види патолошки измењена морфологија пехарстих ћелија јесте јединично повећање јона калцијума (Ca^{2+} јона) за 92% .

Ове значајне варијабле коришћене су за полазни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе, а *Wald Backward* методом добијен је коначни модел кога чине: трајање дијализе, клинички манифестан налаз „*Red eye Syndrome*“ и вредност Ca^{2+} јона. Они условљавају 46,4% промена у односу на вероватноћу појаве патолошког или нормаланог налаза морфологије пехарстих ћелија.

Количина мукуса

*Мукус секретују пехарсте ћелије коњунктиве, муцин секретујуће епителне ћелије, сквамозне ћелије рожњаче и вежњаче. Патолошки налаз, односно мања количина мукуса указује на смањење продукције муцина и стварање услова за настанак сувог ока, одн позитиван *Shirmer* - тест и *TBT* тесте. Импресиона цитологија у првом степену /*грдус 1* показује смањену количину мукуса, док у другом и трећем степену, количина мукуса се све више повећава и постаје веома обилна.*

Фактори који повећавају вероватноћу да ће у налазу импресионе цитологије бити већа количина мукуса су:

Дужина дијализе, при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик да се појави већа количина мукуса (у односу на нормалну) за 4%, смањена секреција суза (позитиван *Shirmer* – тест) за 33,26 пута, позитиван налаз *TBT*-теста (измењен квалитет сузног филма) за 5,68 пута, јединични пораст биохемијских параметара: бикарбоната - HCO_3 за 34%, натријума за 31% и калцијумових јона за 13,70.

Фактори који смањују вероватноћу да се у налазу импресионе цитологије појави патолошка већа количина мукуса су:

Животна доб пацијента - свака година више делује протективно за 13% , дијабетична нефропатија као основна бубрежна болест за 68%, коморбидни дијабетес за 65% и јединични пораст паратхормона за 0,3%.

Мултиваријантним логистичком регресионом анализом **за количину мукуса** - *Wald Backward* методом, добијен је коначни модел кога чине: старост, трајање дијализе, Na -натријум и паратхормон и условљавају 76,1% промена односа вероватноћа за настанак патолошког или нормалног налаза количине мукуса.

Изузев трајања дијализе која повећава, све остале варијабле, смањују вероватноћу да ће доћи до патолошких промена у количини мукуса (табела 44).

Морфологија мукуса

За појаву патолошких налаза у **морфологији мукуса**, као статистички значајни фактори у униваријантној логистичкој регресионој анализи издвајају се: (табела 45).

Фактори „ризика“ који повећавају вероватноћу да се у налазу импресионе цитологије види патолошки измењена морфологија мукуса су:

Трајање дијализе, при чему сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик за промену морфологије мукуса за 3%, суво око (односно смањена секреција суза – позитиван *Shirmer* тест) и промењен квалитет сузног филма (позитиван *TBT*-тест), клиничка манифестација „*Red eye Syndrome*“ повећава вероватноћу 5,86 пута, јединични пораст биохемијских параметара: Na -натријума за 32%, HCO_3 -бикарбоната за 30% , креатинина за 0,4%

Протективни фактори који смањују вероватноћу да се у налазу импресионе цитологије појаве патолошки измењена морфологија мукуса су:

Старење, при чему свака година делује протективно за 11% и јединични пораст паратхормона за 0,3%.

Значајне варијабле из униваријантне логистичке регресионе анализе, осим оних са изузетно високим 95% интервалом поверења, (*Shirmer* и *TBT*) уврштене су у полазни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе. *Wald Backward* методом добијен је коначни модел који чине: старост, дужина хемодијализе, јединично повећање концентрације креатинина, натријума и паратхормона и они условљавају 72% промена односа вероватноћа за позитиван и негативан налаз параметра дефинисаног као *морфологија мукуса* (табела 46)..

Број инфламаторних ћелија

За појаву позитивног налаза испитиваног параметра означеног као ***број инфламаторних ћелија*** као статистички значајни фактори у униваријантној логистичкој регресионој анализи издвојили су се: (табела 47)

Фактори који повећавају вероватноћу да се у налазу импресионе цитологије нађе већи број инфламаторних ћелија су:

Дужина хемодијализе, јер сваки месец дужег трајања хемодијализе повећава ризик да се повећа број инфламаторних ћелија за 0,8%, смањена секреција суза (позитиван *Shirmer* тест повећава вероватноћу позитивног налаза за 2,17 пута, промењен квалитет сузног филма (позитиван *TBT* тест) за 7,72 пута, клинички налаз манифестног „*Red eye Syndrome*“ за 4,94 пута, јединични пораст биохемијских параметара: холестерола за 40% и креатинина за 0,2%

Протективни фактори који смањују вероватноћу да се у налазу импресионе цитологије види већи број запаљенских ћелија

Старење, при чему свака година смањује вероватноћу да се у налазу импресионе цитологије види повећан број запаљенских ћелија за 4%, затим јединични пораст биохемијских параметара: триглицерида за 32% и алкалне фосфатазе смањује вероватноћу позитивног налаза за свега 1,2%

Сви наведени параметри из униваријантне логистичке анализе сврстани су у полазни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе.

Wald Backward методом добијен је коначни модел кога чине: старост, трајање дијализе, триглицериди, алкална фосфатаза, позитиван *TBT*-тест и клинички манифестан налаз „*Red eye Syndrome*“. Они утичу на 48,2% промена у односу вероватноћа за патолошки или нормалан налаз броја инфламаторних ћелија у импресионој цитологији испитиване коњунктиве. Као и у униваријантној логистичкој регресионој анализи: дужина трајања дијализе, позитиван налаз *TBT*-теста и присутна клиничка манифестација „*Red eye Syndrome*“ повећавају, а већа старост и пораст вредности триглицерида и алкалне фосфатазе, смањују вероватноћу за патолошке промене у броју инфламаторних ћелија (табела 48).

Са циљем прегледнијег увида на које параметре импресионе цитологије епитела булбарне коњунктиве и којим „интензитетом“ вероватноће делују, издвојени су параметри праћења: животна доб односно старење пацијената, суво око и време трајања хемодијализе.

Утицај животне доби на патолошки налаз испитиваних параметара импресионе цитологије

Старење пацијената негативно корелира са појавом патолошког налаза испитиваних параметара.

Свака година више, смањује вероватноћу да ће се епител булбарне коњунктиве пацијента на хроничној хемодијализи патолошки мењати. Највећи „про-теktivни“ утицај године имају за степен кератозе и број пехарастих ћелија за 19%, количину мукуса за 13% , морфологију мукуса за 11% и на број инфламаторних ћелија за 4%. Број година и старење немају утицај на морфологију пехарастих ћелија, на сквамозну метаплазију и на једарне промене.

Утицај јединичних повећања биохемијских параметара на патолошки налаз испитиваних параметара импресионе цитологије

Промене биохемијских параметара у крви пацијената могу повећавати ризик да се епител патолошки промени или могу деловати протективно на булбарну коњунктиву. Јединичне промене биохемијских параметара у крви испитиваних пацијената на хроничној хемодијализи показују различит утицај на епител булбарне коњунктиве, могу повећати вероватноћу да се патолошки промени неки од испитиваних параметара или деловати „протективно“ чувајући нормалан налаз на епителу.

*Утицај сувог ока (патолошки налаз Shirmer- и ТВТ-теста)
на патолошки налаз испитиваних параметара импресионе цитологије*

Позитиван налаз Shirmer-теста повећава могући ризик да се појаве патолошки налази за испитиване параметре за 33,26 пута повећава ризик да се повећа секреција мукуса, за 22,44 пута ризик је већи да се густина пехарастих ћелија смањи, за 9,11 пута већа је вероватноћа да се јави и развије кератоза епителних ћелија и да се увећа број запаљенских ћелија, ризик је за 2,72 пута већи.

Позитиван ТВТ-тест повећава вероватноћу да се јави патолошки налаз и да се развије кератоза за 9,9 пута, смањи број пехарастих ћелија, повећа количина мукуса за 5,68 пута и повећа број запаљенских ћелија за 7,72 пута.

Утицај дужине хемодијализе на промене параметара импресионе цитологије епитела коњунктиве пацијената на хроничном програму хемодијализе

Студија је имала за циљ да утврди да ли дужина хемодијализе има утицаја на патолошке промене које су дијагностиковане на предњем сегменту ока испитиваних пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом на хроничном програму хемодијализе.

Утврђено је да промене у епителу булбарне коњунктиве испитиваних пацијената на хроничном програму хемодијализе корелирају са дужином хемоди-

јализе, односно да њено трајање повећава могућност да се појаве патолошке промене у епителу.

Сваки месец продуженог трајања хемодијализе представља „могући ризик“ за појаву патолошких промена у епителу. Статистичком обрадом података показало се да је могући ризик за појаву патолошке кератозе повећан за 10%, за повећање количине мукуса за 4%, за патолошки измењену морфологију мукуса за 3%, за промену морфологије пехарастих ћелија ризик је већи за 2% и за повећање броја запањенских ћелија за 0,8%.

Параметри импресионе цитологије на које не утиче дужина дијализирања јесу: сквамозна метаплазија епителних ћелија и једарне промене ћелија булбарног епитела.

7. ЗАКЉУЧАК

- Промене на очима последица су терминалне бубрежне болести и хроничне хемодијализе.
- Од укупног броја испитаника 99,206% имало је промене на очима.
- Просечна старост испитиваних пацијената била је ($64,39 \pm 11,83$; Med 64,00). Најстарији пацијент имао је 88 година а најмлађи 28 година.
- Просечно трајање лечења редовном хемодијализом било је ($60,48 \pm 68,37$; Med 37,00). 69,05% испитиваних пацијената било је на дијализи краће од 5 година.
- Нефроангиосклероза (57,94%) и дијабетичка нефропатија (26,98%) најчешћи су узроци терминалне бубрежне инсуфицијенције испитиваних пацијената.
- Налаз сувог ока и клинички налаз „синдром црвеног ока“ заступљени су сустатистички чешће код пацијената на хемодијализи него у контролној групи.
- Мања секреције суза, поремећаји у квалитету сузног филма и клинички налаз „синдром црвеног ока“ статистички су чешће присутани код пацијената на хроничној хемодијализи. Смањена лакримална секреција је статистички најчешћи налаз.
- Присуство калцификата на предњој површини ока статистички је чешћи налаз код пацијената на хроничном програму хемодијализе него у контролној групи. Калцификати на булбарној коњунктиви су статистички најзаступљенији.
- На све типове калцификата, изоловане и удружене статистички значајно утичу повишене вредности биохемијских параметара: креатинина, алкалне фосфатазе и магнезијума и смањен број леукоцита. На удружене калцификате статистички значајан утицај имају: повишене вредности магне-

зијума и холестерола и снижене вредности урее након хемодијализе, а тарзални тип калцификата - повишена вредност алкалне фосфатазе

- Пацијенти на хроничној хемодијализи који на предњој површини ока имају присутне калцификате имају статистички чешће и удружен налаз сувог ока и „синдром црвеног ока“ у односу на контролну групу пацијената без присутних калцификата.
- Налаз сувог ока и клинички налаз „*Red Eye Syndrome*“ јављају се статистички чешће код пацијената на хемодијализи који имају присутан налаз калцификата.
- Испитивани параметри импресионе цитологије епитела булбарне коњунктиве пацијената на хроничној хемодијализи показују већи степен патолошке промене у епителу у односу на контролну групу.
- Статистички значајно теже промене постоје код испитиваних параметара импресионе цитологије: епителна кохезивност, степен кератозе, густина пехарастих ћелија, број инфламаторних ћелија, степен сквамозне метаплазије и учесталост једарних промена.
- Налаз сувог ока код пацијената на хроничној хемодијализи удружен је са променама у епителу булбарне коњунктиве (мањи број пехарастих ћелија, смањена количина мукуса, измењена морфологија мукуса и са већи број запаљенских ћелија).
- Кератоза епителних ћелија постоји само као удружен налаз код смањене продукције суза, а промене у морфологији пехарастих ћелија и одсуство кератозе епителних ћелија код поремећеног квалитета сузног филма.
- Налаз „*Red eye Syndrome*“ који се јавља као последица сувог ока, хроничне иритације и инфламације, код пацијената на хроничној хемодијализи, корелира са цитоморфолошким променама на булбарној коњунктиви (већи бројем запаљенских ћелија, промене у количини и морфологији мукуса и кератоза епителних ћелија).
- Дужина лечења хемодијализом представља „фактор ризика“ за развој патолошких промена у испитиваним параметрима импресионе цитологије.

Сваки месец продуженог трајања хемодијализе повећа вероватноћу да се јави: кератоза булбарног епитела (за 10 %) смањи количина мукуса (за 4%), да се патолошки измени морфологија мукуса (за 3%), морфологија пехарстих ћелија (за 2%) и да се повећа број запаљенских ћелија (за 0,8%)

- Дужина дијализирања не утиче само на: сквамозну метаплазију епителних ћелија и на промене у једру епителних ћелија.
- Старење пацијената негативно корелира са појавом патолошког налаза испитиваних параметара. Свака година има „протективни утицај“ за епител булбарне коњунктиве посебно за степен кератозе и број пехарстих ћелија, количину мукуса, морфологију мукуса и на број инфламаторних ћелија. Старење нема утицаја на морфологију пехарстих ћелија, на сквамозну метаплазију и на једарне промене.
- Јединичне промене биохемијских параметара у крви испитиваних пацијената на хроничној хемодијализи корелирају позитивно или негативно са појавом патолошког налаза у епителу булбарне коњунктиве.
- Мања секреција суза у оку пацијента на хроничној хемодијализи повећава вероватноћу појаве: кератозе епителних ћелија, смањене секреције мукуса, мање густине пехарстих ћелија и већег броја запаљенских ћелија. Промењен квалитет суза повећава вероватноћу да се развије кератоза, смањи број пехарстих ћелија, смањи количина мукуса и повећа број запаљенских ћелија.
- Методом мултиваријантне логистичке регресионе анализе- применом *Wald Backward* методе, утврђени су „најутуцајнији“ фактори који у удруженом деловању утичу на однос вероватноће да се појаве патолошки или нормалан налаз за испитиване параметре импресионе цитологије пацијената на хроничној хемодијализи.

Сprovedено клиничко и патохистолошко испитивање пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом треба да допринесе бољем разумевању комплексног утицаја бубрежне болести и хроничне хемодијализе на површину ока и да укаже на значај и могућности које пружа метода импресионе цитологије.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Biga S, Blagojević M, Cvetković D i sar. Opšti anatomski podaci. U: Oftalmologija. 11 izd. Beograd: Medicinska knjiga; 1992. str. 9–12
2. Mujović S. Čulni organi. U: Popović S. Histologija. Beograd: Kultura; 1984. str. 456–68.
3. Kanski J. Clinical Ophthalmology a Sistematic Aproach. 4th ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 2000. p. 479–98.
4. Henrikson RC, Kaye GI, Mazurkiewicz JE. NMS Histology; 1st ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 323–41.
5. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. CLAO J 1995; 21: 221–32.
6. Vitković V, Savić S. Histologija za studente zdravstvene nege. Niš: Sven; 2016. str. 101–5.
7. Anđelković Z, Somer Lj i sar. Histologija. Niš: Galaksijanis; 2016.
8. Jovanović V, Savin S. Anatomija bubrega. Interna medicina. Beograd: Savremena administracija; 1988. str. 1311–16.
9. Bošković M. Anatomija čoveka. Beograd: Naučna KMD; 2005.
10. Draganić V, Jeličić N, Đorđević Lj, Radonjić V, Pejković B, Anatomija čoveka. Beograd: Savremena administracija; 1997.
11. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. 10. izdanje. Zagreb, 2003.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(2 Suppl 1):S1–S266.
13. Popović J. Hronična bubrežna insuficijencija. U: Opšta medicina. Beograd: SLD; 2000;726–48.

14. Hrašćan R. Medicinska fiziologija. 10. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
15. Savin S. Fiziologija bubrega. U: Interna medicina. Beograd: Savremena administracija; 1988. str. 1316–26.
16. Wordpress. Dijaliza: Osnovi hemodijalize (stručno medicinski aspekt). Okt.8. <https://dijaliza.wordpress.com/2013/10/08/osnovi-hemodijalize/>
17. Treatment Methods for Kidney Failure; Hemodialysis. Institution of Health - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases NIH Publication No. 03–4666 September 2003.
18. National Kidney Foundation. Dialysis.
19. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Министарство здравља Републике Србије. Национални водич добре клиничке праксе за превенцију, дијагностиковање и лечење хроничне болести бубрега. Београд: Агенција за акредитацију здравствених установа Србије; 2013. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaPrevencijuDijagnostikovanjeiLecenjeHronicneBolestiBubrega.pdf>
20. Maffei S, Savoldi S, Triolo G. When should commence dialysis: focusing on the predialysis condition. *Nephrourol Mon* 2013; 5(2): 723–7.
21. Himmelfarb J. Hemodialysis complications. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(6): 1122–31.
22. Coe F, et al. Approach to the patient with disease of the kidney and urinary tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper D, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed. Baltimore: McGraw-Hill; 1998, chap 268.
23. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJ, Levey AS. Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999;56(6):2227–35.
24. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M etc. Serum cistatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 2002;92(1):224–6.

25. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(10):2024–31.
26. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51: 1420–31.
27. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–83.
28. Triolo G, Savoldi S. When to start dialysis. The predialysis patient. *G Ital Nefrol* 2008;25(Suppl 41):S9–12, discussion S13–20.
29. Berthoux F, Jones E, Gellert R, Mendel S, Saker L, Briggs D. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union during: the year 1995: report of the European Renal Association and national Registries. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2332–42.
30. DaVita. Kidney educations Vascular access for Hemodialysis - National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse, Publications No.03-4554, April 2003.
31. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: Clinical practice guidelines, Hemodialysis adequacy; Web document. Available at URL: http://www.kidney.org/professionals/doqi/guidelines/doqi_uptoc.html#hd (last access Jan 18, 2003).
32. Klang B, Bjorvell H, Berglund J, Sundstedt C, Clyne N. Predialysis patient education: effects on functioning and well-being in uraemic patients; *J Adv Nurs* 1998;28(1):36–44.
33. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse: Vascular access for Hemodialysis Publications No.03-4554, April 2003.
34. Hemodialysis Dose and Adequacy, National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse Publications No. 03-4556, September 2003

35. Horl WH. Genesis of the uraemic syndrome: Role of uraemic toxins. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:511–20.
36. Ringoir. An update on uremic toxins. *Kidney Int Suppl* 1997;5:422–4.
37. Kovačić V. KT/V kao mera količine hemodijalize. *Liječ Vjesn* 2003;125:188–91.
38. Babb A, Strand M, Uvelli D, Scribner BH. The dialysis index: A practical guide to dialysis treatment; *Dial Transplant* 1977;6:9–11.
39. Bergström J, Fürst P. Uremic middle molecucls. *Clin Nephrol* 1976;5:143–7.
40. Sargent JA, Gotch FA. The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies. *Kidney Int* 1975;7:35–44.
41. Sargent JA. Kinetic modeling in the guidance of dialysis therapy. *Dial Transplant* 1979;8:1101–9.
42. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28:526–34.
43. Flanigan MJ, Fangman J, Lim VS. Quantitating hemodialysis: a comparison of three kinetic models. *Am J Kidney Dis* 1991;17:295–302.
44. Daugirdas JT. The post: pre-dialysis plasma urea nitrogen ratio to estimate Kt/V and NPCR: mathematical modeling. *Int J Artif Organs* 1989;12:411–9.
45. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994;23:661–9.
46. Kes P, Pavlović D. Does shorter hemodialysis increase the risk of death? *Acta Clin Croatia* 2000;39:165–9.
47. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carol CE, Daugirdas JT. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996;50:550–6.
48. Shinzato T, Nakai S, Akiba T, Yamazaki C, Sasaki R, Kitaoka. Survival in longterm hemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:884–8.

49. Sobh M, Sheashaa H, Tantawy A, Ghoneim M. Study of effect of optimization of dialysis and protein intake on neuromuscular function in patients under maintenance hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 1998;18:399–403.
50. Koulouridis E, Katsaraou A, Tzilianos M, Panagiotaki E, Kilonou H, Dalaportas N. A multifactorial approach to the relationship between the amount of dialysis and the protein catabolic rate in end-stage renal failure patients. *Dial Transplant* 1999;12:716–45.
51. Stegeman CA, Huisman RM, de Rouw B, Joostema A, de Jong PE. Determination of protein catabolic rate in patients on chronic intermittent hemodialysis: urea output measurements compared with dietary protein intake and with calculation of urea generation rate. *Am J Kidney Dis* 1995;25(6):887–95.
52. Depner TA, Daugirdas JT. Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(5): 780–6.
53. Kidney disease – Life on Dialyse – DaVita: Kidney education, National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse, Publications No.03-4554, May 2003.
54. National Kidney and Urologic Diseases Information, Your Kidney and how they works, Clearinghouse Publications No.03-4241, July 2003.
55. Humpreys M. Urgentna stanja kod poremećaja acido-bazne ravnoteže, tečnosti i elektrolita. U: Mills J i sar. *Urgentna medicina*. Beograd: Savremena administracija; 1989. str. 636–44.
56. Treatment Methods for Kidney Failure – Hemodialysis. Institution of Health - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases NIH Publication No. 03–4666 September 2003.
57. Himmelfarb J. Hemodialysis Complications. *Am J of Kidney Dis* 2005;45(6): 1122–31/
58. Green, D. Stroke risk factors in patients with ESRD differ from those in general population. San Diego: Pub Med, F'P0914.

59. Oštrić V. Komplikacije hronične bubrežne insuficijencije. U: Vučovića i sar. Urgentna medicina. Beograd: Obeležja; 2002. str. 892–901.
60. Ridao N, Luño J, García de Vinuesa S, Gómez F, Tejedor A, Valderrábano F. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(suppl 1):70–3.
61. Walf Maier K, Cooper RS, Benegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in six European countries, Canada and US. *JAMA* 2003;289(18):2363–9.
62. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States. *JAMA* 2003;290(2):199–206.
63. Stibor V, Bartos D, Kondrová J, Bartosová L, Lachmanová L, Bártová V. Ophthalmic and psychophysiologic changes in patients in long-term dialysis treatment. *Check Oftalm* 1994;50(3):145–52. [In Czech]
64. Eating Right with Kidney Failure: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), January 2018.
65. Wong YT, Coresh, Klein R, Muntiner P, Untiner D, et al. Retinal Microvascular Abnormalities and Renal Dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2469–76.
66. Thomas R, Kanso A, John R, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008;35(2):329–44.
67. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. 1968.
68. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11–S145. (Medline)
69. Besarab A, Levin A. Defining a renal anemia management period. *Am J Kidney Dis* 2000;36:S13–S23.
70. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501–10.

71. O'Meara Y, Brady H. Glomerulopathies Associated with multisystem diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw Hill; 1998.
72. Ratcliffe PJ. Molecular biology of erythropoietin. *Kidney Int* 1993;44:887–904.
73. Silverberg D, Wexler D, et al. The cardio-renal anemia: does it exist? *Nephron Dial Transplant* 2003;18(suppl 8):7–12.
74. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and eritropoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–90.
75. Tyler HR, Tyler KL. Neurologic complications. In: Eknoyan G, Knochel I (eds). *The Systemic Consequences of Renal Failure*. Philadelphia: Grune & Stratton; 1986, p. 311.
76. El-Kishawi AM, El-Nahas AM. Renal osteodystrophy: review of the disease and its treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17(3):373–82.
77. Brenner BM, Mackenzie. Disturbances of Renal Function. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw Hill; 1998. Chap. 269.
78. National Kidney and Urologic Diseases Information: Renal osteodystrophy; Clearinghouse Publications No.03-4241, july 2003.
79. El-Kishawi, El-Nahas. Renal osteodystrophy: review of the disease and its treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006 Sep;17(3):373-82.
80. Јеринкић Д. Секундарни хиперпаратиреоидизам. Министарство за рад запошљавање, борачка и социјална питања.
81. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995;25:663–79.
82. Goodman WG, London G, Amann K, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:572–9.

83. Kramer H, Toto R, Peshock R, et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification, The Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:507–13.
84. Hutchison JA. Vascular calcification in dialysis patients. *Prilozi* 2007;28:215–24.
85. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006;36(Suppl 2):51–62.
86. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–17.
87. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520–8.
88. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925–32.
89. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic Renal Failure. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw Hill; 1998. Chap 271.
90. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:507–17.
91. Wong CW, Wong TY, Cheng CY, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney Int* 2014; 85(6): 1290–1302.
92. Zipfel PF, Heinen S, Jozsi M, et al. Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Mol Immunol* 2006;43:97–106.
93. Izzedine H, Bodaghi B, Launay-Vacher V. et al. Eye and kidney: from clinical findings to genetic explanations. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:516–529.
94. Berlyne GM, Shaw AB. Red eyes in renal failure. *Lancet*. 1967;1(7480):4–7.

95. Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci* 1993;70(2):152–6.
96. Klaassen-Broekema N, Mackor AJ, van Bijsterveld OP. The diagnostic power of the tests for tear gland related keratoconjunctivitis sicca. *Neth J Med* 1992; 40(3–4):113–6
97. Koprowski R, Tian L, Olczyk P. A clinical utility assessment of the automatic measurement method of the quality of Meibomian glands; *Biomed Eng Online*. 2017;16:82, Published online 2017 June 24.
98. Stanković-Babić G, Gligorijević J, Stojanović J. Dijagnostika suvog oka - patohistološke metode pregleda. *Acta Ophthalmologica* 2014;40(2):5–10.
99. Tananuvat N, Lertprasertsuk N, Mahanupap P, Noppanakepong P. Role of impression cytology in diagnosis of ocular surface neoplasia. *Cornea* 2008;27: 269–274.
100. Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, Herreras JM. Impression cytology of the ocular surface: a review, *Exp Eye Res* 2004;78(3):457–72.
101. WDH Gillan. Conjunctival impression cytology: a review. *S Afr Optom* 2008 67(3):136–41.
102. Stanković Babić G. *Oko i bubreg*. U: Strahinjić S, i sar. *Nefrologija: principi i praksa*. Niš: Medicinski fakultet Niš; 2002. str. 443.
103. Dursun D, Demirhan B, Sibel O, Aydin P. Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with chronic renal failure. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1225–7.
104. Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92(6):728–33.
105. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869–72.
106. Porter R, Crombie AL. Corneal and conjunctival calcification in chronic renal failure. *Brit J Ophthalmol* 1973,57(5):339–43.

107. Wells CG, Johnson RJ, Qingli L, Bunt-Milam AH, Kalina RE. Retinal oxalosis. A clinicopathologic report. *Arch Ophthalmol* 1989;107(11):1638–43.
108. Chen HC, Kohner EV. Endocrine disease and the eye. In: *Duane's Clinical Ophthalmology*. Lippincott Williams & Wilkins 2006. p. 1–22.
109. Porter R, Crombie AL. Corneal calcification as a presenting and diagnostic sign in hyperparathyroidism. *Br J Ophthalmol* 1973;57(9):665–6.
110. Evans RD, Rosner M. Ocular abnormalities associated with advanced kidney disease and haemodialysis. *Review Semin Dial* 2005;18(3):252–7.
111. Takanobu T, Tabata T, Ikeda T, Sato K, Osamu M, Morita A. Conjunctival and corneal calcification and bone metabolism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):291–6.
112. Ginsberg S. Corneals Problems in Sistemic Disease. In: *Duane's Clinical Ophthalmology*, volume 5, Sistemic Ophthalmology 1982. Chap 43.
113. Nelson JD. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK). *Eye* 1989;3:180–9.
114. Berlyne GM, Ari JB, Danovitch GM, Blumenthal M. Cataracts of chronic renal failure. *Lancet* 1972;1(7749):509–11.
115. Koch HR, Siedek M, Weikenmeier P, Metzler U. Cataract during intermittent hemodialysis. The influence of hypocalcemia on the development of opacities. *Klin Monbl Augenheilkd* 1976;168(3):346–53.
116. Stibor V, Bartos D, Kondrová J, Bartosová L, Lachmanová L, Bártová V. Ophthalmic and psychophysiologic changes in patients in long-term dialysis treatment. *Check Oftalm* 1994;50(3):145–52. [In Czech]
117. Stibor V, Lachmanova J, Tomasec R. Changes in the ocular fundus in patients with chronic kidney failure on regulardialysis therapy. *Cesk Oftalm* 1989; 45(4):241–52.
118. Bodaghi B, Massamba N, Izzedine H. The eye: a window on kidney diseases. *Clin Kidney J* 2014;7(4):337–8.

119. Cleper R1, Goldenberg-Cohen N, Kornreich L, Krause I, Davidovits M. Neurologic and ophthalmologic complications of vascular access in a hemodialysis patient. *Pediatr Nephrol* 2007;22(9):1377–82.
120. Wong YT, Coresh, Klein R, Muntiner P, Untiner D, et al. Retinal Microvascular Abnormalities and Renal Dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2469–76.
121. Niutta A, Spicci D, Barcaroli I. Fluoroangiographic findings in hemodialyzed patients. *Ann Ophthalmol* 1993;25(10):375–80.
122. Canellos HM, Cooper J, Paek A, Chien J. Multiple calcified deposits along the eyelid margins secondary to chronic renal failure and hyperparathyroidism. *Optometry* 2005;76(3):181–4.
123. Klaassen-Broekema N, van Bijsterveld OP. Red eyes in renal failure. *Br J Ophthalmol* 1992;76(5):268–71.
124. Leys A. The Eye and Renal disease. In: *Duane's Clinical Ophthalmology, Vol 5, Systemic Ophthalmology*, 1994. Chap 31.
125. Hu J, Bui KM, Patel KH, Kim H, Arruda JA, Wilensky JT, Vajaranant TS. Effect of Hemodialysis on Intraocular Pressure and Ocular Perfusion Pressure; *JAMA Ophthalmol* 2013;131(12):1525–31.
126. Milenković S, Kosanović-Jaković N. Retinalne okluzivne bolesti. U: *Makula*. Beograd: Napredak; 2001. str. 84–92.
127. Milenković S, Kosanović-Jaković N. Cistoidni edem makule. U: *Makula*. Beograd: Napredak; 2001. str. str 71-73
128. Milenković S. Bolesti krvi. U: *Stanojević A. i sar. Sistemske bolesti i oko*. Beograd: 1993. str. 141–2.
129. Sabeel A, Al-Hazaa S, Alfurayh O, et al. The dialysed patient who turned blind during a haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2957–8.
130. Boghen DR, Glaser JS. Ischemic optic neuropathy: The clinical profile and natural history. *Brain* 1975; 98: 689–708.

131. Rizzo III JF, Lessell S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. Overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol* 1991;109(12):1668–72.
132. Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of haemodialysis-induced hypotension. *N Engl J Med* 1974;290:650–3.
133. Knox DL, Hanneken AM, Hollows FC, et al. Uremic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:50–54.
134. Basile C, Addabbo G, Montanaro A. Anterior ischemic optic neuropathy and dialysis: role of hypotension and anemia. *J Nephrol* 2001;14(5):420–3.
135. Connolly SE, Gordon KB, Horton JC. Salvage of vision after hypotension-induced ischaemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994;117:235–42.
136. Tyler HR, Tyler KL. Neurologic complications. In: Eknoyan G, Knochel I (eds). *The Systemic Consequences of Renal Failure*. Philadelphia: Grune & Stratton; 1986. p. 311.
137. Servilla KS, Groggel GC. Anterior ischemic optic neuropathy as a complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1986;8:61–3.
138. Basile C, Addabbo G, Montanaro A. Anterior ischemic optic neuropathy and dialysis: role of hypotension and anemia. *J Nephrol* 2001;14(5):420–3.
139. Solomon K. Posterior ischemic optic neuropathy after hemodialysis. *Ophthalmology* 2003;110(6):1216–8.
140. Sverak J, Hejzmanova D. Occurrence of neuropathy in dialyses patients. *Sb Ved Pr Lek* 1990;33(3):319–23.
141. Albetrazzi A, et al. IOP induced by regular dialysis treatment. *Life Support Syst* 1985;3(Suppl 1):02–5.
142. Svěrák J, Hejzmanová D, Peregrin J, Erben J. Ophthalmological lesions after long-term dialysis treatment. *Czech Med* 1988;11(3):168–78.
143. Gafter U, Pinkas M, Hirsch J, Levi J, Savir H. Intraocular pressure in uremic patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1985;40(1):74–75.

144. Chelala E, Fadlallah A, Slim E, Abdelmassih Y, Fakhoury H, Baz P, Bejjani R. Effect of hemodialysis on visual acuity, intraocular pressure, and macular thickness in patients with chronic kidney disease. *Clin Ophthalmol* 2015;9:109–14.
145. Doshiro A, Ban Y, Kobayashi L, Yoshida Y, Uchiyama H. Intraocular pressure change during hemodialysis. *Am J Ophthalmol* 2006;142(2):337–9.
146. Sitprija V, Holmes JH, Ellis PP. Changes in intraocular pressure during hemodialysis. *Invest Ophthalmol* 1964;3:273–84.
147. Samsudin A, Mimiwati Z, Soong T, Fauzi MS, Zabri K. Effect of haemodialysis on intraocular pressure. *Eye (Lond)* 2010;24(1):70–3.
148. Tokuyama T, Ikeda T, Sato K. Effect of plasma colloid osmotic pressure on intraocular pressure during haemodialysis. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(7):751–3.
149. Dujčić M, Marković i sar. Promene intraokularnog pritiska tokom hemodijalize. *Srp Arhiv* 1997;125(9–10):257–60.
150. Al Ismaili F, Al Salmi I, Al Maimani Y, Metry AM, Al Marhoobi H, Hola A, Pisoni RL. Epidemiological transition of end-stage kidney disease in oman. *Kidney Int Rep* 2017; 2(1):27-35
151. Polasky M. Clinical Refraction. In: Alexander K. *The Lippincott Manuel of Primary Eye Care*. 1995. Chap 7.
152. Porter R, Crombie AL. Corneal and conjunctival calcification in chronic renal failure. *Brit J Ophthalmol* 1973;57(5):339–43.
153. Aktaş Z, Ozdek S, Asli Dinç U, Akyürek N, Atalay V, Güz G, Hasanreisoglu B. Alterations in ocular surface and corneal thickness in relation to metabolic control in patients with chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)* 2007;12(4):380–5.
154. Ozdemir M, Bakarıs S, Ozdemir G, Buyukbese MA, Cetinkaya A. Ocular surface disorders and tear function changes in patients with chronic renal failure; *An J Ophthalmol* 2004;39(5):526–32.
155. Abrams JD. Corneal and other ocular findings in patients on intermittent dialysis for renal failure. *Proc Roy Soc Med* 1966;59:533–4.

156. Caldeira JA, Sabbaga E, Ianhez LE. Conjunctival and corneal changes in renal failure. Influence of renal transplantation. *Br J Ophthalmol* 1970;54(6):399–404.
157. Klaassen-Broekema N, van Bijsterveld OP. Red eyes in renal failure. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(5):268–71.
158. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7(1):71–81.
159. Dursun D, Demirhan B, Oto S, Aydin P. Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with chronic renal failure. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(11): 1225–7.
160. McKelvie P. Ocular surface impression cytology. *Adv Anat Pathol* 2003;10(6): 328–37.
161. Lopin E, Deveney T, Asbell PA. Impression cytology: recent advances and applications in dry eye disease. *Ocul Surf* 2009;7(2):93–110.
162. Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004;78(3): 457–72.

БИОГРАФИЈА

Др Дивна Стаменковић рођена је 13. јуна 1957. године у Приштини, где је завршила основну и средњу школу. Дипломирала на Медицинском факултету у Приштини, студијска група – медицина, са средњом оценом 8,51. Специјалистички испит из Офталмологије положила на Медицинском факултету у Београду са оценом одличан.

Магистарску тезу под називом „Хемијске повреде ока“ одбранила је 28. маја 2007. године на Медицинском факултету у Приштини са седиштем у Косовској Митровици и стекла звање магистар медицинских наука.

Др Дивна Стаменковић аутор је и коаутор бројних стручних радова. Током своје стручне каријере бавила се општом и дечијом офталмологијом и трауматологијом ока. Има дугогодишње искуство у раду са студентима.

Члан је Српског лекарског друштва и Удружења офталмолога Србије.

Др Дивна Стаменковић је удата, мајка двојице синова.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Дивна В. Стаменковић

број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Однос између промена на предњем сегменту ока и дужине дијализирања код 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 докторанта

У Косовској Митровици, _____

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора: Дивна Стаменковић

Број индекса:

Студијски програм: Медицина

Наслов рада: **Однос између промена на предњем сегменту ока и дужине дијализирања код пацијената на хемодијализи**

Ментор: доц. др Весна Јакшић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

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 Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанта

У Косовској Митровици, _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Однос између промена на предњем сегменту ока и дужине дијализирања код 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 Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици 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 докторанта

У Косовској Митровици, _____

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.