

BURSA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ❖ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YAKIN KIZILÖTESİ IŞIK SPEKTROSKOPİSİ TEKNİĞİ İLE KAN GLİKOZ
YOĞUNLUĞU DEĞİŞİMİNİN GÖZLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Adem AVCI

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurettin ACIR

Haziran 2017

BURSA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ❖ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YAKIN KIZILÖTESİ IŞIK SPEKTROSKOPİSİ TEKNİĞİ İLE KAN GLİKOZ
YOĞUNLUĞU DEĞİŞİMİNİN GÖZLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Adem AVCI
151082308**

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurettin ACIR

Haziran 2017

BTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 151082308 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Adem AVCI, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "YAKIN KIZILÖTESİ IŞIK SPEKTROSKOPİSİ TEKNİĞİ İLE KAN GLİKOZ YOĞUNLUĞU DEĞİŞİMİNİN GÖZLENMESİ" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Nurettin ACIR**
Bursa Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Nurettin ACIR**
Bursa Teknik Üniversitesi

Yrd. Doç Dr. Cemal HANILÇI
Bursa Teknik Üniversitesi

Yrd. Doç Dr. Engin Cemal MENGÜÇ
Ömer Halisdemir Üniversitesi

Savunma Tarihi : 22 Haziran 2017

FBE Müdürü : **Doç. Dr. Murat ERTAŞ**
Bursa Teknik Üniversitesi/...../.....

İNTİHAL BEYANI

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belgelediğimi, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı : Adem AVCI

İmzası :

X X X X



Eşime,

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimi ve tez çalışması tamamlanması sürecinde desteklerini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Nurettin ACIR'a, eşim Seda AVCI'ya, anne ve babama teşekkürü bir borç bilirim.

Haziran 2017

Adem AVCI



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	ix
ÇİZELGE LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Diyabet Hastalığı.....	2
1.1.1 İnsan vücudundaki kan glikoz seviyelerinin düzenlenmesi	2
1.1.2 Diyabet çeşitleri	3
1.1.3 Diyabete bağlı komplikasyonlar	3
1.1.4 Diyabet terapileri ve glikoz monitörü	4
1.2 Kan Glikoz Düzeyi Takibi	5
1.3 Problem Belirlenmesi	6
2. LİTERATÜR ÖZETİ	7
2.1 Kan Glikoz Ölçüm Cihazlarının Tarihçesi	7
2.1.1 Birinci kuşak (invazif)	8
2.1.2 İkinci kuşak (invazif)	10
2.1.3 Üçüncü kuşak (minimal invazif ve sürekli ölçüm)	10
2.1.4 Dördüncü kuşak (non-invazif)	12
2.2 İnvazif Kan Glikoz Takip Sistemi.....	13
2.3 Minimal İnvazif Kan Glikoz Takip Sistemi	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1 Bioempedans Spektroskopisi	18
3.2 Elektromanyetik Algılama	19
3.3 Fotoakustik Spektroskopisi	21
3.4 Florans Tekniği	21
3.5 Optik Koherans Tomografisi.....	21
3.6 Raman Spektroskopisi.....	23
3.7 Optik Polimetri	23
3.8 Tıkanıklık Spektroskopisi	24
3.9 Termal Emisyon Spektroskopi	26
3.10 Orta Kızılötesi Işık Spektroskopisi	26
3.11 Yakın Kızılötesi Işık Spektroskopisi.....	26
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	28
4.1 Yakın Kızılötesi Işık Spektroskopisi.....	28
4.1.1 Metodoloji.....	33
4.1.2 Glikozun in vitro analizi	35

4.1.3 Glikozun in vivo analizi	35
4.2 Devre Sentezi	39
4.2.1 LED sürücü devresi.....	40
4.2.2 Transempedans kuvvetlendirici devresi.....	42
5. SONUÇLAR	45
5.1 Deneysel Çalışmalar ve Ölçüm Sonuçları.....	49
5.2 Gelecek Çalışmalar	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ.....	64



KISALTMALAR

ADC	: Analog Digital Converter (Analog Dijital Çevirici)
AGİİ	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
CE	: Conformance European (Abrupa Komisyonu)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DYUF	: Diferansiyel Yol Uzunluğu Faktörü
HFD	: Hızlı Fourier Dönüşümü
HS	: Hücrelerarası Sıvı
KGÖİ	: Kan Glikozu Öz İzlemesi
LED	: Light Emitting Diode (Işık Yayan Diyot)
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Test
OKT	: Optik Koherans Tomografi
PWM	: Pulse Width Modulation (Sinyal Genişlik Modülasyonu)
SGİ	: Sürekli Glikoz İzleme
YKI	: Yakın Kızılötesi Işık
YKIS	: Yakın Kızılötesi Işık Spektroskopisi

SEMBOLLER

A	: Zayıflama
C, C_n	: Bileşenlerin konsantrasyonu
C	: Kondansatör
d	: Yol uzunluğu
G	: Saçılma katsayısı
I	: Numuneden geçen ışığın yoğunluğu
I₀	: Numuneye gönderilen ışığın yoğunluğu
I_p	: Fotodiyottan geçen akım
kΩ	: Kiloohm
L	: Litre
MHz	: MegaHertz
MΩ	: Megaohm
mA	: Miliamper
mg/dL	: miligram/desilitre
mmol/L	: milimol/litre
mV	: Milivolt
nA	: Nanoamper
pA	: Pikoamper
pF	: Pikofarad
pH	: Power of Hydrogen (Hidrojenin Gücü)
R	: Direnç
V	: Gerilim ölçü birimi (Volt)
ε, ε_n	: Molar sönme katsayısı
μA	: Mikroamper
μL	: Mikrolitre
Ω	: Direnç ölçü birimi

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Sürekli kan glikoz düzeyi ölçüm cihazları.	12
Çizelge 2.4 : Non-invazif yöntemle geliştirilen cihazlar.	13
Çizelge 4.1 : Çeşitli kan bileşenlerin YKI bölgesindeki absorpsiyon spektrumu	29



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : İnsülin ve glukagon ile kan glikoz düzeyinin düzenlenmesi.....	2
Şekil 2.1 : Çeşitli kan glikoz düzeyi ölçüm yöntemleri.....	7
Şekil 2.2 : Kan glikoz düzeyi ölçüm cihazının kronolojisi.....	8
Şekil 2.3 : Ames yansıma ölçer.....	9
Şekil 2.4 : 21. yüzyıl glikoz konsantrasyon ölçüm cihazı.....	10
Şekil 2.5 : Sürekli glikoz konsantrasyon ölçüm cihazı (minimal invazif).....	11
Şekil 2.6 : Ölçümü kulak memesinden yapan non-invazif yöntem (GlucoTrack). ...	12
Şekil 2.7 : İnvazif kan glikoz düzeyi ölçüm cihazı.....	13
Şekil 2.8 : Test şeritlerinin katmanları.....	14
Şekil 3.1 : Çeşitli non-invazif teknikler.....	19
Şekil 3.2 : Elektromanyetik algılama sisteminin taslağı.....	20
Şekil 3.3 : Optik kohorans tomografisinin taslak şeması.....	22
Şekil 3.4 : Non-invazif glikoz izleme probunun şematik gösterimi.....	25
Şekil 3.5 : Tıkanıklık spektroskopisi tabanlı hata ölçüm analizi.....	25
Şekil 4.1 : Su içindeki glikozun absorpsiyon spektrumu.....	29
Şekil 4.2 : Suyun absorpsiyon spektrumu.....	30
Şekil 4.3 : Oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin molar sönme katsayıları.....	30
Şekil 4.4 : Lipidin absorpsiyon spektrumu.....	31
Şekil 4.5 : Doku üzerinden geçen ışık, foton 1 doku tarafından dağılır, foton 2 doğrusal mesafeden (d) geçer ve foton 3 dolaylı (d) mesafelik yol alır.....	32
Şekil 4.6 : Non-invazif kan glikoz konsantrasyonu takip sistemi.....	33
Şekil 4.7 : Referans ve ölçülen kan glikozunun hata grid analizi.....	34
Şekil 4.8 : Önerilen non-invazif ölçüm sistemi.....	39
Şekil 4.9 : Non-invazif ölçüm bölgesi tasarımı.....	40
Şekil 4.10 : Deneylerde kullanılan PWM sinyal örneği.....	41
Şekil 4.11 : Devrede kullanılan LED sürücü devresi.....	41
Şekil 4.12 : Transempedans kuvvetlendirici devresi.....	43
Şekil 5.1 : FDG03 fotodiyotununun spektral cevabı.....	47
Şekil 5.2 : BPW34 fotodiyotununun ilişkisel spektral cevabı.....	47
Şekil 5.3 : İçine parmağın sokulduğu birinci deney probu.....	48
Şekil 5.4 : İkinci ve üçüncü deney probu.....	49
Şekil 5.5 : Birinci gönüllünün 860 nm'deki deneysel çalışması.....	50
Şekil 5.6 : Birinci gönüllünün 1200 nm'deki deneysel çalışmaları.....	50
Şekil 5.7 : Birinci gönüllünün 1450 nm'deki deneysel çalışması.....	51
Şekil 5.8 : Birinci gönüllünün deneysel çalışmalardaki sinyallerinin ortalamaları... 51	
Şekil 5.9 : İkinci gönüllünün 860 nm'deki deneysel çalışması.....	52
Şekil 5.10 : İkinci gönüllünün 1200 nm'deki deneysel çalışması.....	53
Şekil 5.11 : İkinci gönüllünün 1450 nm'deki deneysel çalışması.....	53
Şekil 5.12 : İkinci gönüllünün deneysel çalışmalardaki sinyallerinin ortalamaları... 54	
Şekil 5.13 : Üçüncü gönüllünün 860 nm'deki deneysel çalışması.....	55

Şekil 5.14 : Üçüncü gönüllünün 1200 nm'deki deneysel çalışması.....	55
Şekil 5.15 : Üçüncü gönüllünün 1450 nm'deki deneysel çalışması.....	56
Şekil 5.16 : Üçüncü gönüllünün deneysel çalışmalardaki sinyallerinin ortalamaları.	56



YAKIN KIZILÖTESİ IŞIK SPEKTROSKOPİSİ TEKNİĞİ İLE KAN GLİKOZ YOĞUNLUĞU DEĞİŞİMİNİN GÖZLENMESİ

ÖZET

Diyabet hastalığı kandaki glikoz konsantrasyon değerinin vücut tarafından dengelenememesinden dolayı ortaya çıkan metabolik bir rahatsızlıktır. Bu sebeple diyabet hastaları hastalığın komplikasyonları ile karşılaşmamak için kan glikoz konsantrasyon değerini düzenli olarak takip etmeleri gerekmektedir. Bu takip işlemi 1970'lere kadar evlerde yapılamazken gelişen teknoloji ile birlikte evlere girmesi mümkün olmuştur.

Kullanılan glikoz konsantrasyon takip sistemleri sırasıyla invazif, minimal invazif ve non-invazif tekniklerle ölçümler yapılmaya çalışılmıştır. Birinci nesil ve ikinci nesil ölçüm sistemlerinde invazif yöntemler kullanılmıştır. Fakat invazif yöntemle yapılan ölçümler hastalar üzerinde rahatsızlık vermesinin dışında enfeksiyon kapma riski taşımakta ve ölçüm bölgesinin sınırlarının ölmesine sebep olduğundan yapılan çalışmalar non-invazif yöntem üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Şimdiye kadar non-invazif ölçümler için bir çok teknik kullanılmış ve sayısız çalışma yapılmıştır. Bu yöntemlerin bazılarıyla klinik olarak kısmen hassas ölçümler elde etmeyi başarılmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlara en çok yaklaşılan ve potansiyeli yüksek olan teknik yakın kızılötesi spektroskopisi tekniğidir. Tez çalışmasında yakın kızıl ötesi spektroskopisi tekniği üzerine yoğunlaşıp deneysel çalışmalarda bu tekniğine göre yapılmıştır.

Yakın kızıl ötesi spektroskopisi tekniği ışığın geçtiği ortamdaki absorpsiyon oranlarını temel alan bir tekniktir. Ölçüm aralıkları 750 nm ile 2500 nm arasındadır. Bu aralıkta kan hücreleri içindeki birçok bileşen ışıkla etkileşime girer. Bu etkileşim, kandaki bileşenlerin dağılımı hakkında bilgi verir. Tez çalışmasında, kan hücrelerinin ana bileşenlerinden biri olan glikoz ayrıntılı olarak incelenmiştir. Glikoz absorpsiyon aralıkları ve ayrıca yakın kızılötesi ışığa karşı glikoz reaksiyonları izlenmiştir.

Deneysel çalışmalar üç gönüllü birey üzerinden yürütülmüştür. Deneysel kullanılmak üzere üç farklı ışık dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmıştır. Deneysel çalışmalarda glikoz değişiminin gözlenebilmesi için deneysel kurgu geliştirilmiştir. Bu kurguya göre glikozun kandaki oranının az olduğu açlık durumu, glikoz yükleme durumu 1 ve glikoz yükleme durumu 2 olmak üzere üç farklı ölçüm alınmıştır. Toplamda gönüllüler ile her biri 30 saniye olacak şekilde 27 farklı ölçüm yapılmıştır. Yapılan deneysel çalışmaların sonucuna göre kandaki glikoz miktarı ile ışığın absorpsiyon miktarı değişim göstermektedir. Bu değişimin nonlineer olduğu gözlemlenmiştir. Ölçümlerde, ölçüm platformunda meydana gelen çevresel etkiler ve herhangi bir hareket göz ardı edilmemesi gereken belirgin bir etkiye neden olur. Ayrıca ölçüm probunun daha kararlı hale getirilmesiyle ölçümlerde daha iyi sonuçlar alınabileceği gözlemlenmiştir. Gelecek çalışmalarda ölçüm probuna sıcaklık ve nem sensörleri eklenerek çevresel faktörlerin etkisi azaltılacaktır. Ölçüm probunun kararlı hale getirilmesi için prob içerisinde kullanılacak tüm elektronik bileşenlerin kararlı halde durmasını sağlayacak tasarımlar yapılacaktır.

OBSERVATION OF BLOOD GLUCOSE CONCENTRATION VARIABILITY WITH NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY TECHNIQUE

SUMMARY

Diabetes is a metabolic disorder that occurs due to the fact that apparent glucose concentration is not balanced by the body. Diabetics should regularly monitor their blood glucose concentration value to avoid complications of diabetes. Until 1970s, this monitoring process could not be done in houses but with developing technology, it became possible.

The glucose concentration monitoring systems in use get measurement by invasive, minimally invasive and non-invasive techniques respectively. In the first generation and the second generation measurement systems, invasive techniques have been used. However, since invasive measurement causes discomfort, and it kills some nerves cells and also it posses the risk of infection, conducted studies focus mainly on non-invasive techniques.

Until now, numerous techniques have been used and innumerable studies have been carried out for non invasive measurements. Some of these studies have achieved to get partially sensitive measurements clinically. However, among the used techniques in conducted non-invasive measurement studies, Near Infrared Spectroscopy is the most successful one which also posses high potential to provide more sensitive results. In this work, we mainly focused on near infrared spectroscopy and we conducted experimental works by using this technique.

The near infrared spectroscopy is a techniques that based on the absorbance ratios in the environment where the light passes. Measurement interval is between 750 nm and 2500nm. In this interval, many components inside the blood cells interact with light. This interaction provides information about the distribution of components in blood. In this work, glucose which is one of the main components of blood cells was examined in detail. Glucose absorption ranges and also glucose's reactions to the near infrared light were monitored.

Experimental work was conducted on three volunteers. In these experiments three different light sources with three different wavelength were used. In experimental work, experimental scenario was developed to observe the glucose changes. According to this scenario, there were totally 3 different measurement time which can be listed as hungry state, glucose loading state 1 and glucose loading state 2. Totally, 27 different measurements were gotten from each volunteers where each measurement takes nearly 30 seconds.

According to the results of conducted experiments, there is a strict relation between the amount of glucose level in the blood cells and the absorbance of the light. It is observed that this relation has nonlinear behavior. In measurements, the environmental effects and any movement occurred in measurement platform would cause a notable effect which should not be ignored. Moreover, with having more stable probe design, measurements would be more reliable. As a future work, humidity and temperature sensors can be added to the current probe design so as to reduce the environmental effects. In order to make probes more stable, necessary design that enables all electronic components stay stable would be done.



1. GİRİŞ

Halk arasında şeker hastalığı olarak bilinen, diyabet hastalığı, pankreasın yeterli miktarda insulin hormonunu üretememesi, vücudun üretilen insülini efektif bir şekilde kullanamaması veya vücudun insüline karşı direnç göstermesi sonucu oluşan kronik bir hastalıktır. İnsülin hormonu üreten hücrelerin azalması, tedavisi olmadığından ömür boyu devam etmesi sebebiyle belli aralıklarla takip edilmesi gereken bir rahatsızlıktır [1].

Vücut ve hücreler için gerekli olan enerji glikozun yakılması ile sağlanır. Metabolizma alınan besinleri bağırsaklarda glikoza dönüştürerek vücudun kullanabileceği hale getirir. Bağırsaktan sonra glikoz kana geçerek hücrelere kan yoluyla taşınmaktadır. Besin alınıp glikoza dönüşüm sağlandıktan sonra kan glikoz konsantrasyonu artışa geçmektedir. Kan glikoz konsantrasyonu önglisemik aralıkta olduğu sürece vücutta herhangi bir rahatsızlık oluşmamaktadır. Kandaki glikozun artışı ile birlikte fazla glikozu dengelemek için pankreas tarafından insulin hormonu üretilmektedir. Şeker hastası olan bireylerde yeteri kadar insulin üretimi olmamaktadır veya vücut üretilen hormona karşı direnç göstermektedir. Bu durumda da kan glikoz konsantrasyonu önglisemik aralığı geçerek hastada kısa veya uzun süreli komplikasyonlara sebep olabilmektedir.

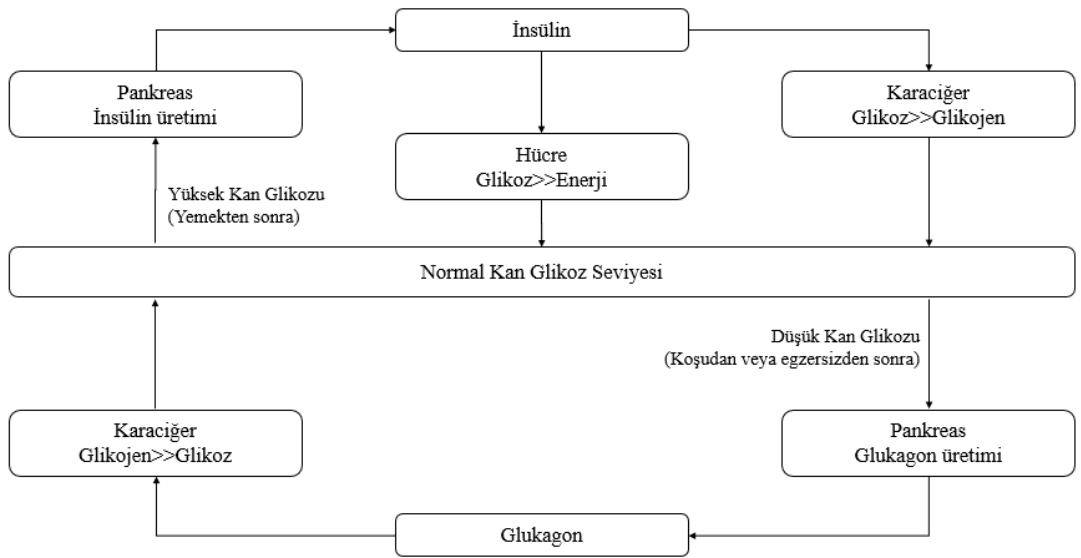
Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre şeker hastalığının dünyada yaklaşık 415 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir ve bu rakamın 2040'ta tahminen 642 milyona çıkması beklenmektedir [2]. Şeker hastalığı, diğer adıyla diyabet, ve buna bağlı komplikasyonlar çoğu ülkede erken ölümün başlıca nedenleri olarak kabul edilir ve yılda 5 milyondan fazla insan diyabet nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Ekonomik açıdan değerlendirildiğinde diyabetle ilgili sağlık harcamaları 2015 yılında 673 milyar doları bulmuştur. 2040 yılı için yapılan tahminlerde bu sayı 803 milyar dolara yükselmesi beklenmektedir. Bu göstergeler diyabetin 21. yüzyılın en zorlu sosyo-sağlık acil durumlarından biri olarak kabul edilmesini açıklar niteliktedir [3].

1.1 Diyabet Hastalığı

Genel olarak diyabet veya şeker hastalığı olarak bilinen “Diabetes Mellitus” kişinin vücudu yeterince insülin üretmediğinde veya kullanamadığında ve buna bağlı olarak uzun süre kan glikoz seviyesinin kontrol edilememesi durumunda ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır [4].

1.1.1 İnsan vücudundaki kan glikoz seviyelerinin düzenlenmesi

Glikoz, insan vücudu için biyolojik hücrelerdeki ana enerji kaynağıdır [4]. Glikoz seviyeleri, vücut dengesini sağlamak için vücut tarafından düzenlenir ve böylece kan glikoz konsantrasyon seviyesi normal değerlere ulaşır ve nispeten sabit kalır. Bu süreçte yer alan birçok hormon vardır ancak insülin bu hormonlar arasında en önemli olanıdır. İnsülin pankreasın beta hücreleri tarafından üretilir ve kandaki aşırı glikozun giderilmesini sağlar. Aynı zamanda kandaki dahili depolama için glikozun glikojene dönüşmesi için kontrol sinyali oluşturur. Kandaki glikoz seviyesi arttıkça, insülin hücreyi daha fazla glikoz kullanmak üzere uyarır ve sinyali karaciğere göndererek kandaki fazla glikozu glikojene dönüştürür. Böylece kandaki glikoz seviyesinde bir düşüş olur. Kandaki glikoz seviyesi fazla düştüğünde glukagon hormonu Şekil 1.1'de gösterildiği gibi glikojenin glikoza ayrılmasına yardımcı olur. Ayrıca insülin ve glukagon hormonlarının beraber çalışmasıyla kandaki glikoz düzeyinin sabit bir seviyede kalması sağlanır.



Şekil 1.1 : İnsülin ve glukagon ile kan glikoz düzeyinin düzenlenmesi [4]

1.1.2 Diyabet çeşitleri

Diyabetin en yaygın üç tipi Tip-1 Diyabet, Tip-2 Diyabet ve Gestasyonel (gebeliğe bağlı diyabet) Diyabet'tir. Tip-1 Diyabet, vücudun savunma sisteminin pankreastaki insülin üreten beta hücrelerine saldırdığı oto bağışıklık tepkimesinden kaynaklanır ve vücut artık ihtiyaç duyduğu insülini üretemez hale gelir. Tip-2 Diyabet'te ise vücut insülin üretebilir fakat vücut insüline karşı dirençlidir. Böylece kan glikoz konsantrasyonu dengesinden sorumlu olan insülin hormonu etkisini yitirmiş olur. Ayrıca zamanla insülin düzeyleri yetersiz hale gelebilir. Hem vücudun gösterdiği insülin direnci hem insülin hormonunun eksikliği yüksek kan glikoz konsantrasyonuna sebep olabilmektedir. Gestasyonel Diyabet ise sadece kadınlarda görülen ve genellikle gebeliğin 24. haftasından sonra başlayıp gebelik bitene kadar devam eden diyabet türüdür. Genellikle gebelikten sonra ortadan kalkar ya da Tip-2 Diyabet'e dönüşebilir. Diyabet hastalarının % 90'ı Tip-2 Diyabet'e sahiptir ve bu hastaların çoğunluğunu da yetişkinler oluşturur [4].

1.1.3 Diyabete bağlı komplikasyonlar

Kan glikoz konsantrasyon seviyesi, kandaki glikoz miktarını göstermektedir. Genellikle miligram/desilitre (mg/dL) olarak ölçülür. Normal kan glikoz konsantrasyon seviyesi veya önglisemik aralık 72-144 mg/dL ve patofizyolojik kan glikoz konsantrasyon seviyesi 36-540 mg/dL'dir [6]. Glikoz düzenleyici sistemin bozulması yada hasar görmesi kan glikoz konsantrasyon düzeyinin önglisemik aralığı aşmasına neden olur. Diyabet hastaları yüksek glikoz konsantrasyon düzeyi (Hiperglisemi) veya düşük kan glikoz konsantrasyon düzeyi (Hipoglisemi) durumlarında olabilirler. Her iki durum da kısa ve uzun vadeli komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Hipergliseminin organizmada kısa vadede zararlı bir sonucu yoktur ancak hipergliseminin sık görülmesi ve uzun süre devam etmesi sonucunda vücuttaki birçok sisteme zarar verebilecek çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu uzun vadeli komplikasyonlar, mikro-vasküler komplikasyonlar (küçük kan damarlarını içeren) ve makro-vasküler komplikasyonlar (büyük kan damarlarını içeren) olabilmektedir [6]. Hiperglisemi nöropati, nefropati ve retinopati gibi sinir hasarına, böbrek yetmezliğine ve körlüğe, kronik kalp hastalığına, inmelere ve periferik damar hastalığına yol açabilir. Bu komplikasyonların başlamasını önlemek için yapılan diyabet terapileri,

kan glikoz düzeyini öglisemik aralıkta tutmaya çalışır. Bu durum genellikle sıkı diyet yönetimi, fiziksel aktivite ve yemek öncesi insülin enjeksiyonları gibi uygun ilaçların kullanılması ile yapılabilir. Glikoz düzenleyici sistemin zarar görmesi ve ihmal edilen diyabet terapisi ile birlikte, özellikle uyku saatleri veya fiziksel aktivite sırasında olmak üzere hipoglisemi oluşması sonucunda tehlikeli olumsuz etkilere neden olabilir [4].

Hipoglisemi, beynin sürekli glikoz talebinde bulunması göz önüne alındığında, çoğunlukla beyni etkileyen bir durumdur. Bu nedenle, glikoz seviyeleri düştüğünde, beyin fonksiyonları azalır ve insanlar bilişsel yeteneklerini kaybedebilir ve en kötü senaryoda da hipoglisemi komasına girebilir. Hipoglisemi esas olarak kısa vadeli etkilere sahiptir ve farkındalık düzeyine göre sınıflandırılabilir [7]:

- Hafif hipoglisemi (kan glikoz seviyeleri 55 ile 70 mg/dL arasında), hayati organlara kan yönlendirilmesi ve periferik kan dolaşımının en aza indirgenmesi nedeniyle çarpıntılar, aşırı açlık, titreme, soğuk veya aşırı terleme ve görsel solukluk ile karakterizedir. Bu durumda, az miktarda yenen veya içilen karbonhidratlar ile kan glikoz düzeyini normal seviyelerine geri getirebilir [4].
- Orta şiddetli hipoglisemi (kan glikoz seviyeleri 55 ile 40 mg/dL arasında) ruh hali değişiklikleri, sinirlilik, konfüzyon, sersemlik, görme bulanıklığı, zayıflık ve uyuşukluk gibi merkezi sinir sistemini etkileyen semptomlarla karakterizedir [4].
- Şiddetli hipoglisemi (40 mg/dL'den az), konvülsiyonlar, bilinç kaybı, koma ve hipotermi ile karakterizedir. Bu durum zamanla uzarsa, geri döndürülemez beyin hasarlarını ve kalp problemlerini hatta ölüme neden olabilir. Bu durumda intravenöz dekstroz veya bir glukagon enjeksiyonu gereklidir [4].

1.1.4 Diyabet terapileri ve glikoz monitörü

Tip-1 Diyabet için klasik tedaviler insülin salınımının eksikliğini karşılamak için insülin enjeksiyonlarından oluşmaktadır. Bu enjeksiyonların hedefi glikoz konsantrasyon düzeyini önglisemik seviyeleri aralığında tutmaktır. Uygun bir dozaj, alınan gıda ve mevcut kan glikoz düzeyi hakkındaki bilgileri kullanarak belirlenir. Tip-2 Diyabet'in erken evresinde, insülin duyarlılığını iyileştiren ilaçlarla birlikte uygun bir diyet programı ve fiziksel egzersiz gerekebilir. Her iki durumda da kandaki glikoz düzeyinin izlenmesi önemlidir. Nitekim birkaç klinik çalışma, kişiye özel

parametrelerin izlenmesine göre ayarlanmış diyet, fiziksel egzersiz ve vücuda ilaç alımı (ekzojen insülinin subkutanöz enjeksiyonları dahil) temelli bir tedavi yoluyla kısa ve uzun süreli komplikasyonların azaltılabileceğini ortaya koymuştur [2]. En çok kullanılan yaklaşım günde 3-4 kez kan glikoz konsantrasyonu ölçümüne dayanmaktadır. Bu ölçümler Kan Glikozu Öz İzlemesi (KGÖİ) olarak adlandırılır. Hastalar özel şeritler üzerine parmaktan alınan bir damla kan ve özel bir cihaz yardımıyla kan glikoz düzeyini ölçmek zorundadırlar. KGÖİ ölçümleri hasta tarafından toplanır ve daha sonra periyodik ziyaretler sırasında doktor tarafından geriye dönük olarak analiz edilir, yorumlanır ve mevcut tedavi bu doğrultuda revize edilebilir. KGÖİ verileri glikoz değişkenliğini değerlendirmek için geriye dönük olarak analiz edilebilir [8].

Anlık glisemik durumu değerlendirmek için hasta tarafından gerçek zamanlı olarak bir KGÖİ ölçümü de kullanılabilir ancak bu ölçümlerin seyrek olması, glisemik aralık sapmaları ve dinamikleri hakkında tam bir bilgi vermez ve hasta herhangi bir zamanda farkında olmadan potansiyel olarak tehlikeli hipoglisemik/hiperglisemik olaylara yol açabilir [9].

1.2 Kan Glikoz Düzeyi Takibi

Kan glikoz düzeyini ölçmek için kullanılan en yaygın test, küçük bir kan örneği elde etmek için parmağa bir lanset cihazının saplanması, bir reaktif test şeridine bir damla kan damlatılması ve şeridi bir ölçüm cihazına sokarak glikoz konsantrasyonunun belirlenmesini içerir. Bu teknikte cihaz ve reaktif test şeridi ile birlikte glikoz konsantrasyonu elektriksel sinyallere çevrilir. Reaktif test şeritleri genellikle glikoz oksidaz prensibi üzerine çalışır. Farklı üreticiler farklı teknolojiler kullanır ancak çoğu sistem kan örneğindeki glikoz miktarı ile orantılı bir elektriksel karakteristiği ölçer [10]. Bu ölçüm tekniği literatürde invazif yöntem olarak geçmektedir.

Aralıklı olarak glikozun ölçülmesi tükürük, idrar, ter veya gözyaşı gibi diğer fizyolojik sıvılar yoluyla da yapılabilir ancak bu durumlarda, bu sıvılardaki glikozun tespitindeki gecikme göz önüne alınmalıdır [11].

KGÖİ sistemleri doğrudan ölçüm yapar, yani glikozun belirli bir özelliğini ölçerler. Bu aynı özellik başka bir madde türü için araştırılıyorsa, glikozdan elde edilenden çok daha farklı bir çıktı üretildiği anlamına gelir. Glikozun spektral, kimyasal ve

kompetitif bağlanma özelliklerinin, kan glikozu konsantrasyonları üzerinde etkisinin olduğu düşünülmektedir [9].

Ölçülen sinyal genellikle benzersizdir ve girişimler daha öngörülebilir olduğundan doğrudan ölçümler dolaylı olanlardan daha kararlı olma eğilimindedir. Aslında dolaylı ölçümler, bazı ikincil proseste glikoz etkisini ölçtüğü için, aynı sinyali üretebilecek diğer kimyasalların ve vücuttaki maddelerin varlığından etkilenir [11].

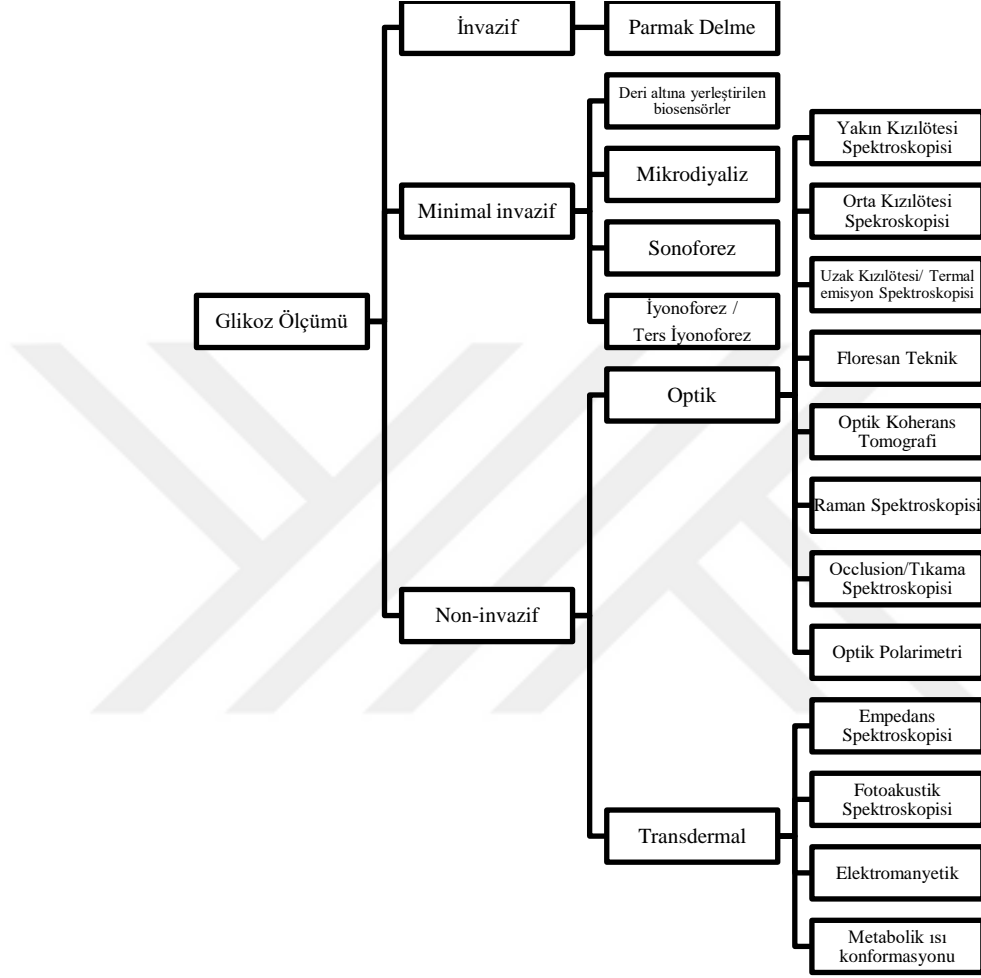
Literatürde kan glikoz düzeyinin ölçümünde üç yöntemin adı geçmektedir. Bunlar; invazif yöntem, minimal İnvazif yöntem ve non-invazif yöntemdir. Bu tezde non-invazif yöntem içerisinde bulunan yakın kızıl ötesi spektroskopisi tekniği kullanılarak kandaki glikoz düzeyinin tespiti yapılmaya çalışılacaktır.

1.3 Problem Belirlenmesi

İnvazif yöntem olan kan glikoz monitörü, ağrı, rahatsızlık ve enfeksiyon riski gibi pek çok dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle, hastalar ve kullanıcılar tarafından maliyet-etkinlik ölçütünde non-invazif glikoz takip cihazı arzu edilebilir. Bununla birlikte, modern non-invazif glikoz monitörleri, verileri analiz etmek için mühendislik problemleri ve istatistiksel konular nedeniyle gerekli doğruluğu şimdilik sağlayamamaktadır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Glikoz izleme yöntemleri, kullanılan transdüksiyon mekanizmasına bağlı olarak üç kategoriye ayrılır: İnvazif, Minimal İnvazif ve Non-İnvazif. Şekil 2.1’de çeşitli glikoz izleme yöntemlerinin özeti gösterilmiştir.



Şekil 2.1 : Çeşitli kan glikoz düzeyi ölçüm yöntemleri

Tezin bu bölümünde kan glikoz düzeyi ölçüm cihazlarının ilk ortaya çıkışından günümüze kadar olan gelişimi anlatılacaktır. Ayrıca ölçüm yöntemlerinden invazif yöntemin detaylarına girilecektir.

2.1 Kan Glikoz Ölçüm Cihazlarının Tarihçesi

İnvazif yöntem, parmağın iğne veya şırınga kullanarak delinip parmaktan kan örneklerinin alınması esasına gerektirir. Bu kan örneği daha sonra glikoz konsantrasyonunu ölçmek için kan glikozu ölçüm cihazına aktarılır. Minimal invazif yöntem için, glikoz konsantrasyonunu okurken sensörün cilde yerleştirilmesi gerekir.

İnvazif yöntem hastalar tarafından en çok kullanılan yöntemdir, çünkü bu yaklaşımda minimal invazif ve non-invazif yönteminde kullanılan cihazdan daha ucuz bir cihaz kullanılmaktadır. Bununla birlikte, invazif yöntem sıklıkla kan glikoz düzeyini okuması veya sürekli ölçüm için en iyi seçenek değildir çünkü hastalar bir ölçüm için kan aldığı anda rahatsız olurlar. Bu nedenle minimal invazif ve non-invazif yöntemler, kan glikoz konsantrasyonunun sürekli izlenmesi için popülerlik kazanmaktadır. Bu iki yöntem, invazif yöntem üzerinde birçok avantajı vardır. Örneğin, kan glikoz konsantrasyonu için kan örneği almayı gerektirmez [12].

Şekil 2.2, kan glikozu izleme sistemlerinin kronolojisini 70'li yıllarda ortaya çıktığı ilk kuşağından günümüze kadar göstermektedir [12]. Kan glikoz konsantrasyonu ölçüm yöntemini iyileştirmeyi amaçlayan gelişmeler, okuma doğruluğu, hassasiyeti, tekrarlanabilirliği, gelişen teknikler, cihazın boyutu ve gömülü sistem teknolojisindeki gelişmeler gibi çeşitli parametrelere bağlıdır. Her bir kuşaktaki gelişme sırasıyla bahsedilecektir.



Şekil 2.2 : Kan glikoz düzeyi ölçüm cihazının kronolojisi [13]

2.1.1 Birinci kuşak (invazif)

Anton Hubert (Tom) Clemens, 1971'de patentlenen ilk kan glikoz konsantrasyon sayacı olan Ames Yansıma Ölçer'in mucididir [12]. Bu cihaz Şekil 2.3'te gösterilmiştir. Bu glikoz konsantrasyon sayacı üzerine kan damlası uygulanması gereken bir enzim test bandı kullanır ve okuma işlemi tamamlandıktan sonra yıkanır.

Kan glikoz konsantrasyonu, sayaç tarafından okunan renge bağı olarak değişir. İlk kullanıma sunulduğunda, bu cihaz pahalı, nispeten büyük ve çok ağır (yaklaşık 1 kg) idi. Bu cihazı kullanmak için sensör alanı yaklaşık olarak 0,9525cm x 0,635cm boyutlarında olduğundan ölçüm için kullanılacak kan miktarı büyük miktarda olmaktadır. Test bandına kan yerleşimi yapılan cihaz her kan glikoz düzeyi okunduğunda yıkanması gerektiğinden bu cihazın kişisel ev kullanımı yerine doktorlar tarafından hastanede kullanılmaya daha uygun olmasına neden olmuştur. Bu cihaz Eytone (1972'de piyasaya sürülmüştür) ve Ames Glucometer (1971'de tanıtılan) gibi daha sonraki yansıtma renkölçerleri için referans tasarımı haline gelmiştir [14]. 1975'de Yellow Spring Instrument, 1962'den itibaren Clark ve Lyons tarafından geliştirilen enzim katalizli proses glikoz algılama yöntemine dayanan YSI 23 glikoz analizör modelini ticarileştirdi. Bu cihaz, glikozun oksidasyonunu ve ardından sırasıyla glikoz oksidaz ve enzim yabanturbu peroksidazı tarafından başlangıç cevabı sırasında oluşan hidrojen peroksitin oksidasyonunu kullanıldı [16]. Kan glikoz konsantrasyonu okumaları yapmak için, bu cihaz sadece 25 µL'lik tam kan örneğini gerektirmekteydi, ancak Ames yansıtma ölçer ile karşılaştırıldığında tespit doğruluğunu iyileştirmeyi başarmıştır [17]. Doktor, ofisine bağı durağan bir model olmasına rağmen, bu sensör teknolojisi, her yıl pazara giren artan miktarda yeni ürün ile ikinci nesil cihazın en son teknoloji ürünü avuç içi cihazları özellikle de evde kullanılan izleme cihazlar için temel haline gelmiştir [14].



Şekil 2.3 : Ames yansıtma ölçer [18]

2.1.2 İkinci kuşak (invazif)

ExacTech® şeridi, 1987'de MediSense tarafından ev uygulaması için üretilen ilk ticarileşmiş kan glikoz konsantrasyon ölçeridir (daha sonra MediSense kısmen Abbott Laboratuvarları haline gelmiştir) [15]. Bu teknoloji, daha önceki sensörlerde kullanılan oksidasyonun aksine bir elektron alıcısı olarak entegre bir elektrokimyasal ferrosen türev aracı olan Clark ve Lyons'un enzim biyosensör teknolojisi temelinde dayanmaktadır [16]. Bu cihaza bugüne kadar piyasaya sürülen her bir sürümü için glikoz okuma doğruluğu, boyutu ve işlevselliği açısından birçok yenilik yapılmıştır. Bu teknoloji yöntemi NovaBiomedic tarafından Lifescan ve Nova Max Plus tarafından OneTouch gibi birçok marka tarafından halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu glikoz sayaçlarının örnekleri Şekil 2.4'te sunulmuştur [19]. Kullanıcının, test bandını kullan at şeklinde tasarlanması ve şerit üzerindeki kimyasalların son kullanım tarihi olması sebebiyle cihazın yanında sürekli olarak test şeridi almayı gerektirmektedir.

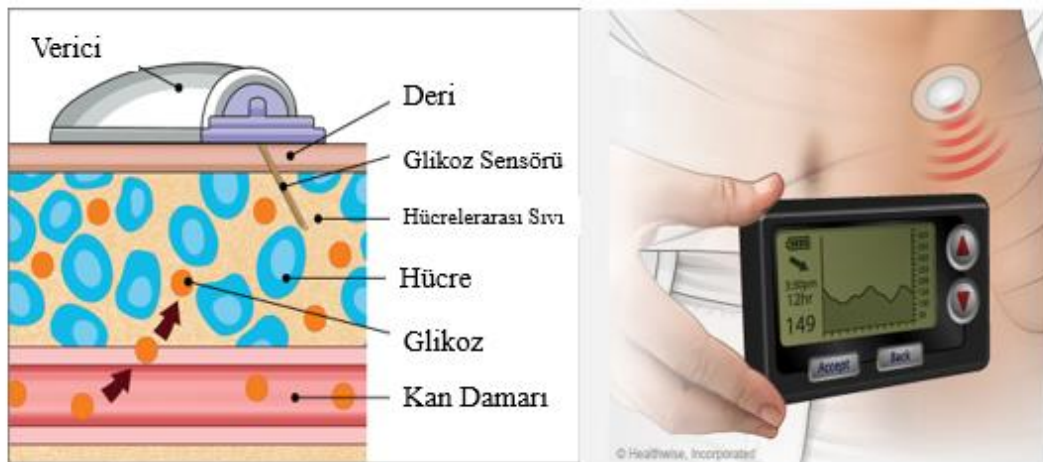


Şekil 2.4 : 21. yüzyıl glikoz konsantrasyon ölçüm cihazı [20]

2.1.3 Üçüncü kuşak (minimal invazif ve sürekli ölçüm)

Glikoz izleme sisteminin üçüncü nesli diğer nesillerdeki cihazlardan daha ziyade sürekli ölçüm yaparak kan glikoz konsantrasyonunu izlemeye yöneliktir. Bu izleme teknolojisi, cildin altına yerleştirilebilen ve kan almaya gerek olmadan bir hafta süreyle

cildin altında bırakılabilecek uygun bir sensörün gelişmesiyle mümkün olmuştur. Medtronic MiniMed Şirketi, Sürekli Glikoz İzleme (SGİ) sisteminin ilk cihazını üretmiştir ve bu cihaz Haziran 1991'de Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (AGİİ) tarafından onaylanmıştır. Çizelge 2.1'de yirmi birinci yüzyılın başından beri AGİİ tarafından onaylanmış veya Avrupa pazarına Avrupa Komisyonu'nu (CE işareti) işareti taşıyan sadece birkaç çeşit ticari SGİ cihazının bulunduğunu göstermektedir. Bu kişisel SGİ cihazı tipik olarak hamile kadınlar tarafından gebelik diyabet semptomları ve diyabet hastaları için doktorlarının tavsiyesiyle kullanılmaktadır. Kişisel SGİ cihazlarının bazıları, bir gösterge veya eğilim okları kullanarak kandaki glikoz konsantrasyon seviyelerinin değişimlerini gösteren alarmlarla donatılmıştır. Bazı SGİ cihazları ise glikoz konsantrasyonunun mevcut değerini ve bunun değişim oranı temelinde glikoz eşliğinin çaprazlanıp uzanmayacağını tahmin edebilen tahmini alarmlarla donatılmıştır. Kişisel bir SGİ cihazı normal olarak cihazı kullanan hastaya aittir. Hasta bu sistemi kullanarak glikoz seviyesini her dakika sürekli izleyebilir. Bu SGİ cihazı insülin pompasıyla birlikte çalışarak vücuttaki pankreas gibi işlev yapabileceği bütün bir sistem olarak kullanılabilir. Bu sistem ile insülin vücut tarafından gerekli olan doğru dozaj ile kan dolaşımına bırakılmaktadır. Bu sistem, insülin alımı üzerinde anlık ve sürekli terapötik ayarlamalar yapmaya olanak tanıyan gerçek zamanlı bir glikoz sonucu verebilir [21]. Bu yöntemde, Şekil 2.5'te gösterildiği gibi dokudaki glikoz konsantrasyon seviyelerini ölçmek için glikoz sensör elektrodundaki bir nano iğne cildin altına yerleştirilir.



Şekil 2.5 : Sürekli glikoz konsantrasyon ölçüm cihazı (minimal invazif) [22]

Çizelge 2.1 : Sürekli kan glikoz düzeyi ölçüm cihazları [21]

Cihaz	Şirket
CGMS Gold	Medtronic Diabetes (Northridge, CA)
Guardian Telemetered Glucose Monitoring System and Guardian RT	
GlucoWatch Biographer	Cygnus, Inc., (Redwood City, CA)
GlucoDay-S	A. Menarini Diagnostics, (Florence, Italy)
Dexcom Seven Plus	Dexcom (San Diego, CA)
FreeStyle Navigator	Abbott Diabetes Care (Alameda, CA)

2.1.4 Dördüncü kuşak (non-invazif)

Kan glikozu izleme cihazının son zamanlardaki gelişimi, non-invazif yönetime yöneliktir. Bu yöntem, insan vücudundaki kan glikoz düzeylerini ölçmek için insan vücudundan iğne ile kan almadan doğrudan ölçüm alanına sensörleriyle veya herhangi bir biyosensör türünün yerleştirilmesiyle Şekil 2.6’da gösterildiği gibi ölçmek için kullanılır. Bu teknolojinin geliştirilmesine yönelik çalışma 1957’den beri başlamış olup eserler günümüze kadar devam etmektedir. 2014’ten beri, bu teknolojiyi kullanarak üretilen yalnızca birkaç cihaz bulunmakadır ve bu cihazlar bazı ülkelerde mevcuttur. Non-invazif cihazlar Çizelge 2.2’de görüldüğü gibi listelenmiştir [23]. Non-invazif kan glikoz konsantrasyonu izleme cihazlarının çoğu, doğrudan kana temas etmeden kan glikoz konsantrasyon değerini okuduğu için tıbbi ürünler altında değil de tüketici ürünleri altında kayıtlıdır.



Şekil 2.6 : Ölçümü kulak memesinden yapan non-invazif yöntem (GlucoTrack) [21]

Çizelge 2.2 : Non-invazif yöntemle geliştirilen cihazlar [21]

Cihaz	Kullanılan Teknoloji	Ölçüm için hedef bölge	CE belgesi
C8 MediSensors - Optical Glucose Monitor System	Raman Spektroskopisi	Deri	CE işareti mevcut(2011)
Glucotrack – NonInvasive Glucose Monitors	Termal, ultrasound, elektromanyetik	Kulak memesi	CE işareti mevcut(2013)
OrSense NBM-200G (OrSense Ltd.)	Tıkanıklık Yakın Kızılötesi Işık Spektroskopisi	Parmak	CE işareti mevcut
Echo Therapeutics – Continuous Glucose Monitor	Gelişmiş cilt nüfuz etme teknolojisi	Deri	

2.2 İnvazif Kan Glikoz Takip Sistemi

İnvazif glikoz sayacında hastalar, Şekil 2.7’de gösterildiği gibi, glikoz izleme cihazının test şeridine az miktarda kanın damlatılması yoluyla kan glikoz konsantrasyon seviyelerini ölçebilmektedir.



Şekil 2.7 : İnvazif kan glikoz düzeyi ölçüm cihazı [24]

İnvazif glikoz izleme cihazı, elektrokimyasal hücre prensibine dayanarak iki ana bölümden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla:

Test şeritleri: Bunlar tek kullanımlıktır. Kandaki glikozla reaksiyona giren bazı kimyasallara sahip küçük bir kağıt parçasıdır. Şekil 2.8’de gösterildiği gibi şeridi sağlamlaştırmak için sert plastik bir tabana sahiptir. Birkaç kimyasal katman ara parçalar tarafından ayrılmıştır. Bir tabaka enzim glikoz oksidaz içerir, diğeri potasyum ferrisiyanür içerir. Bir başka katmanın akımını ölçmek için iki elektrod vardır. Bu tabakalar arasında, yukarıdaki tabakaları koruyan ve tüm tabakaları kanla reaksiyona girmesine yardımcı olan bir kat kimyasal mevcuttur.



Şekil 2.8 : Test şeritlerinin katmanları [25]

İzleme cihazları: İzleme cihazı, test şeridinden geçen elektrik akımını ölçer ve kandaki glikoz miktarı oluşan akımı değiştirir.

Hastalar test şeridine az miktarda kan koyduğunda kan, kılcal damar hareketiyle test şeridinin kenarlarına çekilir. Kan test şeritlerine akarken glikoz oksidaz tabakasıyla temas halindedir. Glikoz oksidaz enzimi kan içindeki glikoz ile reaksiyona girer ve glukonik asit üretir.

Üretilen glukonik asit, potasyum ferrosiyandır oluşturmak üzere potasyum ferrosiyandır tabakasında tepkime verir. Potasyum ferrosiyandır elektrot içindeki metallere reaksiyona girer ve elektrot tabakasında akım meydana getirir.

Kandaki daha fazla glikoz daha fazla glukonik asit oluşturur. Daha fazla glukonik asit daha fazla ferrosiyandır oluşturur ve daha fazla ferrosiyandır, elektrotlarda daha fazla akım oluşmasını sağlamaktadır [26].

İnvazif ölçüm yapan cihazların, hassasiyeti yüksek olması ve kan glikoz konsantrasyon seviyesinin aktif olarak yönetilmesinde rol alması gibi avantajları olmasına rağmen birçok dezavantajı da vardır. Bunlar;

- Test şeritleri tek kullanımlık olduğu için test şeritlerinin maliyeti, diyabetik cihazın tekrarlayan maliyetini artırma eğilimindedir.
- Bazı hastalar keskin araç ve gereçler görünce veya kan tutması sebebiyle kan görünce rahatsızlık duymaktadırlar.
- Hastalar her test için vücutlarından bir miktar kan kaybettiklerinden sık sık yapılan kan glikoz seviyesi ölçümünden rahatsız olurlar.
- Hastalar gerekli ekipman ve destekleri yanlarında taşımak zorundadırlar. Daha sonraları enfeksiyon kapmamaları için glikoz izleme cihazı ile beraber pamuk ve alkol taşımaları da gerekmektedir [4].

2.3 Minimal İnvazif Kan Glikoz Takip Sistemi

Minimal invazif izleme sistemi cilt hasarının az olduğu alternatif bir yöntemdir. İnsan derisi çeşitli tabakalardan oluşmaktadır, bu nedenle farklı teknolojiler, glikoz analizi için yeterli kan örneği almak sebebiyle çeşitli iletim mekanizmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Deri altı implante edilebilir biosensör, iyontoforez, sonoforez ve mikrodializ gibi minimal invazif ölçümler için cilde çok az zarar veren çeşitli teknikler önerilmiştir. Çalışmalar, kararlı durum koşullarında, Hücrelerarası Sıvı (HS) ve hücre içi glikoz konsantrasyonunun kandaki glikoz konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir [27] .

Deri altı ölçümlerde, algılama kısmı, HS'deki glikoz seviyesini algılamak için cildin altına yerleştirilmektedir. Sensörün harici kontrol devresi ile arabirimi, radyo frekansı veya optik araçlarla haberleşmesi sağlanmaktadır. Bu cihazlar, kan glikoz değerlerine

birkaç dakika süreyle HS gecikmesinin öngörülemeyen kaymalarını ve glikoz düzeylerini göstermektedir. Bu nedenle, geleneksel kan glikoz konsantrasyon ölçüm yöntemi ile sık kalibrasyon gerektirmektedir [27]. Ayrıca bu cihazların kullanım ömrü birkaç gün ile birkaç hafta arasında olmakla birlikte bu durum cihazların yaygın şekilde kullanılmasında engel teşkil etmektedir.

İyonotoforezi veya ters iyonotoforezi kullanan cihazlar, ölçüm bölgesi boyunca az miktarda elektrik akımının vücuda verilmesi temeline kurulmaktadır ve bu akım sebebiyle HS'da bulunan glikoz ve iyonların yüzeye ve elektrotlara doğru göç etmesine neden olmaktadır [28]. İyonotoforez kullanarak yapılan ölçüm, cilt tahrişine sebep olabilmekte, cihazın uzun sürede ısınması ile terleme, soğuk, sıcaklık ve fiziksel aktiviteler nedeniyle ölçümler yapılamayabilmektedir [27].

Sonoforez, HS'nın vücut dışına çıkması için deri üzerinde bulunan ve yüzeye ulaşan yolları açmak ve deri geçirgenliğini artırmak için düşük frekanslı ultrasonik dalgalar kullanılmaktadır. Vücut dışına çıkarılan HS, optik veya elektrokimyasal glikoz sensörü ile harici olarak kolayca analiz edilebilmektedir. Mikrodiyaliz yöntemi, hücrelerarası sıvıdan glikoz ölçümü için derinin altına implante edilen ince içi boş diyaliz elyafından yararlanmaktadır. Mikrodiyalizin sağladığı sonuçlar yeterince hassas olmasına rağmen, yine de, enstrümantasyonun maliyetinin yüksek olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca aletler hantaldır ve günlük aktivitelerde giyilememektedir [27].

Bu minimal invazif cihazlar sınırlı zaman aralıkları, zaman gecikmesi, kaymalar ve kararlılık sorunları yaşamaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar tarafından güvenilir non-invazif kan glikoz konsantrasyonu ölçüm cihazları için yenilikçi teknolojiler geliştirilmeye çalışılmaktadır [28].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Kan glikoz konsantrasyonu ölçüm cihazları ortaya çıktığından günümüze kadar yapılan çalışmalarda bazı araştırmacılar mevcut yöntemin hassasiyetini ve kararlılığı üzerinde çalışırken bir çok araştırmacı da invazif yöntemin dezavantajlarından dolayı non-invazif yöntem üzerinde çalışmalar yürütmüştür. Yapılan çalışmalarda araştırmacılar bir çok farklı teknik kullanmıştır. Kullanılan bu tekniklerde hassasiyet ve kararlılık invazif ölçüm kadar iyi olmasa da invazif yöntemin bir çok dezavantajını gidermeyi amaçlamaktadır. Ayrıca bugüne kadar yapılan çalışmalarda bazı tekniklerde klinik hassasiyet yakalanmış hatta hastaların kullanımı için piyasaya ürün dahi sunulmuştur. Geçmişten günümüze kadar non-invazif yöntemle yapılan ölçüm teknikleri, bu tekniklerin avantajları ve dezavantajları sunulmuştur.

Kan glikoz konsantrasyonunun izlenmesi için non-invazif yöntemler, invazif ve minimal invazif yöntemlerle geliştirilen teknolojilere göre kullanıcılar tarafından daha çok arzu edilebilir ve daha iyi bir alternatif sunmaktadır. Non-invazif ölçüm yöntemi, milyonlarca insanı düzenli kan glikoz testleri hakkında daha rahat ve konforlu hale getirebilir. Bu alanda çok sayıda araştırma ve deneysel çalışmalar yapılmış olsa da, başarılı bir non-invazif ölçüm tekniği için araştırmalar devam etmektedir. Günümüzde mevcut olan non-invazif yöntemlerin hiçbiri invazif yöntemlerle yapılan ölçümlerle aynı doğruluğa sahip değildir. Glikoz testi kandan yapılan analiz dışında tükürük, idrar, ter veya gözyaşı gibi biyolojik sıvılar üzerinde de non-invazif olarak denenmiştir. Bu biyolojik akışkanları kullanarak glikozun sürekli izlenmesi mümkün değildir. Dil, oral mukoza, dudak, timpanik membran ve cilt gibi doku bölgeleri aracılığıyla ölçümler gerçekleştirilebilir. Yapılan çalışmalarda oral mukoza ve dudağın ölçümü iyi korelasyon gösterse de cihaz tarafından uygulanan basınç glikozun spesifik ölçüm özelliklerini bozmaktadır. Ayrıca ağızdaki artık yiyecekler, ağzın herhangi bir bölgesi kullanılarak ölçüm yaparken de ölçümlere gürültü olarak yansımıştır [27].

İnsan timpanik zarı tarafından yayılan Yakın Kızılötesi Işık (YKI) ışınımı da kandaki glikozun bir göstergesidir. Timpanik zar yoluyla yapılan glikoz ölçümünde umut verici sonuçlar ortaya çıkmış olmasına rağmen bu ölçüm yönteminde düzenli kalibrasyona ihtiyaç duyulmaktadır [29]. Deri yoluyla yapılan non-invazif glikoz ölçümü parmak,

avuç içi, ön kol, kulak lobu, yanak ve kol gibi çeşitli alanlarda incelenmiştir [27]. Kan ile alternatif ölüm alanları arasındaki ölüm gecikmesi, mevcut glikoz seviyesi ve tahmin edilen kan glikozu ile izlemedeki hatayı en aza indirmek için önemli katkıda bulunabilir.

Kan glikozu hızlı dūřerken bazen kk bir gecikme komplikasyonlara neden olabilir. Parmakta bulunan kılcal damar ağının yüksek yoğunlukta bulunması, zaman gecikmesi olmaması ve kılların parmaklarda veya parmak uçlarında bulunmaması sebebiyle ölüm için en uygun yerlerden biri olarak gösterilmektedir. Ölüm yapacak kişinin yaşı, vücut kitle indeksi, diyabet tipi ve insüline bağımlılık gibi diğer faktörlerin ölüm bölge farklılıkları üzerinde önemli bir etkisi bulunmamaktadır [29]. Kan glikozu izlemede kullanılan non-invazif teknikler Őekil 3.1’de gösterilmiştir. Tüm bu teknikler arasında, Yakın Kızılötesi Işık Spektroskopisi (YKIS) tekniği kan glikozunu non-invazif olarak ölümde en yüksek potansiyele sahip teknik olarak öne çıkmaktadır.

3.1 Bioempedans Spektroskopisi

Bir dokunun empedansı, dokunun içinden yoğunluğu bilinen bir akımın geçmesiyle llebilir. Eđer deney farklı dalga boylarındaki alternatif akımlarla tekrarlanırsa, empedans (dielektrik) spektrumu belirlenir. Dielektrik spektrum, 100 Hz ile 100 MHz frekans aralığındaki alternatif akım ile llr. Plazma glikoz konsantrasyonundaki değişiklikler, kırmızı kan hücrelerinde, sodyum iyonu konsantrasyonunda bir dūř ve potasyum iyonu konsantrasyonunda bir artışa neden olur [30]. Bu varyasyonlar, hücre zarının dielektrik spektrumunda geçirgenliğini ve iletkenliğini belirleyerek tahmin edilebilen, kırmızı kan hücreleri zar potansiyelinde değişikliklere neden olmaktadır [31].

Vücut su içeriğinin ve dehidrasyonun etkisi gibi bazı problemler açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir [26]. Dahası, hücre zarlarını etkileyen bazı hastalıkların da ölüm sonuçlarında değerlendirilmesi gereken bir etkisi olduğu dūřnmektedir.

En bilinen çalışma bilek üzerinde konumlandırılmış bir saat benzeri cihazla gerçekleştirilmiştir.

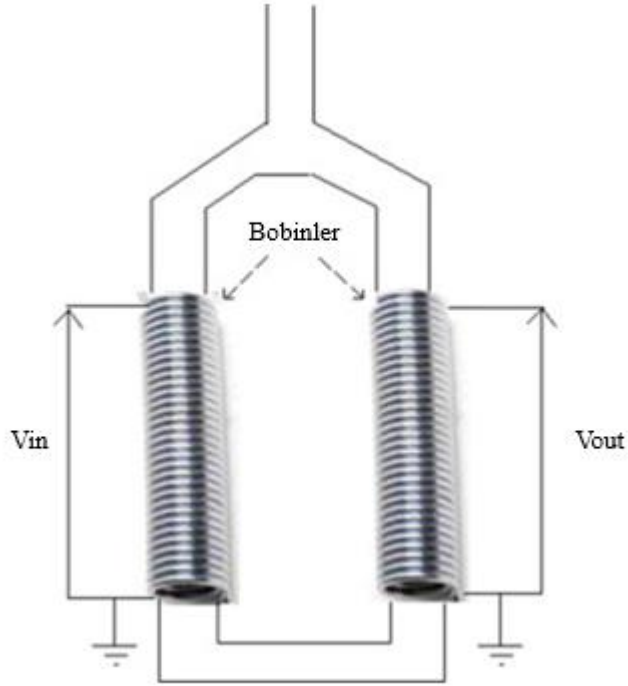


Şekil 3.1 : Çeşitli non-invazif teknikler

3.2 Elektromanyetik Algılama

Empedans spektroskopisine benzer şekilde, bu teknik de kanın dielektrik parametrelerini tespit etmeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte, empedans spektroskopisinde bir elektrik akımı kullanılırken elektromanyetik algılamada iki indüktör arasındaki elektromanyetik ilişki kullanılmaktadır. İndüktörlerin çalışma mekanizmasını temel alna bu yöntemde in vitro bağlamda, sistem Şekil 3.2'de bildirilen taslak ile açıklanabilir. Tüpler insan damarlarını canlandırmak amacıyla kan

içermektedirler. Deneyi daha gerçekçi yapmak için tüpler, in vivo bağlamda kan damarlarını çevreleyen dokuları (kabaca olsa da) taklit eden jelatin ile kaplanabilmektedir. İki indüktörün elektromanyetik eşleşimi, çözeltideki, yani bu durumda kandaki dielektrik parametrelerdeki değişikliklerle değişmektedir. Öte yandan, çözeltilerin dielektrik parametreleri glikozdan etkilenmekte ve dolayısıyla glikoz konsantrasyonunun bir tahmini yapılabilmektedir. Yöntemden daha ayrıntılı bahsedecek olursak, birincil indüktöre uygun frekanslı bir gerilim sinyali V_{in} 'nin uygulanmasına dayanır. Elektromanyetik eşleşim sonucunda ikincil indüktörde V_{out} sinyali üretilecektir. Giriş indüktöründeki ve çıkış indüktöründeki sinyallerin efektif değerlerinin oranları ile elde edilen değer glikoz konsantrasyonuyla ilişkisel olduğu belirtilmektedir. Bu teknikte kullanılan frekanslar 2.4-2.9 MHz aralığındadır. Bununla birlikte, araştırılan bileşenin sıcaklığına bağlı olarak, glikoz değişikliklerine duyarlılığın maksimuma ulaştığı optimal bir frekans vardır. Örneğin, 24°C'de en uygun frekans 2.664 MHz olduğu tespit edilmiştir [28].



Şekil 3.2 : Elektromanyetik algılama sisteminin taslağı [28]

Sıcaklık elektromanyetik algılama tekniği ile yapılan ölçümlerde güçlü bir etkiye sahiptir. Aynı zamanda sıcaklık en uygun araştırma frekansını da etkiler. Bununla birlikte kan dielektrik parametreleri glikoz dışındaki başka parametrelerden de etkilenmektedir [28].

3.3 Fotoakustik Spektroskopisi

Fotoakustik Spektroskopisi, ışığın absorpsiyon özelliğini içermektedir. Monokromatik ışık, numune üzerine düştüğünde vücut sıvıları tarafından ışığın absorpsiyonu nedeniyle lokalize olarak kısa süreli ısınma meydana gelmektedir. Bu termal genişleme, uygun ultrasonik çevirici tarafından algılanabilen ultrasonik basınç dalgası üretmektedir. Kan glikozu, saçılma veya absorpsiyon değişikliğinden dolayı lazerle oluşturulan basınç dalgalarının tepeden tepeye değerindeki değişimleri ölçerek analiz edilebilmektedir [33].

3.4 Florans Tekniği

Florans tekniği, belirli frekanslardaki ışıklarla uyarılan insan dokuları tarafından flüoresanın oluşumu temeline dayanmaktadır. Glikoz analizinde, bir glikoz çözeltisi 308 nm dalga boyunda ultraviyole bir lazer ışığı ile uyarıldığında, 380 nm'de en fazla olmak üzere 340, 380, 400 nm'de floresans algılanabilmektedir [34]. Floresan yoğunluğunun çözeltideki glikoz konsantrasyonuna bağlı olduğu da kanıtlanmıştır. Ayrıca bu teknikte görünür spektrumdaki ışık kullanılabilir, ancak bu ışık solüsyonların değil de dokuların flüoresanının incelenmesi için daha uygun olmaktadır.

Dokularda ultraviyole ışın kullanımı flüoresana ek olarak güçlü saçılma olaylarına yol açabilmektedir. Dahası, farklı dalga boylarını kullanırken dahi, flüoresan fenomeni sadece glikoza değil aynı zamanda cilt pigmentasyonu, kızarıklık, epidermal kalınlık gibi birkaç parametreye de bağlı olmaktadır [35].

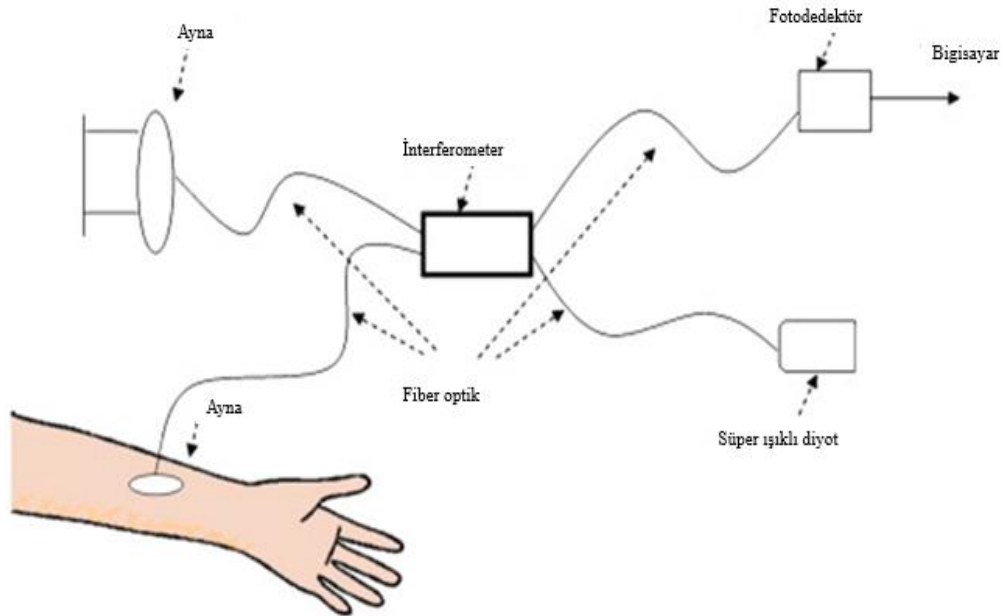
3.5 Optik Koherans Tomografisi

Optik Koherans Tomografi (OKT), süper ışıklı ışık gibi düşük koherensli ışık ile interferometrik sinyali ölçmek için referans kol, örnek kol ve referans kolundaki hareketli ayna ve fotodetektör olan bir interferometre kullanımına dayanmaktadır [36]. Dokulardan geri saçılmış ışık, interferometrenin referans kolundan geri döndürülen ışık ile birleştirilir ve elde edilen interferometrik sinyal, fotodetektör ile ölçülmektedir. Ölçülen değer, örnek kolundaki geri yansıyan ışık ile referans kolundaki yansıyan ışık arasındaki gecikme korelasyonudur [34]. Deney sisteminin blok diyagramı Şekil 3.3'de bildirilmiştir. Aynayı, interferometrenin referans koluna getirmek, dokuları

yaklaşık 1 mm derinliğe kadar taramaya izin vermektedir. Aynayı örnek koluna hareket ettirerek doku yüzeyinin taranması sağlanır. Bu nedenle, bu teknik yüksek çözünürlüklü iki boyutlu görüntüler elde etmek için ayrıntılı ve yanal tarama özelliğine sahiptir. Doku yayılma özellikleri, dağılma merkezlerinin (hücresel bileşenler, proteinler vb.) kırılma indeksinin hücrelerarası sıvının kırılma indeksine oranına oldukça bağlıdır. Hücrelerarası sıvıdaki glikoz konsantrasyonunda artış, kırılma indeksinde artışa neden olur, böylece kırılma indisi uyumsuzluğunda azalma ve dolayısıyla saçılma katsayısı belirlenir. Bu nedenle, geriye dağılmış ışık tarafından üretilen OKT verilerinden, hücrelerarası sıvıdaki glikoz konsantrasyonunun bir tahmini elde etmek mümkündür [28].

OKT tekniği harekete duyarlı olabilmektedir. Dahası, cilt sıcaklığında ufak değişiklikler önemsiz etkilere sahip olmasına rağmen, birkaç derecedeki değişiklikler sinyal üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir [37].

Ölçüm için vücut bölgesi, genellikle önkoldaki deridir. Daha spesifik olarak, deri üst dermisindeki hücrelerarası sıvıdaki glikoz konsantrasyonu araştırılmıştır.



Şekil 3.3 : Optik kohorans tomografisinin taslak şeması [28]

3.6 Raman Spektroskopisi

Raman spektroskopisi tekniği bir çözeltilinin molekülünde salınım ve dönüşümü indüklemek için lazer ışığı kullanılması temeline dayanmaktadır [34]. Sonuçtaki dağınık ışık absorbsiyonu, çözeltideki çözünen maddelerin konsantrasyonuna bağlı olan molekül titreşimlerinden etkilenmektedir. Bu nedenle, glikozun bulunduğu insan sıvılarındaki glikoz konsantrasyonunun tahmini yapmak mümkün olmaktadır. Genel olarak düşünölen Raman spektrumu 200-1800 cm^{-1} aralığındadır [38]. Bu aralıkta, glikozun Raman spektrumu diğer bileşiklerinkinden oldukça farklılaşabilmektedir. Bu teknikte düşük maliyetli sabit dalga boylu lazerler kullanılabilir. Son zamanlarda, geleneksel Raman spektroskopisinde iyileştirme önerilmiş (yüzey-arttırılmış Raman spektroskopisi), bu durum edinimin duyarlılığını artırabilir veya edinim süresini azaltabilir [39].

Raman spektroskopisi tekniğindeki ana sınırlamalar, lazer dalga boyunun ve yoğunluğunun istikrarlı olmaması ve uzun spektral edinim süreleri ile ilgili olmaktadır.

Bu teknikte en yaygın kullanılan ölçüm bölgesi gözdür. Lazer ışığı teğetsel olarak gözün önünden geçirilmektedir. Olası diğer bir ölçüm yeri insan derisidir, ancak lipidler gibi ölçümlerde gürültüye sebep olan bileşimler mevcut olmaktadır [40].

3.7 Optik Polimetri

Polarize edilmiş ışık, optik açıdan aktif çözünenleri (örneğin kiral moleküller) içeren bir çözeltiliyi enine polarize ettiğinde ortaya çıkan olguyu temel alır: ışık, optik olarak aktif olan bileşen tarafından konsantrasyonuna bağlı olarak belirli bir açı ile polarizasyon düzlemini döndürmektedir [34]. Glikoz, kiral bir moleküldür ve ışığın bu molekül üzerindeki rotasyon özellikleri uzun süredir bilinmektedir. Glikoz ile indüklenen polarizasyon değişikliklerinin araştırılması, insanlarda glikoz ölçümü için önerilen ilk non-invazif teknik olarak bildirilmektedir [41]. Bu tekniğin avantajı, görünür dalga boylundaki ışığın kullanılabilmesidir. Bu sebeple optik bileşenler kolaylıkla minyatürize edilebilir.

Optik polimetri tekniğinde saçılan ışık tarafından depolarize edildiğinden incelenen dokunun saçılma özelliklerine duyarlıdır. Sonuç olarak cilt üzerinden optik polarimetri tekniği ile araştırılma yapılması sakıncalıdır çünkü özellikle stratum corneuma bağlı olarak cilt yüksek saçılım göstermektedir. Bu tekniğin özgünlüğü zayıftır çünkü insan

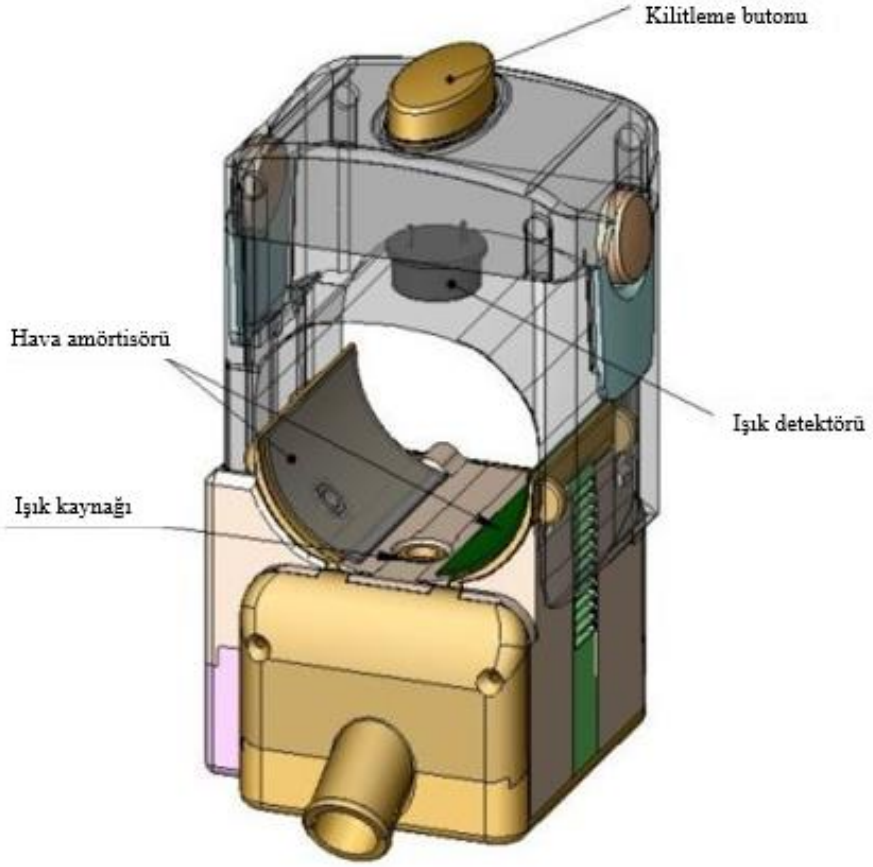
sıvıları içinde bulunan askorbat, albumin ve glikoz gibi bileşenler optik olarak aktiftir. Bununla birlikte farklı dalga boylarında ışığın kullanılmasıyla özgünlük kısmen iyileştirilebilir. Hataları oluşturan diğer sebeplerde, çözeltinin sıcaklık ve pH'ındaki değişikliklerdir.

Bu teknik için tercih edilen bölge gözdür ve daha detaylı olarak bakıldığında korneanın altındaki sulu bölgedir [42]. Kornea, aslında stratum corneuma sahip olmadığından düşük saçılma özelliklerine sahip olmaktadır. Düşük saçılma özelliklerine karşın oluşan hataların bazı kaynakları, göz hareketleri ve korneal rotasyonlardan kaynaklanmaktadır [43].

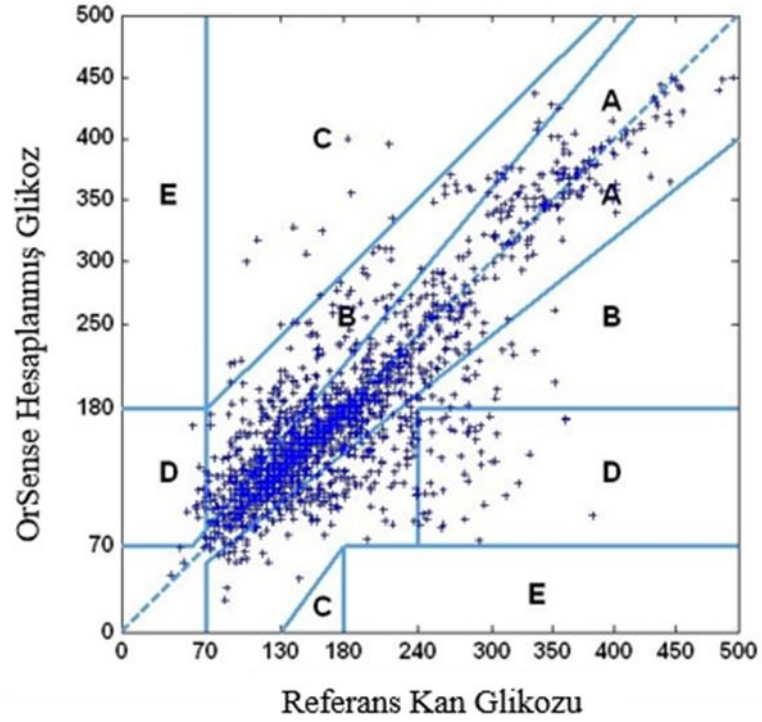
3.8 Tıkanıklık Spektroskopisi

Tıkanıklık spektroskopisi, ışık saçılımı olay örgüsüne dayanmaktadır. Glikoz konsantrasyonu ve saçılım arasında ters bir ilişki vardır ve bu da daha kısa optik yol ve daha az absorpsiyona neden olmaktadır. Şekil 3.4, tıkanıklık spektroskopisi ile yapılmış non-invazif glikoz izleme probunun şematik diyagramını göstermektedir [44].

Bu teknikte, birkaç saniye boyunca kan akışını durdurmak için pnömatik manşon kullanılarak basınç uygulanmaktadır. Uygulanan bu basınç kan basıncını arttırmaktadır veya kan hacmini değiştirmektedir. Aynı zamanda, numuneye ışık gönderilir ve gönderilen ışık, glikoz konsantrasyonunu algılayabilen bir detektör ile tespit edilmektedir. İnsan vücudundaki (parmak kökü) kan akımının bu şekilde durdurulması, üretilen sinyali güçlendirir; böylece sinyal-gürültü oranını arttırmaktadır. Bu dinamik sinyal ile glikoza duyarlılığı ve gürültüye karşı sağlamlığı artırarak daha doğru bir glikoz ölçümü sağlamaya çalışılmaktadır. Tıkanıklık spektroskopisi ile insan vücudunda glikoz tespiti için en iyi ölçüm alanı parmak köküdür [45-47]. Araştırmacılar glikoz konsantrasyonunu değerlendirmek için deming regresyon analizi kullanılmıştır. Ayrıca, regresyon analizinin doğruluğunu kontrol etmek için bir Clarke hata analizi kullanılmıştır. Şekil 3.5'te gösterildiği gibi, ölçüm noktalarının %69.7'si A bölgelerinde ve %25.7'sinde B bölgelerinde düştüğünü gösterilmiştir. Doğru glikoz ölçümü için mümkün olduğunca yüksek sinyal-gürültü oranı gerekmektedir [35].



Şekil 3.4 : Non-invazif glikoz izleme probunun şematik gösterimi [44]



Şekil 3.5 : Tıkanıklık spektroskopisi tabanlı hata ölçüm analizi [44]

3.9 Termal Emisyon Spektroskopisi

Bu teknoloji farklı yaklaşımları içermektedir. Termal gradyan spektroskopide vücudun doğal olarak yaydığı kızılötesi ışınım ile glikozun absorpsiyon etkisinin birbiri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [34]. Bazı çalışmalarda cilt, absorpsiyon etkilerini bastırmak için yaklaşık 10°C'ye soğutulmuştur [49].

Vücudun veya doku sıcaklığının her çeşidi, güçlü bir gürültü etkisi oluşturmaktadır. Birkaç faktörün fizyolojik (sirkadiyen periyodiklik gibi) ve patolojik (örneğin ateş durumu) gibi sıcaklık farklılıklarına neden olabileceği düşünülmektedir [50].

Bu teknik için ölçüm bölgesi, önkol veya parmak derisi olabilmektedir. Bununla birlikte, olası başka bir ölçüm bölgesi kulak bölgesi olabilir; timpanik zarın yaydığı kızılötesi radyasyonunu ölçmek için sensör kulak kanalına sokulabilmektedir [28].

3.10 Orta Kızılötesi Işık Spektroskopisi

Orta kızılötesi ışık spektroskopisi, 2500-10,000 nm spektrumdaki ışığın ölçümünü ve analizini temel almaktadır [34]. Tekniğin temel fiziksel ilkesi, yakın kızılötesi ışık ile benzerdir. Bununla birlikte, YKI ile karşılaştırıldığında, daha yüksek dalga boylarından dolayı, orta kızılötesi, saçılım olaylarını ve absorpsiyonu artıran etkiler göstermiştir. Bu nedenle, ışığın doku penetrasyonu birkaç mikrometreye ulaşabilmektedir [48]. Bu mesafe insan derisi söz konusu olduğunda stratum corneuma karşılık gelmektedir. Bunun sonucu olarak, yalnızca yansıtılan, dağınık ışık ölçülmeye çalışılmaktadır. Vücudun bir ucundan diğer ucuna iletilen ışık olmamaktadır.

3.11 Yakın Kızılötesi Işık Spektroskopisi

Yakın kızılötesi ışık spektroskopisi, 750-2500 nm bölgesinde ışığı kullanır ve bu teknik de dokuyu düşük enerjili ışınım ile incelemektedir [51]. YKI aralığındaki ışınım, vücutta görünür dalga boylu ışıktan veya orta kızılötesi ışınımından daha derine nüfuz edebilir. YKI spektral bölgede, hemoglobin, lipid ve su absorpsiyon bandı yoğunluklarının, ışığın dokuya nüfuz etmesini sağlayacak kadar düşük olduğu ve yakın kızıl ötesi spektral ölçümleri mümkün kılan birkaç dalga boyu aralığı vardır. Tanı ve izlemeyle ilgili bileşikler tarafından belirli olan absorpsiyon, güvenli ve uygun bir in vivo ölçüm sağlayabilmektedir.

Yukarıda tartışılan non-invazif teknikler arasında, YKIS kan glikoz konsantrasyonu ölçümü için umut verici sonuçlara sahiptir ve geniş çapta araştırılan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır [52-54].



4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Non-invazif kan glikoz konsantrasyonu ölçüm cihaz tasarımı yakın kızılötesi ışık spektroskopisi yöntemini temel almaktadır. Bu bölümde YKIS yönteminin detaylarına değinilecektir. Daha sonra YKIS yönteminden alınan sinyallerin kuvvetlendirici devresinin tasarımı ve sinyallerin analog değerlerden dijitale çevrilmesi kısımları incelenecektir.

4.1 Yakın Kızılötesi Işık Spektroskopisi

Son birkaç on yılda optik teknolojinin hızla gelişmesi ile birlikte, YKIS klinik uygulamalar ve bilimsel araştırmalar için daha güçlü bir araç haline gelmiştir [55]. Son yıllarda geliştirilen mikroelektronik ile YKIS, birçok fizyolojik parametrenin izlenmesi için popüler hale gelmiştir çünkü basit, ekonomik, güvenli ve kullanışlı online izleme sağlayabilmektedir [56]. Ölçüm için belirli reaktiflere ihtiyaç duyulmadığından, düşük maliyetle analizler yapmak mümkündür [27]. YKI ışınımı farklı cilt katmanlarından deri altı alana geçebilmektedir. Teknik, oksijenli ve deoksijenasyonlu hemoglobinin non-invazif ölçümünde başarıyla uygulanmıştır [57].

Elektromanyetik spektrumun (750-2500 nm) YKI bölgesindeki radyasyonu kullanan bir spektroskopik yöntemdir [27,58]. Yakın kızılötesi spektrum aralığı üç temel bant aralığından oluşmaktadır. Bunlar bütünleşik yüksek ton bant aralığı (2000-2500 nm), birinci yüksek tonlu bant aralığı (1400-2000 nm) ve ikinci veya daha yüksek tonlu bant (750-1400 nm) aralığından oluşmaktadır. Deri altı glikoz ölçümünde ışığın vücudun birkaç mm derinliğine girebilmesini sağlamaktadır. Işınımın cilde nüfuz etmesi dalga boyundaki artışla birlikte azalmaktadır [41]. Işık doku ile etkileşime girdiğinde, dokudaki kromoforlarla etkileşime girmesi nedeniyle kısmen absorbe edilir ve dağılır [28]. Bütünleşik ve birinci yüksek ton bölgelerinde glikoz absorpsiyon bilgisi bulunurken, daha kısa dalga boyu bölgesi saçılım bilgisini taşımaktadır [53].

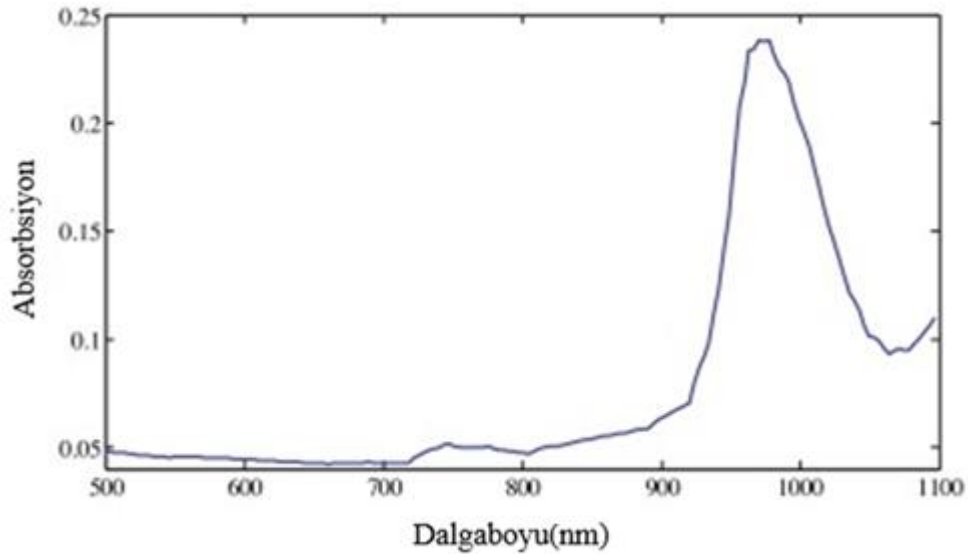
Yaklaşık 20 yıllık araştırmaya rağmen, güvenilir ve doğru bir non-invazif YKI glikoz izleme cihazı henüz geliştirilmemiştir. Dinamik ve karmaşık arka plan sinyalleri

nedeniyle, glikoz tarafından üretilen düşük değerlikli non-invazif sinyalin algılanması zor olmaktadır. Bu sinyaller, glikozun zayıf spektrumunu engelleyen su, hemogloblin ve lipidler gibi diğer aktif kromoforların spektrumlarından kaynaklanmaktadır [54]. Kıızılötesi bölgede çeşitli aktif biyolojik bileşenlerin absorpsiyon tepe noktaları Çizelge 4.1'de gösterilmektedir.

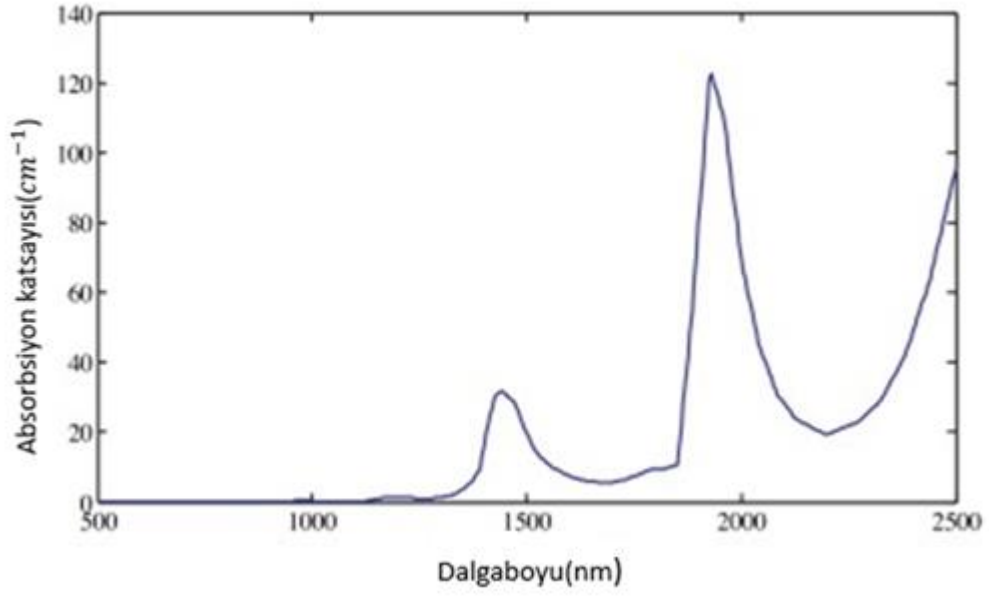
Çizelge 4.1 : Çeşitli kan bileşenlerin YKI bölgesindeki absorpsiyon spektrumu [43,59]

S. No	Biyolojik bileşen	Absorpsiyondaki en yüksek dalga boyları
1	Glikoz	1408 nm, 1536 nm, 1688 nm, 2261 nm and 2326 nm
2	Su	1450 nm, 1787 nm and 1934 nm
3	Yağ	2299 nm and 2342 nm
4	Protein	2174 nm and 2288 nm

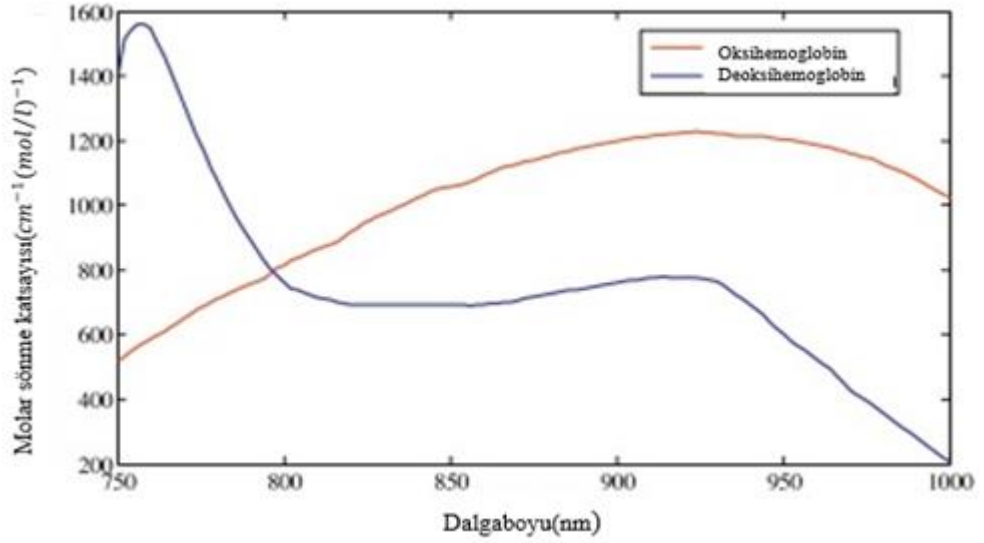
Glikoz, su, oksihemogloblin ve deoksihemogloblin ile lipidin absorpsiyon spektrumu Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1 : Su içindeki glikozun absorpsiyon spektrumu [27]



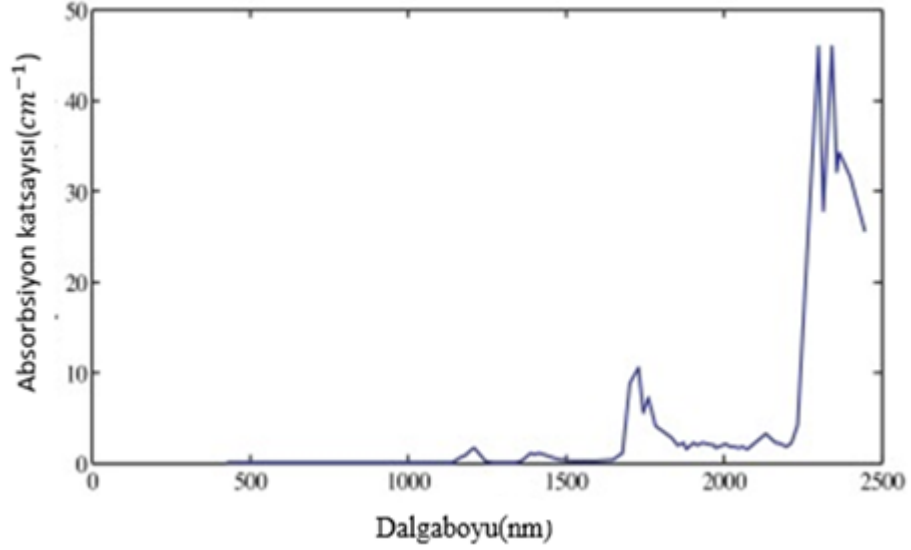
Şekil 4.2 : Suyun absorpsiyon spektrumu [60]



Şekil 4.3 : Oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin molar sönme katsayıları [61]

Literatürde glikozun analizi ve tahmini yapılabilmesi için, suyun absorpsiyonunun düşük olduğu ve ölçüm sinyalinin enjisinin yüksek olduğu birinci yüksek ton bölgesi olan 1500-1850 nm ve bütünleşik yüksek ton bandı olan 2050-2392 nm arasındaki yakın kızılötesi ışığının dalga boyunun daha uygun olduğunu ortaya koymaktadır. Bütünleşik bant aralığında glikozun absorpsiyonu diğer bant aralıklarına göre üç kat

daha fazla olmasına rağmen YKI ışıklarının su ile daha yüksek absorpsiyonu nedeniyle penetrasyon tepeleri bu aralıkta dardır [62].



Şekil 4.4 : Lipidin absorpsiyon spektrumu [27]

Numunenin kantitatif analizi için ışığın doğrusal absorpsiyonuna dayalı elektronik absorpsiyon kullanılır. Beer-Lambert yasası, bir numunedeki absorbe eden bileşiğin konsantrasyonunun ölçülmesi için kullanılır. Beer-Lambert yasasına göre ışık zayıflaması, numunenin kalınlığı ve numunedeki bileşenlerin konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır. ϵ , molar sönme katsayısı olarak bilinen, orantılılık sabitidir [27]. Denklem (1)'de modifiye Beer-Lambert yasasına göre A zayıflamayı göstermektedir:

$$A = \log\left(\frac{I}{I_0}\right) = \epsilon \times C \times d \quad (1)$$

Denklem 1'de kullanılan sembollerin ne anlama geldiği aşağıda belirtilmiştir:

I_0 = Numuneye gönderilen ışığın yoğunluğu

I = Numuneden geçen ışığın yoğunluğu

ϵ = Molar sönme katsayısı ($L \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$)

C = Bileşenlerin konsantrasyonu (mol/L)

d = Işık kaynağından çıkan fotonların dedektöre kadar aldığı yolun uzunluğu

Dokuda daha fazla kromofor (bileşen) bulunduğu göz önüne alındığında, Beer-Lambert yasası, her kromoforun absorpsiyon katsayısının eklenmesi yapılarak tekrardan yazılabilir [63]. Ortaya çıkan zayıflama, denklem 2'de gösterilmiştir:

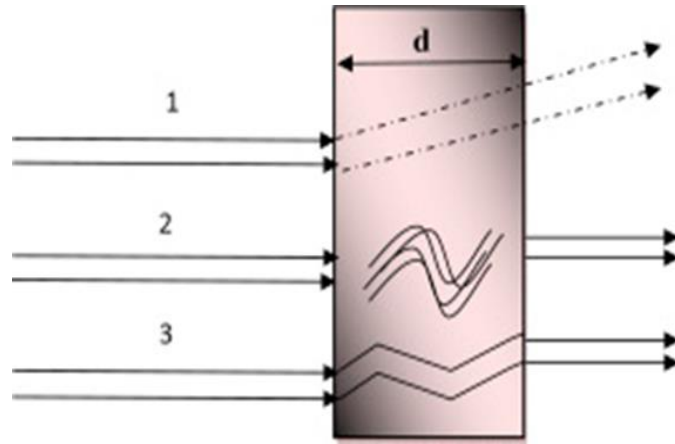
$$A = [\varepsilon_1 \cdot C_1 + \varepsilon_2 \cdot C_2 + \varepsilon_3 \cdot C_3 + \dots + \varepsilon_n \cdot C_n] \cdot d \quad (2)$$

n = Numunede kullanılan bileşenin numarası

C_n = Numunedeki n. bileşenin konsantrasyonu

ε_n = Numunedeki n. bileşenin molar sönme katsayısı

Beer-Lambert yasası, ışık kaynağından gönderilen ışığın tek renkli olması ve numunede saçılma olmadığını varsaymakla birlikte, kan glikozu konsantrasyon ölçümlerinde doku saçılma özelliğinden dolayı hatalar meydana gelmektedir. YKIS ile niceliksel ölçümler yapmaya çalışırken saçılma en büyük sorundur. Dokudaki yakın kızılötesi ışığın toplam zayıflamasının yaklaşık %80'i saçılma ve %20'side absorpsiyondan kaynaklanmaktadır. Şekil 4.5'de, foton 1 normal yolundan dağıtılarak detektör tarafından algılanamayabilir ve foton 3 de daha uzun bir yol kat ederek d mesafesini alır. Dokudaki tüm fotonlar tarafından dolaştırılan yol uzunluğu d her üç durumda da aynı değildir. Yol uzunluğu, deneklere, ölçülen bölgeye ve ışığın dalga boyuna bağlıdır. Biyolojik doku gibi oldukça dağınık bir ortamda, fotonlar yol uzunluğu d 'den çok daha büyük bir mesafe kat ederler. Yol uzunluğu düzeltilmesi için ölçüleme faktörü olarak diferansiyel yol uzunluğu faktörü (DYUF) kullanılır [27].



Şekil 4.5 : Doku üzerinden geçen ışık, foton 1 doku tarafından dağılır, foton 2 doğrusal mesafeden (d) geçer ve foton 3 doğrusal mesafeden (d) daha uzun bir yol kat ederek geçer [27].

Modifiye edilmiş Beer-Lambert yasası ek bazı faktörleri içerir:

$$A = \log\left(\frac{I}{I_0}\right) = \varepsilon \times C \times d + G \quad (3)$$

Modifiye Beer-Lambert yasasındaki zayıflama ve belirli sönme katsayısı artık lineer olarak ilişkili değildir, nonlineerlilik derecesi saçılma katsayılarının bir

fonksiyonudur. Dokunun optodların geometrisi ile birlikte saçılma katsayısı G 'de düşünülür. G 'nin bilinmemesi nedeniyle, kromofor konsantrasyonunun mutlak bir hesabı Denklem 3'ten türetilemez. Bu, doku yakın kızılötesi spektroskopisinde temel bir sorundur. Ortamdaki tüm kromoforlar için G 'nin aynı olduğunu varsayarsak, diferansiyel denklem kullanılarak iki kromofor arasındaki G değeri Denklem 4'ü kullanarak elimine edilebilir. Sonuç olarak, yalnızca kromofor konsantrasyonundaki değişiklikler YKIS tarafından ölçülebilir [64]. DYUF ve d 'nin sabit kalması ve ölçüm periyodunda bilinmesi durumunda kromofor konsantrasyonundaki değişiklikler için niceliksel veriler elde edilebilir.

$$\Delta(A) = \varepsilon \cdot \Delta(C) \cdot d \cdot DYUF \quad (4)$$

Genellikle, Monte Carlo simülasyonu deriden ışık taşınımı analiz etmek için kullanılır. Bu yöntem, dağılma ve absorpsiyon katsayıları gibi non-invazif optik parametrenin doğrulanmasında ve tahmin edilmesinde yardımcı olmaktadır [65].

4.1.1 Metodoloji

İn vivo glikoz ölçümünün çalışması Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Literatürde YKI dalga boylarındaki optik glikoz algılama deneylerinin çoğu, beyaz ışık gibi geniş spektrumlu bir kaynak kullanılarak yürütülmüştür. Alternatif olarak, absorpsiyon spektrumunda ışık kaynağı olarak doğruluğu arttırmada kritik olduğu düşünülen ve daha yüksek sinyal-gürültü oranı gibi avantajları bulunan lazer kullanılabilir [27]. Enstrümantasyon cihazı, belirli bir glikoz konsantrasyonundan geçen ve daha sonra bir fotodetektör tarafından algılanan LED veya lazer ışığının emisyonunu gerektirmektedir. Glikoz konsantrasyonunu elde etmek için sinyal iyileştirme için uygun bir kuvvetlendirme ve filtreleme gerekmektedir. Analog sinyal, önce analog/dijital (A/D) dönüştürücüsü yardımıyla dijital haline dönüştürülür. Toplanan veriler net analiz, seçicilik analizi, ortogonal sinyal analizi, vb. çeşitli tekniklerle işlendikten sonra dijital veriler glikozla ilgili bilgileri çıkarmak için kullanılabilir [62,66].



Şekil 4.6 : Non-invazif kan glikoz konsantrasyonu takip sistemi

4.1.2 Glikozun in vitro analizi

Kan glikozunun birincil analizi in vivo ölçümlerden önce in vitro deneylerle YKIS kullanılarak gerçekleştirilir. İn vitro deneyler için insan kanındaki çeşitli kimyasal bileşenler/kan bileşenleri yani protein, laktat, glikoz, lipidler ve amino asitler ve diğer kan kompozitlerinden etkisini ölçmek için glikozla karıştırılabilir [69]. İn vitro deneylerde, YKIS pozitif sonuçlar verebilir ve deneysel koşullar in vivo ölçümlerle karşılaştırıldığında daha az karmaşıktır [27]. İn vitro deneylerin yararı, kritik fiziksel ve kimyasal parametrelerin kan glikozu üzerindeki etkisinin iyi kontrol edilen bir ortamda izlenebilmesidir.

Çeşitli araştırmacılar tarafından, tüm yakın kızılötesi bölgeye kıyasla birinci yüksek ton ve bütünleşik yüksek ton bandında, glikoz ölçümü iyi korelasyon gösterdiği için önerilmektedir [27]. YKIS kullanarak glikoz izlemesi, ya transmittans ya da yansıtma kullanılarak gerçekleştirilebilir. Jeon ve arkadaşları transmittans kullanarak glikoz ölçümünün yansıma oranına kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğini ileri sürmüştür [65]. Al-Mbaideen ve arkadaşları ana bileşen regresyon algoritmasının dijital filtrelerle kombine kullanımı ile sonuçların önemli ölçüde iyileştiğini bildirmiştir [66]. Ön işleme için kullanılan dijital filtreler, kontrolsüz çevre koşullarında düşük frekans ve yüksek frekans bileşenlerinin etkisine baskın gelmek için kullanılmaktadır. YKIS kullanılarak yapılan in vitro analiz yoluyla düşük konsantrasyonlu glikozun (0.3-0.6 mmol/L) ölçülmesinin non-invazif glikoz ölçüm potansiyeline sahip olduğu literatürde de bildirilmiştir [59].

4.1.3 Glikozun in vivo analizi

İN vivo deneyler, diyabetik hasta veya diyabetik olmayan kişiler üzerinde yapılabilmektedir. Diyabetik olmayan kişilerde test Oral Glikoz Tolerans Test (OGTT) tarafından yapılmaktadır. İn vivo izlemeyi etkileyen faktörler, sıcaklık, basınç, cilt hidrasyonu, fizyolojik parametreler ve ölçüm bölgesidir. İnsan derisi epidermis, dermis ve subkütanöz tabaka gibi çok katmanlara sahiptir. Epidermis, yararlı bilgiler içermeyen en dış katmandır ve deri altı katmanı, sadece yağ dokularına sahip olan en derin kattır. Orta tabakalı dermisin, kan damarlarının çoğunu taşıdığı için kan glikozuyla korele olduğu kabul edilmektedir [62]. Orta tabakadan daha yüksek bir derinlik, subkutan tabaka içinde bulunan yağ katmanı nedeniyle parazite neden olabilmektedir.

1992 yılında YKIS kullanan non-invazif glikoz ölçümü üzerine ilk makale Robinson ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Yemek tolerans testi sırasında üç gönüllü tip 1 diyabetik hastanın parmak yoluyla transmisyon kullanılarak YKIS spektrumu gözlemlenmiştir. Kalibrasyon için ampirik bir model, bireysel hastanın plazma glikoz konsantrasyonu ve buna tekabül eden spektrum verileri için kısmi en küçük kareler yöntemi ve ana bileşen regresyon analizi kullanılarak geliştirilmiştir. Yazarlar, çapraz doğrulama ile ortalama mutlak hatanın değerini 1.1 mmol/L (19.8 mg/dL) olarak bildirmiştir. Bununla birlikte, yazarlar, dalga boyunu tam olarak tanımlamamış ve sonuçların iyileştirilmesi için ek dalga boyunun gerekli olup olmadığını bildirmemiştir [27]. Heise ve arkadaşları YKIS aracılığıyla non-invazif glikoz ölçümünün farklı yönlerini denemiştir [27]. Mukus dudak dokusunun diffüz yansıma spektrumu, transmitans deneyleriyle karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalar fizyolojik farklılıklardan dolayı teknolojinin bazı eksikliklerini bildirmişlerdir.

Kay-Uwe ve arkadaşları tarafından benzer sonuçlar bildirilmiştir [71]. Glikozdan elde edilen bilgileri, kısmi en küçük kareler yöntemine kıyasla daha iyi sonuçlar sağlayan bir yapay sinir ağı tabanlı kalibrasyon modeli kullanılarak çıkarılmıştır. Muller ve arkadaşları glikoz ölçümü için 800-1350 nm aralığında YKI diffüz yansıma spektrumlarını kullanmıştır [27]. Çapraz validasyon ortalama karesel hata kestirimi 1.02 mmol/L'den (18.4 mg/dL) 1.88 mmol/L'ye (33.8 mg/dL) kadar farklı değerler elde edilmiştir.

Danzer ve arkadaşları kısa bir süre boyunca bireysel kalibrasyonun ölçümlerde tatmin edici sonuçlar verdiğini bildirmiştir [27]. Bununla birlikte, non-invazif izlemede uzun vadede iyi sonuçlar verebilmesi için kalibrasyonda iyileştirme gerekmektedir. Doğruluk, güvenilirlik ve istikrar sağlamak için teknoloji gelişimi ve fizyolojik parametrelerin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması gerekmektedir.

Stephen ve arkadaşları birinci yüksek ton ve bütünleşik ton bantları bölgesi üzerinde YKI diffüz yansıma spektrumlarını toplamıştır [27]. Araştırmalarda kalibrasyon modeli geliştirmek için 35 gün boyunca yedi diyabetli hasta üzerinde çalışılmış ancak kalibrasyon modeli yedi hastanın üçünde doğrulanabilmiştir. Diğer bir vakada OGTT için diyabetik olmayan üç hasta düşünülmüştür. Bununla birlikte, ölçülmemiş fizyolojik faktörlerin etkisi tam olarak ele alınmamıştır.

Burmeister ve arkadaşları beş diyabetli bireyin absorpsiyon spektrumlarını 39 günlük süre boyunca veri toplarken günde beş örnek alınmıştır [72]. Sonuçlar, optik yol içindeki yağ dokusu miktarındaki değişikliğin doğruluğu olumsuz etkilediğini göstermiştir.

Maruo ve arkadaşları, Tip-1 Diyabetik bireylerin ön kollarının spektrumlarını elde etmek için fiber optik probu tasarlamışlardır [27]. Araştırmaların sonuçları 1600 nm'de tahmin edilen ve referans glikoz değerleri arasında iyi korelasyona sahip olduklarını bildirmiştir. Ayrıca, stratum corneum kaynaklı gürültünün azaltılabileceğini önermişlerdir.

Araujo-Andrade ve arkadaşları diffüz reflektans kullanarak korelasyon katsayısı değerleri 0.744'den düşük ve ortalama karesel hata kestirimi değerleri 0.89 mmol/L'den (16 mg/dL) yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Üç hastanın spektrumu toplanmıştır, yalnızca bir hastanın kalibrasyon modeli oluşturabildiği düşünülmüştür. Araştırmada, deneysel kurulum optimize edilerek ve veri aşamasını ön işleme tabi tutarak deneylere eklenmesi ile glikoz tahminlerinin iyileştirilebileceği sonucuna varılmıştır [27].

Rong ve arkadaşları, iyi kontrol edilen ölçüm koşulları altında non-invazif glikoz ölçüm sistemi sunmuşlardır [62]. OGTT için 30'dan fazla Tip-2 Diyabetik hasta ve sağlıklı kişiler düşünülmüştür. Bununla birlikte, bir günde tek bir kişiden alınan sonuçlar tatmin edici olmakla birlikte, farklı günlerde elde edilen verilerle yapılan doğrulama sonuçları tek günde alınan sonuçlar kadar iyi olmamıştır. Araştırmada fizyolojik sıcaklığın YKI spektrumuna etkisini bildirmişlerdir [27]. Sıcaklıkta -0.1°C değişimin neden olduğu diffüz yansıma yoğunluğu, glikoz konsantrasyonundaki 2.7 mmol/L'lik (48.65 mg/dL) değişikliğe eşdeğer olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak sıcaklığın tahmin hatası üzerindeki etkisinin %50'den fazla olduğunu göstermektedir.

Xiqin ve Joon tarafından yapılan benzer bir araştırma su sıcaklığında 1°C 'lik değişim için su absorpsiyonunun bazı belirli glikoz absorpsiyon tepelerinde 100 mg/dL glikoz absorpsiyonunun yaklaşık 2-8 katı kadar değiştiğini göstermiştir [27]. Dolayısıyla, sıcaklık non-invazif glikoz ölçümünü etkileyebilecek en önemli fizyolojik parametreden biri olarak bildirilmiştir.

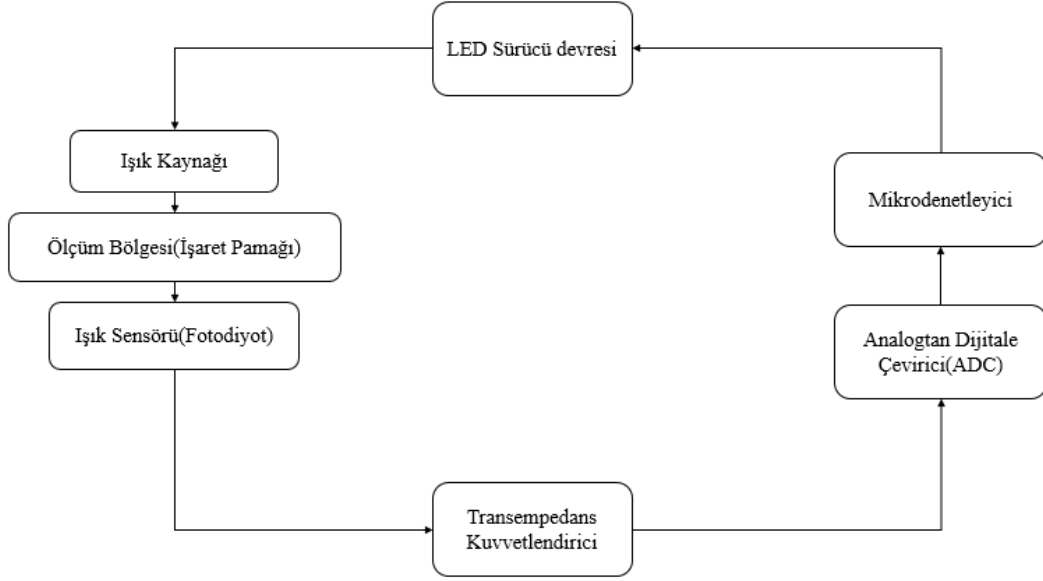
Brown ve arkadaşları diyabet hastalığı olan ve olmayan 154 hastanın ön kolundan NIR spektrumları toplamıştır [73]. Yapılan çalışmalarda YKI testinin hassasiyeti %77.7 olarak bildirilmiştir.

Ooi ve arkadaşları optik fiber vasıtasıyla altı adet lazerden YKI sinyali toplamıştır [74]. İn vivo deneylerde sekiz denek üzerinde OGTT kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kalibrasyon ve gelecek veri tahmininde kısmi en küçük kareler yöntemi kullanılmıştır. 8 denekten toplanan 1218 data verisinin %80.73'ünün Clarke hata grid analiz tablosunun A bölgesine düştüğü bildirilmiştir.

Chit ve arkadaşları ile Chuah ve Raveendran, glikoz ölçümünde kalibrasyon modelleri geliştirmek için sinir ağı ve kısmi en küçük kareler yöntemi kullanmışlardır [27, 75]. Deneysel veriler, farklı YKI dalga boylarında çalışan altı lazer diyotla yapılmıştır [75]. Sinir ağı ile kalibrasyon modeli kısmi en küçük kareler modelinden daha iyi sonuç vermiştir. Bunun nedeni, glikoz spektrumlarının nonlinear değerlerde olması gösterilmiştir.

Shinde ve Prasad, kan glikoz testi için parmak üzerinde YKIS kullanarak tıkanıklık spektroskopisine dayanan non-invazif teknik üzerinde çalışmışlardır [46]. Optik sinyale tepki, bir spektrum analizörü kullanılarak Hızlı Fourier Dönüşümü (HFD) analizinin yapılmasıyla incelenmiştir. Diyabetik hastalarda önemli frekans değişimi gözlemlenmiş ve sağlıklı hastalarda frekans değişimi gözlenmemiştir. Spektral tepki sonuçları kişinin sağlık durumu ile ilgili olmuştur.

Tez çalışmasında tasarlanan non-invazif kan glikoz ölçüm sistemi için kullanılan ölçüm bölgesi işaret parmağının uç bölgesi olarak seçilmiştir. Bu bölgenin seçilmesinde ölçümün kolay alınabilmesi ve kan glikoz konsantrasyonu ile korelasyonunun başarılı sonuçlar vermiş olması yer almaktadır. Ölçüm sisteminde yakın kızılötesi ışık spektroskopi yönteminde tranmittans ölçüm sistemi kullanılmıştır. Işık yayan kaynak ölçüm bölgesinin bir tarafında bulunacaktır. Diğer tarafında zayıflayan ışığı ölçen bir dedektör bulunacaktır. Dedektör olarak fotodiyot kullanılmıştır. Fotodiyottan alınan sinyaller transempedans kuvvetlendiricisi yardımıyla istenilen gerilim değerleri aralığında kuvvetlendirilmiştir. Kuvvetlendirilmiş sinyaller de mikrodenetleyici tarafından işlenebilmesi için analog değerlerden dijitale çevrilmiştir. Sistem Şekil 4.8'deki gibi özetlenmiştir.



Şekil 4.8 : Önerilen non-invazif ölçüm sistemi

4.2 Devre Sentezi

Kan glikoz konsantrasyonunun ölçülebilmesi için glikoz moleküllerinin ışık huzmesi ile etkileşime girdiği en uygun dalga boyu aralığı belirlenmelidir. Literatürde Yakın kızılötesi ışık spektroskopisi yönteminde çalışan araştırmacılar yaklaşık olarak 1200 nm-2000 nm aralığının glikoz moleküllerinin tespiti için uygun bir aralık olarak öngörmüştür. Dalga boyunun artması ile ışığın vücut içerisine etki etme miktarı azalmaktadır. Ayrıca dalga boyunun artması da hem ışık kaynağının hem de ışığı algılayacak olan sensörün maliyetini de artırmaktadır. Dalga boyunun 1200 nm'den daha az olması durumunda da ışık ile etkileşime giren diğer moleküllerin miktarı artmakta ve böylelikle elde edilecek olan sinyale gürültü olarak karışmaktadır. Lazer kullanılması monokromatik bir ışık elde edilmesi açısından ve yayılma açısının düşük olmasından bir avantaj olsa da fiyat ve vücuda uzun sürede verebileceği zarardan dolayı da dezavantajlara sahiptir.

Ölçümde transmittans yöntemi kullanılacağı için ışık kaynağından çıkan ışık ölçüm bölgesinden geçtikten sonra sensöre ulaşması gerekmektedir. Bu sebeple ışık kaynağının tam karşısına gelecek şekilde fotodiyot yerleştirilmesi yapılmıştır. Tasarlanan ölçüm bölgesindeki sistem Şekil 4.9'daki gibidir.



Şekil 4.9 : Non-invazif ölçüm bölgesi tasarımı

Devrenin tasarımında işlevsel kolaylık sağlaması sebebiyle Arduino Uno geliştirme kiti kullanılmıştır. Arduino Uno geliştirme kiti 6-20 Volt arasında besleme geriliminde sahiptir. Geliştirme kiti Atmega328 mikrodenetleyici üzerine inşa edilmiştir. B denetleyiciye göre 6 tanesi PWM (Pulse Width Modulation) olmak üzere toplam 14 tane dijital giriş/çıkış pinine sahiptir. Ayrıca 6 tane de analog girişi bulunmaktadır. Bu analog girişlerden gelen veriler 10 bit ADC (Analog Digital Converter) ile mikrodenetleyici üzerinde işlenmek üzere dijitale çevrilmektedir.

Ölçüm bölgesinde bulunan ışık kaynağı sürücü devresi ile sürülerek istenilen optik güçte çıkış elde edilmiştir. Ölçüm bölgesindeki dedektörden alınan sinyaller istenilen ölçümleri yapabilmek için transempedans kuvvetlendirici ile kuvvetlendirilmiştir. Kuvvetlendiriciden gelen sinyal dijital ortamda işlenebilmesi için analog verilerden dijitale ADC yardımıyla çevrilmiştir. Mikrodenetleyiciye gelen dijital verilerde belli bir zaman aralığı içinde kayıt altına alınıp uygun program vasıtasıyla sinyal işleme algoritmalarına tabi tutulmuştur.

4.2.1 LED sürücü devresi

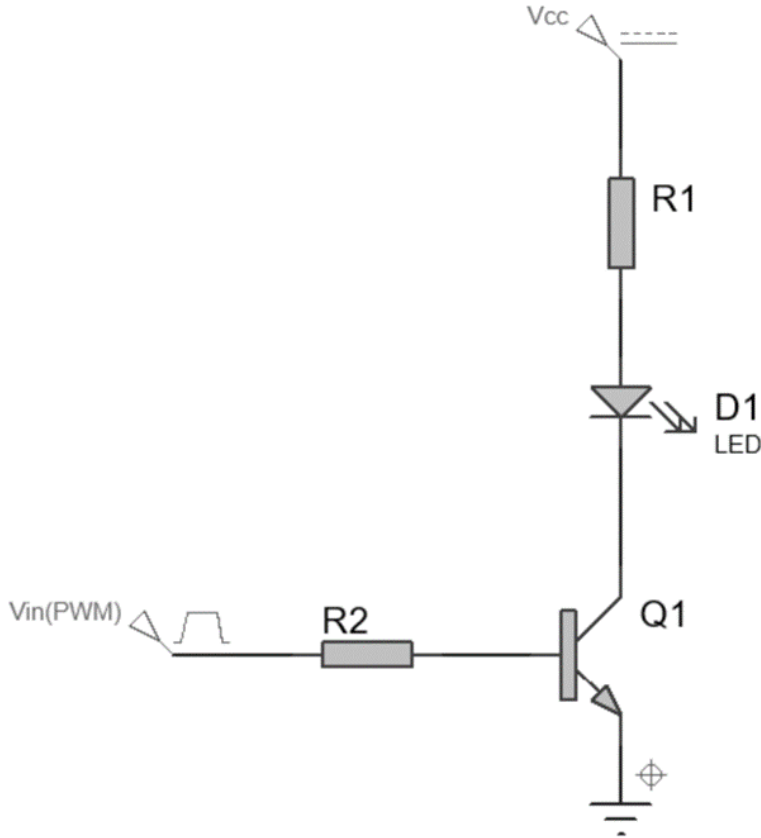
Devrede kullanılacak olan ışık kaynağında kendisine ait olan veri sayfasında uygun çalışma akımı olarak 20 mA belirlenmiştir. Bu akım DC akım aktığı zaman belirlenmiş olan uygun olan akım miktarıdır. Veri sayfasında 20 mA'lık bir akımda düşük değerlerde optik güç elde edileceği bildirilmiştir. Bu ışık gücünü arttırmak ve fotodiyottan daha uygun akım değerleri alabilmek için ışık kaynağını PWM ile birlikte sürmek gerekmektedir. Aynı şekilde veri sayfasında uygun olan PWM değerleri

belirtilmiştir. Bu değerlere göre kısa süreli olarak daha yüksek akım değerlerinde LED çalıştırılarak daha fazla optik güç elde edilmesi sağlanacaktır.



Şekil 4.10 : Deneylede kullanılan PWM sinyal örneği [76]

Arduino Uno geliştirme kiti üzerinde bulunan dijital pinler yardımıyla PWM sinyali elde edilmiştir. LED'lerden elde edilen optik gücü arttırmak için her bir LED'in veri sayfasında bulunan PWM sinyalleri oluşturulmuştur. Oluşturulan sinyaller sürücü devresi yardımıyla akım kuvvetlendirmesi yapılarak LED'ler üzerinden daha fazla akım geçmesi sağlanmıştır. Daha fazla akım geçen ışık kaynakları da daha fazla optik güç üretmiştir. Girişine geliştirme kitinden elde ettiğimiz PWM sinyalini uyguladığımız sürücü devresi Şekil 4.11'deki gibidir.



Şekil 4.11 : Devrede kullanılan LED sürücü devresi

4.2.2 Transempedans kuvvetlendirici devresi

Ölçümün yapıldığı kısımda ışık kaynağından çıkan ışık huzmesi ölçüm bölgesinde derinin katmanları ve kan bileşenleri sebebiyle zayıflamaktadır. Zayıflayan ışık dedektör tarafından algılanması sonucu akım oluşmaktadır. Dedektör tarafından oluşturulan bu akımlar ışığın zayıflaması sebebiyle bir kaç yüz nanoamper ile bir kaç on mikroamper aralığında değişmektedir. Bu değerler kullanılan LED'in dalga boyu ile ölçüm bölgesinin kalınlığının değişmesi sonucunda belirtilen değerlerden daha düşükte olmakta daha yüksekte gelebilmektedir. Ayrıca ortam sıcaklığı ve ölçüm bölgesinin sıcaklığının değişmesi de ölçüm sonuçlarında değişikliklere sebep olmaktadır.

Dedektör tarafından oluşturulan zayıf akımlar hem mikrodenetleyici tarafından algılanması için hem de analogdan dijitale çevrimde hassasiyet sağlması açısından transempedans kuvvetlendiricisi ile istenilen değerlere çekilmektedir.

Kullanılan kuvvetlendirme yöntemiyle akım değerleri gerilim değerlerine çevrilmiştir.

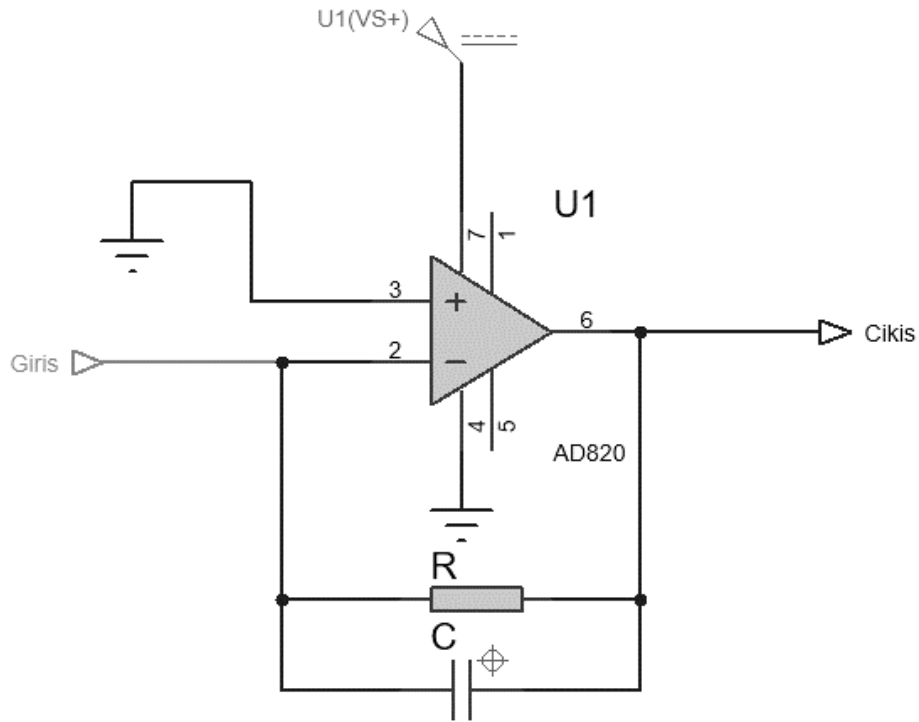
Kuvvetlendirme devresi operasyonel amplifikatör üzerine kurulu bir devre olacaktır. Bu sebeple kullanılacak olan operasyonel amplifikatör de dikkat edilmesi gereken ve devrenin doğru şekilde çalışmasında önem arz eden hususlar mevcuttur. Kullanılacak olan operasyonel amplifikatörün giriş dengesizlik akım ve gerilimi ile giriş kutuplama akımı düşük olmalıdır. Opamp'ın çıkışında elde edilecek çıkış değerleri zayıflamadan sonra küçük değerlere indiği için girişten alınan bu değerler sinyale gürültü olarak düşmemesi adına küçük seçilmelidir. Ayrıca ortak mod bastırma oranı ve sinyal gürültü oranları olabildiğince yüksek olan opamp tercih edilmelidir. Bu sebeple seçilen opamp AD820 olmuştur.

Kuvvetlendirici devresinin temelini oluşturan AD820 entegresinin giriş dengesizlik gerilimi yaklaşık olarak 0.1 mV olarak belirtilmiştir. Ayrıca giriş dengesizlik ve kutuplama akımları veri sayfasında yaklaşık 2 pA olarak belirtilmektedir. Bu değerlerin düşük olması sebebiyle çıkış gerilimine büyük bir etkisi olmayacaktır. Geri besleme direncine paralel bağlı düşük değerlikli kapasitör ile oluşacak olan diğer gürültülerinde önüne geçilmeye çalışılmıştır.

Ölçüm kısmında ışık kaynağı ile fotodiyot arasında bulunan 14 mm'lik mesafe ve hava ortamında zayıflayan ışığın dedektörde oluşturmuş olduğu maksimum akım 10 μ A ile 100 μ A arasında değişmektedir. Değişimin sebebi farklı dalga boylarında farklı

LED'lerin kullanılması ve bu ışık kaynakları farklı değerlerde optik güç üretmesidir. Ayrıca bu değerler ışık kaynakları doğru akımla beslenilmesi durumunda elde edilen değerlerdir. Işık kaynağı ile dedektör arasına giren ölçüm bölgesi sebebiyle ışık daha fazla zayıflayarak kullanılan dalga boyuna göre 100 nA'in altına kadar düşmekte ve kullanılan dalga boyuna göre on mikroamper üzerine kadar çıkabilmektedir. Bu değişim ölçümde kullanılan işaret parmağının kalınlığına ve ışık kaynağının dalga boyuna göre değişmektedir. Bu sebeple en düşük akıma göre kuvvetlendirme yapılması ölçüm hassasiyeti açısından önemlidir. Çıkışta elde edilecek olan gerilim değeri (V_{out}) fotodiyottan gelen akım (I_p) ile entegrenin geri besleme direnci olan R'nin değerine bağlıdır. Şekil 4.12'de tasarlanan transempedans kuvvetlendirici gösterilmiştir. Girişine fotodiyottan gelen I_p akımı akmaktadır. Kuvvetlendirici çıkışından da V_{out} çıkışı elde edilmektedir. Kuvvetlendirici besleme +5 V ile 0 V şeklinde yapılmıştır. Böylelikle elde edilen çıkış değerlerinin bu aralıkta salınım yapması sağlanmıştır. Bunun sebebi mikrodenetleyicinin analog girişleri 0-5 V aralığındaki değerleri okuyabilmektedir.

$$V_{out} = I_p \times R \quad (5)$$



Şekil 4.12 : Transempedans kuvvetlendirici devresi

Farklı dalga boylarındaki ışık kaynaklarının üretmiş olduğu farklı akımlara göre kuvvetlendirici devresinde revizyonlar yapılmıştır. Düşük akımlara sahip dalga boylarında daha fazla kuvvetlendirme yapılarak sinyaller okunulabilir seviyelere çıkartılmıştır. Kuvvetlendiriciden gelen veriler Arduino Uno geliştirme kartı üzerinden ADC yardımıyla alınmıştır.

Bir sonraki bölümde farklı dalga boylarındaki ışık kaynaklarının sürücü devreleri ile kuvvetlendirici devrelerinden bahsedilmiştir. Ayrıca oluşturulan sistemler üzerinde yapılan deneyler ve sonuçları anlatılmıştır.



5. SONUÇLAR

Kan glikoz konsantrasyonunun ölçümü için yapılan öneriler ve tasarımlar önceki bölümlerde belirtilmiştir. Ölçüm sisteminde yakın kızılötesi ışık spektroskopi tekniği kullanılması kararlaştırılmıştır. Bu tekniğe göre devre tasarımlarına uygun ışık kaynakları ve uygun dedektörler belirtilmiştir. YKIS tekniğine göre kullanılması gereken ışık dalga boyu aralığı 750-2500 nm dalga boyu aralığında olması gerekmektedir. Bu sebeple deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere 3 farklı dalga boyunda ışık kaynağı kullanılarak deneyler yapılması planlanmıştır. Bunlar 860 nm, 1200 nm ve 1450 nm dalga boylarıdır. Işık kaynağının yaymış olduğu dalga boyuna uygun olacak şekilde yani ışık kaynağından çıkan ışınları en iyi şekilde algılayabilecek fotodiyot seçimleri yapılmıştır. Farklı dalga boyları sebebiyle 860 nm için BPW34 diğer dalga boyları için FDG03 fotodiyotları kullanılmıştır.

Farklı dalga boylarındaki ışık kaynakları kullanılmış olsa da akım kuvvetlendirilmesi için kullanılan sürücü devresi bütün ışık kaynakları için ortak olarak tasarlanmıştır. 860 nm dalga boyunda ışık yayan kaynak üzerinden geçen akım arttığı zaman ileri yöndeki gerilimi değişmektedir. Fakat 1200 nm ve 1450 nm dalga boylarındaki ışık kaynakları için veri sayfalarında bahsedilen ileri yöndeki gerilimleri birbirleri ile aynıdır. Bu sebeple bütün ışık kaynakları için ortak bir sürücü devresi tasarımı yapılmıştır. Sadece 860 nm dalga boylu kaynağa daha az akım gelmektedir fakat bu ışık kaynağının optik gücü daha fazla olduğundan diğer dalga boylu ışık kaynaklarına göre az akan akımı tolere etmektedir.

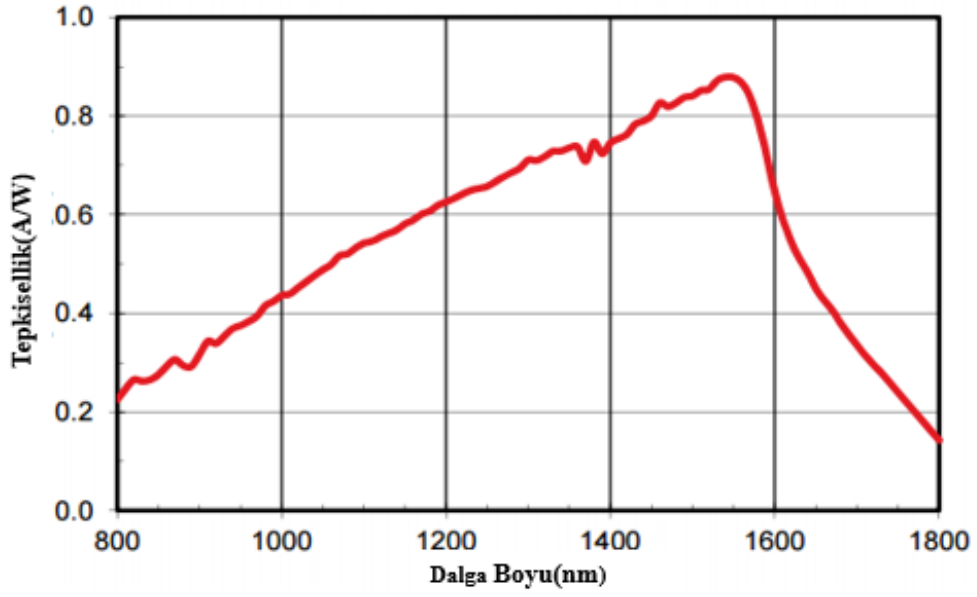
Işık kaynaklarının veri sayfasından alınan bilgilere göre 860 nm dalga boylu LED ile diğer LED'lerin PWM sinyallerinin özellikleri farklı olmaktadır. 860 nm LED'i sürmek için kullanılması gereken PWM sinyali 100 mikrosaniye pulsa sahip olan %1'lik görev döngüsü bulunan ve periyodu 10 milisaniye süren bir sinyal olmalıdır. 1200 nm ve 1450 nm dalga boylu LED'ler için gerekli PWM sinyali 1 milisaniye pulsa sahip %10'luk görev döngüsü olan ve periyodu 10 milisaniye süren bir sinyal olmalıdır. Bu ışık kaynaklarını sürmek için kullanılacak olan devre Şekil 4.11'de verilmiştir. Bütün ışık kaynakları için ortak olacak bu devrede girişe gelen PWM sinyalinin maksimum değeri 5 V değerinde olacaktır. Işık kaynağından yüksek optik

güçler elde edebilmek için üzerlerinden akması gereken akım 250 mA'in üzerinde olduğu için transistörü besleyen kaynak olarak bir batarya tercih edilmiştir. Bataryanın çıkış voltajı 19.6 V olarak ölçülmüştür. Ayrıca bataryanın vermiş olduğu maksimum akım 3.16 amper olarak bildirilmiştir. Devrede yüksek akımlar geçmesi sebebiyle uygun olan güç transistörü kullanılması gerekmektedir. Bu sebeple BD139 transistörü kullanılmıştır. Bu transistör yüksek frekanslarda çalışabilen bipolar güç transistörüdür. Işık kaynaklarından uygun optik gücü alabilmek için R1 direnci 25 Ω olarak alınmıştır. Transistörün gelen akımı uygun şekilde kuvvetlendirip istenilen akımı kolektörden ışık kaynağı üzerine akıtabilmesi için baz direnci olan R2 direnci de 150 Ω olarak seçilmiştir.

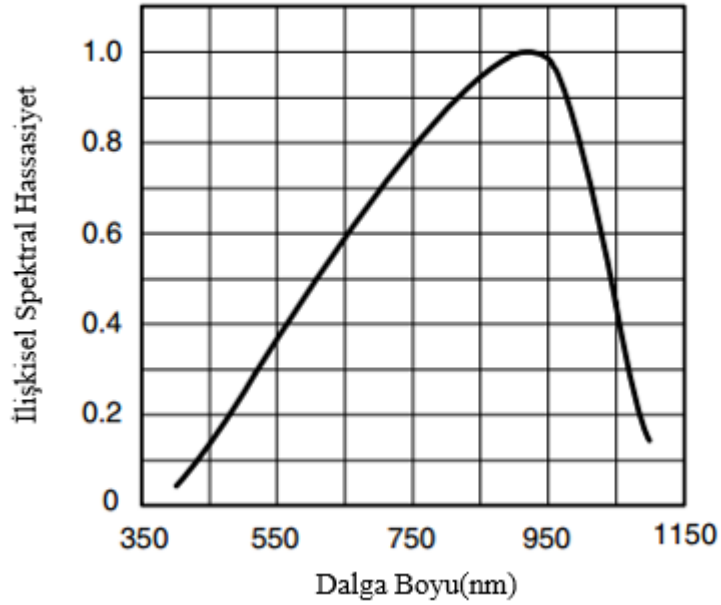
Seçilen direnç değerlerine göre sürücü devresinden akan baz akımı bütün ışık kaynakları için ortak olmaktadır. Buradan akan baz akımının değeri de 26.6 mA olarak ölçülmüştür. Devrede kullanılan ışık kaynağına göre kolektör akımı değişmektedir. 860 nm dalga boylu kaynak kullanılması durumunda yaklaşık olarak 530 mA seviyelerinde kolektör akımı akmaktadır. 1200 nm ve 1450 nm dalga boylu kaynaklar kullanılması durumunda ileri yönlü gerilim değeri sebebiyle kolektör akımı 600 mA yaklaşmaktadır.

Işık kaynaklarından çıkan ışık fotodiyotlara geldiğinde dalga boyu değerlerine göre ve optik güçlerine göre farklı değerler vermektedir. Bu sebeple 860 nm için BPW34 diğeri için FDG03 fotodiyotları kullanılmıştır. Kullanılan bu fotodiyotların spektral cevapları şekillerdeki gibidir.

Devrede kullanılan farklı fotodiyotlar ve bunlara karşılık kullanılan farklı dalga boylu kaynakların üretmiş olduğu akımlarda farklılık göstermektedir. Bu sebeple devre tasarımı sırasında yapılan deneysel sonuçlara göre fotodiyotların üretmiş olduğu akımları kuvvetlendirmek için üç farklı kuvvetlendirici kullanılmıştır. Bu kuvvetlendiricilerde AD820 opamapı temel alınmış ve bütün transempedans kuvvetlendirme katı bunun üzerine kurulmuştur. Ayrıca dış gürültüyü engellemek için kullanılan kapasitör değeride bütün kuvvetlendiricilerde aynıdır ve değeri 14.2 pF olarak alınmıştır. Kuvvetlendiricinin kuvvetlendirme oranı geri besleme direnci ile kontrol edilmektedir.



Şekil 5.1 : FDG03 fotodiyotununun spektral cevabı [77]

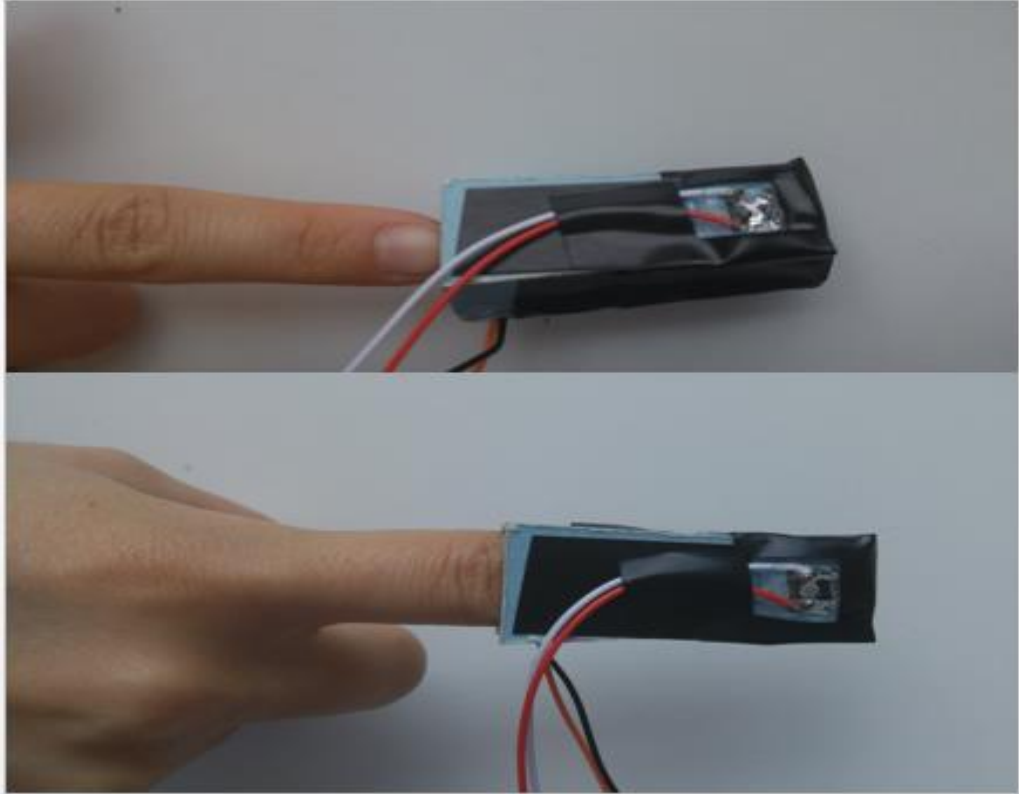


Şekil 5.2 : BPW34 fotodiyotununun ilişkisel spektral cevabı [78]

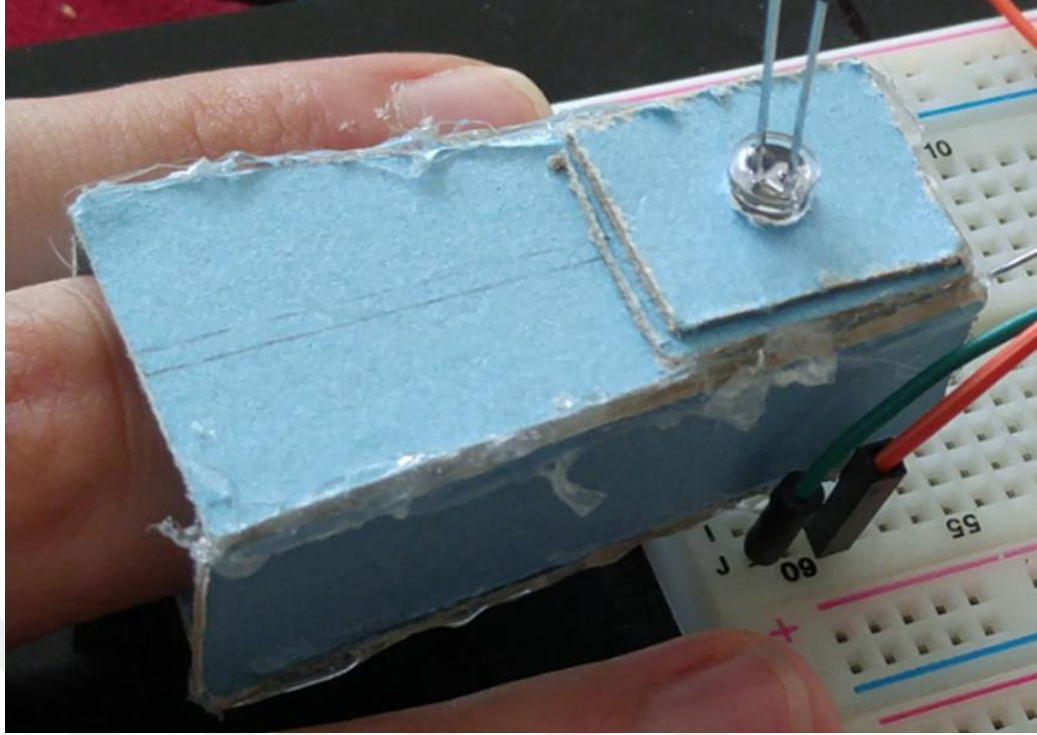
Yapılan ön deneysel çalışmada 860 nm dalga boylu ışık kaynağı ve BPW34 fotodiyodu ile oluşturulan ölçüm probu için kuvvetlendirmesi diğerlerine nazaran daha düşük olan bir kuvvetlendirici tasarlanmıştır. Buna göre ilk kuvvetlendiricimiz için kullanmış olduğumuz devre Şekil 4.12'deki devredir. İlk probumuz için kullanmış olduğumuz geri besleme direnci R yaklaşık olarak 100 kΩ olarak belirlenmiştir.

İkinci probumuzda 1200 nm dalga boylu ışık kaynağı ve buna karşılık gelen FDG03 fotodiyodu kullanılmıştır. 860 nm dalga boylu proba göre daha az akım üretmesi sebebiyle geri besleme direncinin değerini büyütmek gerekmektedir. Yapılan denemelere göre 2.2 M Ω değerindeki direnç kullanımı çok düşük gelen akımları işleyebileceğimiz seviyelere çekebilmektedir. Direnç değeri büyüdükçe gürültü miktarı artmakta ve sinyalde bozulmalar meydana gelmektedir.

Üçüncü probumuzda da 1450 nm dalga boylu ışık kaynağı ve buna karşılık gelen FDG03 fotodiyodu kullanılmıştır. Diğerlerine nazaran ölçüm bölgesi olmadan bile çok az akım üreten bu probumuzda daha yüksek değerlikli geri besleme direnci kullanılması gerekmektedir. Deneysel gözlemlerde ölçüm bölgesinin de kaynak dedektör arasına girmesi ile çok daha az akım üreten fotodiyotun değişimini inceleyebilmek için geri besleme direnci R, 14.7 M Ω değerinde seçilmesi uygun bulunmuştur. Proje için hazırlanan birinci deney probu Şekil 5.3'teki gibidir. İkinci ve üçüncü deney problemleri de Şekil 5.4'teki gibidir.



Şekil 5.3 : İçine parmağın sokulduğu birinci deney probu



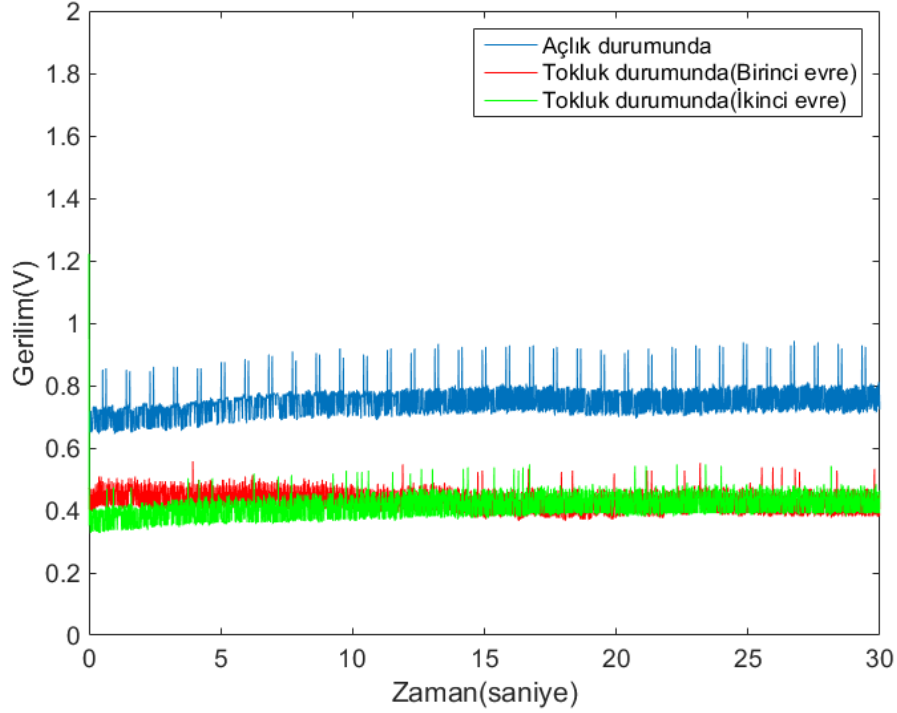
Şekil 5.4 : İkinci ve üçüncü deney probu

5.1 Deneysel Çalışmalar ve Ölçüm Sonuçları

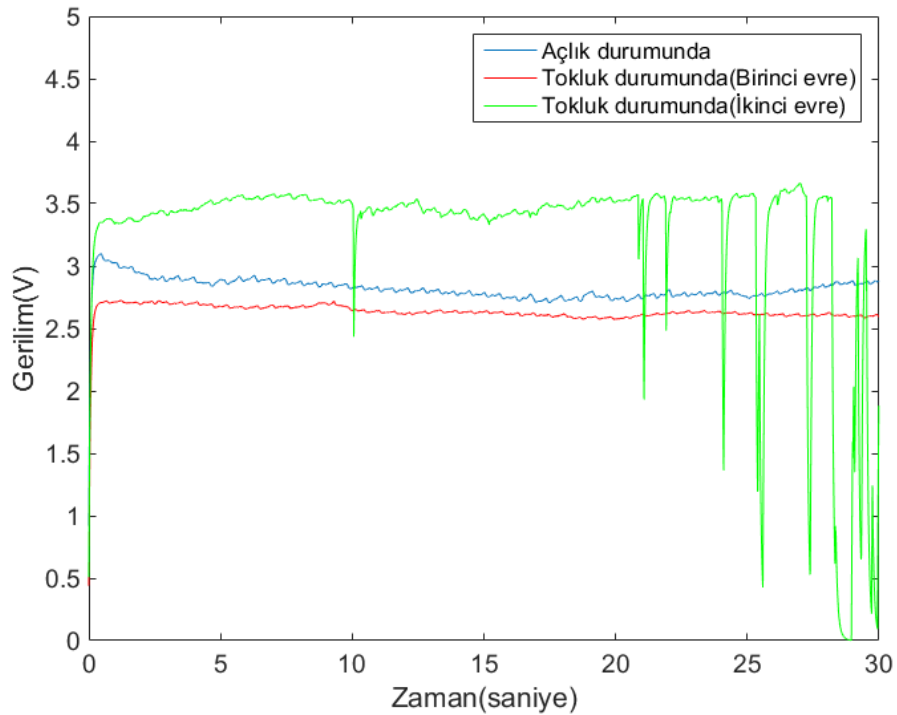
Kan glikoz konsantrasyonunu ölçmek için yapılan deneysel çalışmada gönüllü bireylerin glikoz yüklemesi yapmadan önce ve sonrası şeklinde deneysel bir kurgu hazırlanmıştır. Deneyler için gönüllü olan üç bireyin aç durumdayken yani kan glikoz konsantrasyonunun düşük olduğu zamanda ölçümler yapılmıştır. Bunun yanında glikoz yüklemesi için gönüllülere şeker oranı ve glisemik indeksi yüksek olan baklava verilmiştir. Verilen baklavaları yemeleri ile birlikte kan glikoz konsantrasyon seviyesi hızla artışa geçmiştir. Bu sebeple glikoz yüklemesi yapıldıktan yarım saat sonra ve bir saat sonra bireylerden ölçüm alınmıştır. Toplamda bir gönüllü üzerinden üç farklı dalga boyunda üç farklı zamanda veriler alınmıştır. Alınan veriler hiçbir işleme tabi olmadan grafiklerde gösterilmiştir.

Farklı dalga boylarında üç farklı gönüllü üzerinde açlık durumunda bir, tokluk durumunda ise birinci evre ve ikinci evre olmak üzere toplam üç farklı zamanda deneysel çalışma gerçekleştirilmiştir. Açlık durumu ölçümü gönüllü bireylerin en son yedikleri yemekten üç saat sonra yapılan ölçüme dayanır. Bu süre zarfında kandaki glikoz konsantrasyonu önce yükselip bekleme süresince normal seviyelere gelmektedir. Normal seviyeye gerileyen kan glikoz konsantrasyonları açlık durumunda ölçülerek deneysel çalışmanın ilk bölümü gerçekleştirilmiş olur. Tokluk

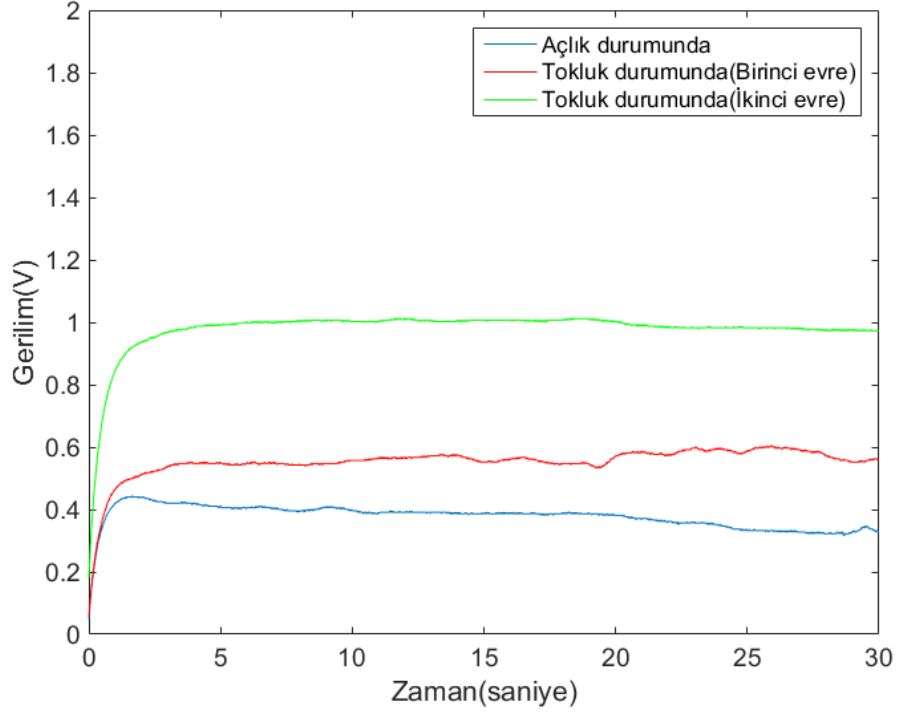
evresinin başlangıcı gönüllü bireylere glikoz yüklemesi yapılmasıyla başlamış olur. Tokluk durumuna ait birinci evrede yapılan ölçüm glikoz yüklemesi yapıldıktan yarım saat sonra alınan değerlere dayanır. Tokluk durumunun ikinci evresi ise glikoz yüklemesi yapıldıktan bir saat sonra alınan değerlere dayanır. Deneysel çalışmalarda birinci gönüllüden elde edilen ölçümler şekillerde gösterilmiştir.



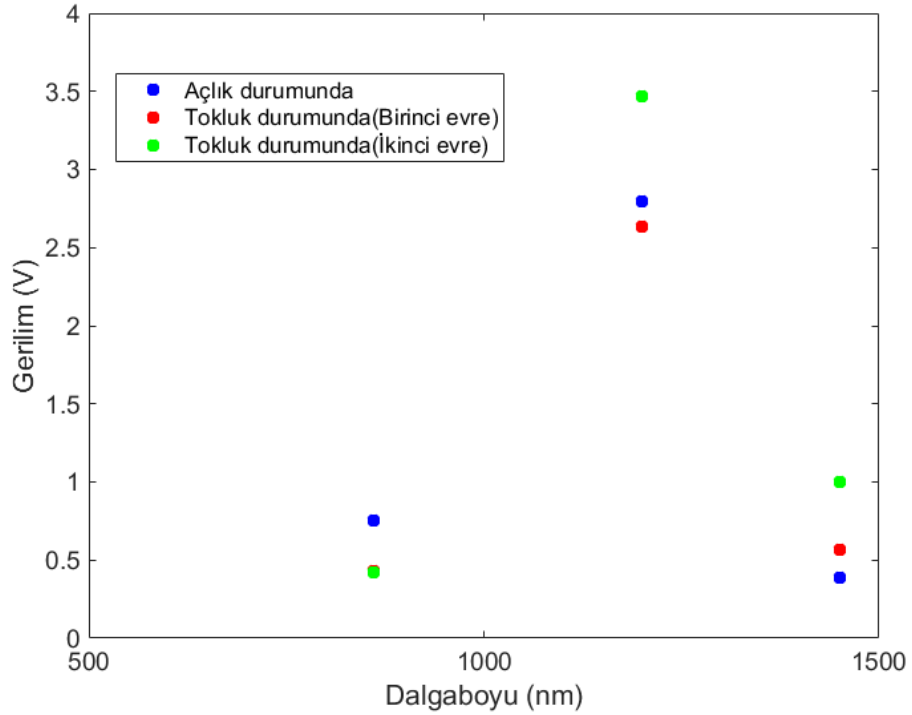
Şekil 5.5 : Birinci gönüllünün 860 nm'deki deneysel çalışması



Şekil 5.6 : Birinci gönüllünün 1200 nm'deki deneysel çalışmaları



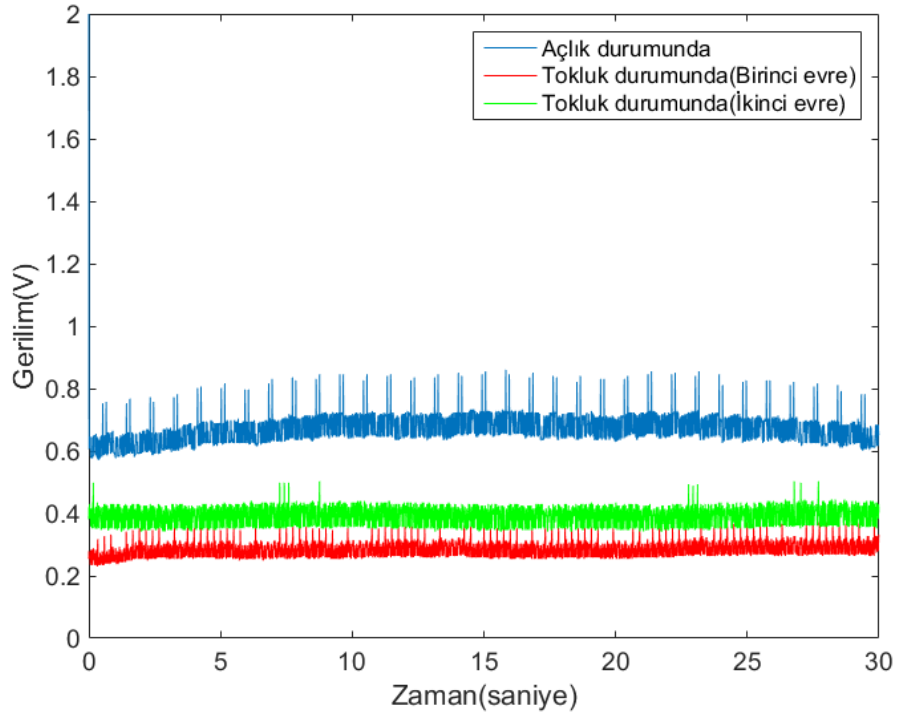
Şekil 5.7 : Birinci gönüllünün 1450 nm'deki deneysel çalışması



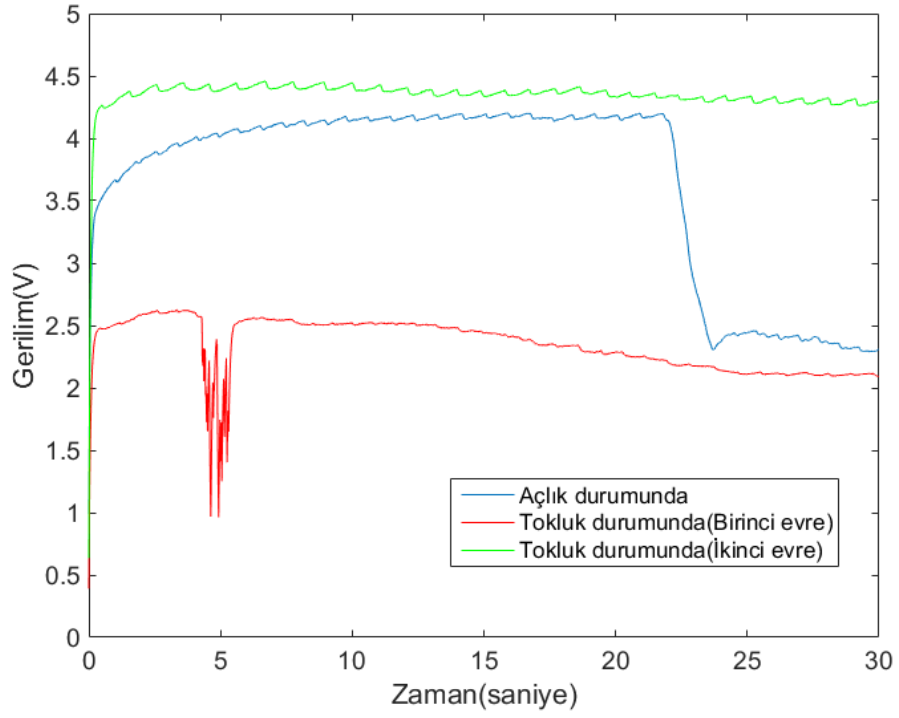
Şekil 5.8 : Birinci gönüllünün deneysel çalışmalardaki sinyallerinin ortalamaları

Yapılan deneysel çalışmada elde edilen bulgulara göre birinci gönüllüye ait Şekil 5.6'teki 1200 nm dalga boyundaki ölçümlerde meydana gelen gürültünün nedeni gönüllünün ölçüm sırasında parmağını istemsizce hareket ettirmesidir. Bu hareket sonucunda ölçümlere gürültü karışmıştır. Şekil 5.5'teki 860 nm dalga boyunda yapılan

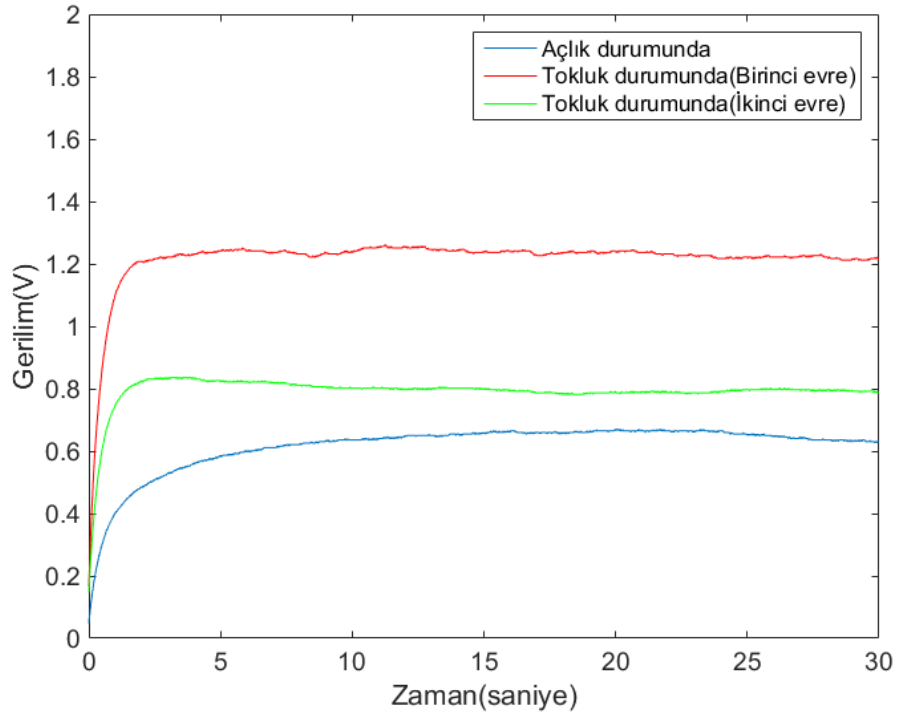
çalışmada kan glikoz konsantrasyonunun artması ile ışığın parmaktan geçerken kan bileşenleri tarafından absorbe olma miktarı da artmaktadır. Bunun sonucu olarak dedektöre ulaşan ışığın miktarı da azalmaktadır. Ölçümlerde gözlemlenen değişim kan bileşenleri hakkında bilgi vermektedir. Özellikle kandaki glikozun miktarının kontrollü şekilde değişime uğratılması glikoz hakkında bilgi sağlamaktadır. Şekil 5.7'deki 1450 nm dalga boyunda yapılan çalışmada kandaki glikoz miktarının değişmesiyle alınan ölçümlerde de değişim meydana gelmiştir. Yapılan diğer ölçümlere göre farklılık göstermektedir. Farklı dalga boylarındaki farklı değişimler kanda bulunan diğer bileşenlerin etkisini de göstermektedir. Şekil 5.8'de birinci gönüllü ile yürütülen deneysel çalışmalarda elde edilen sinyallerin ortalamaları birlikte gösterilmiştir. Bu ortalamalar hesaplanırken süreksizlik noktasındaki keskin düşüşler ve gürültüler hesaba katılmamıştır.



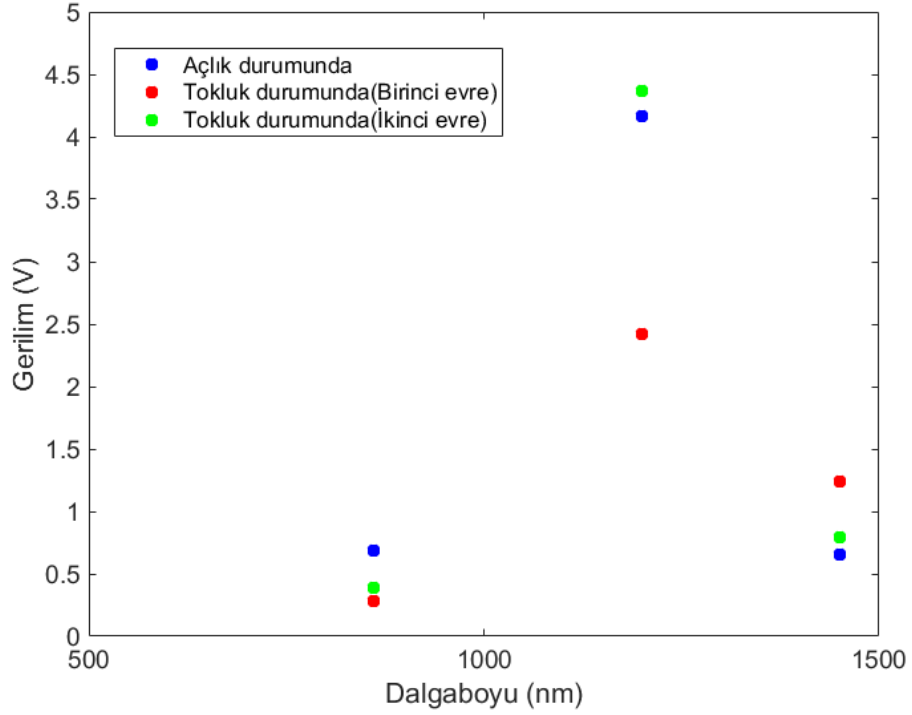
Şekil 5.9 : İkinci gönüllünün 860 nm'deki deneysel çalışması



Şekil 5.10: İkinci gönüllünün 1200 nm'deki deneysel çalışması

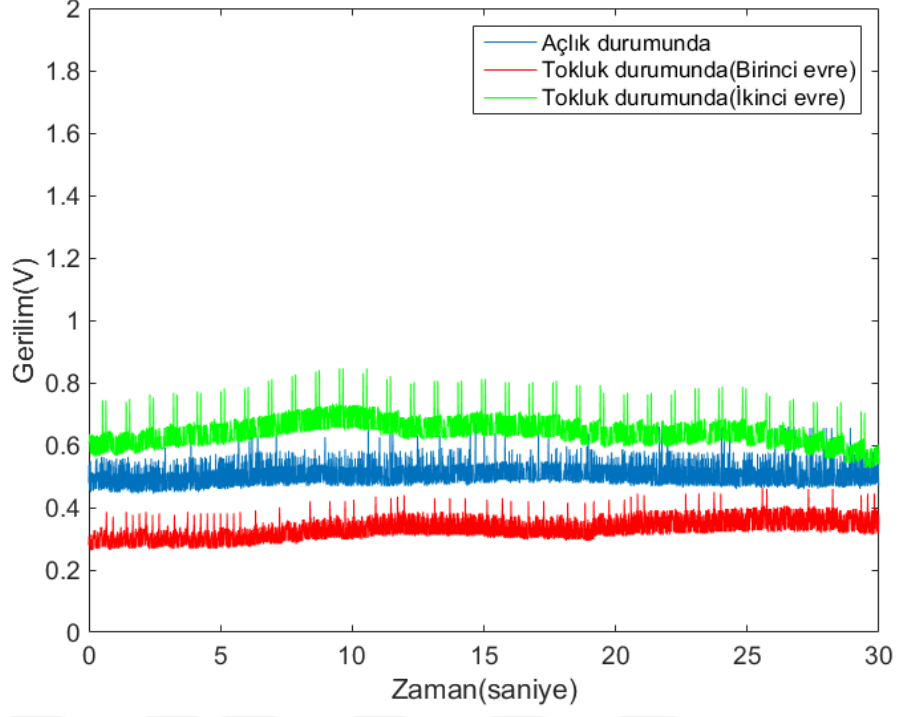


Şekil 5.11 : İkinci gönüllünün 1450 nm'deki deneysel çalışması

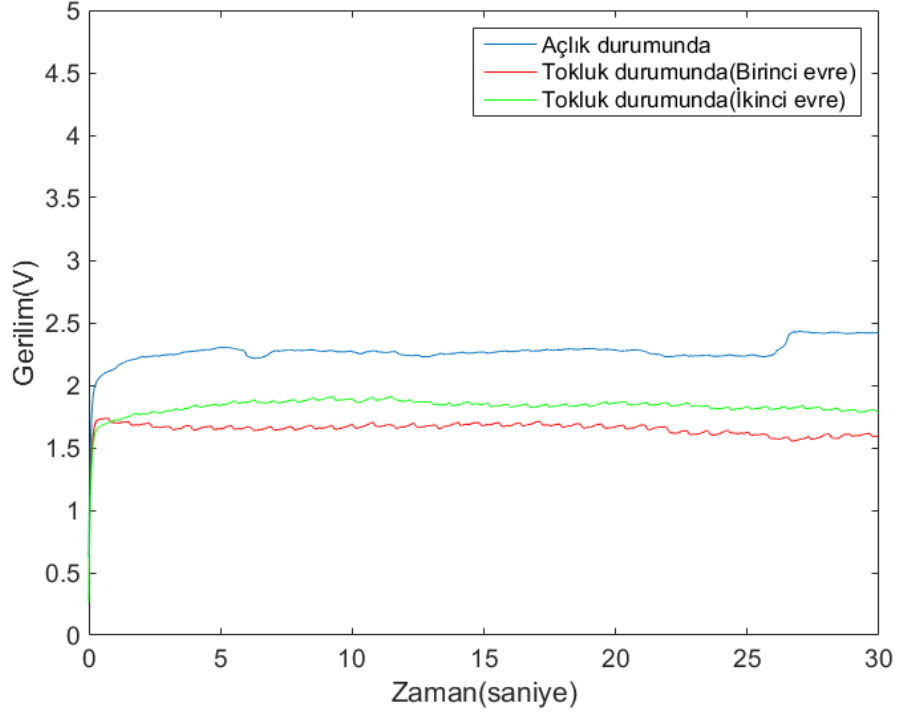


Şekil 5.12 : İkinci gönüllünün deneysel çalışmalardaki sinyallerinin ortalamaları

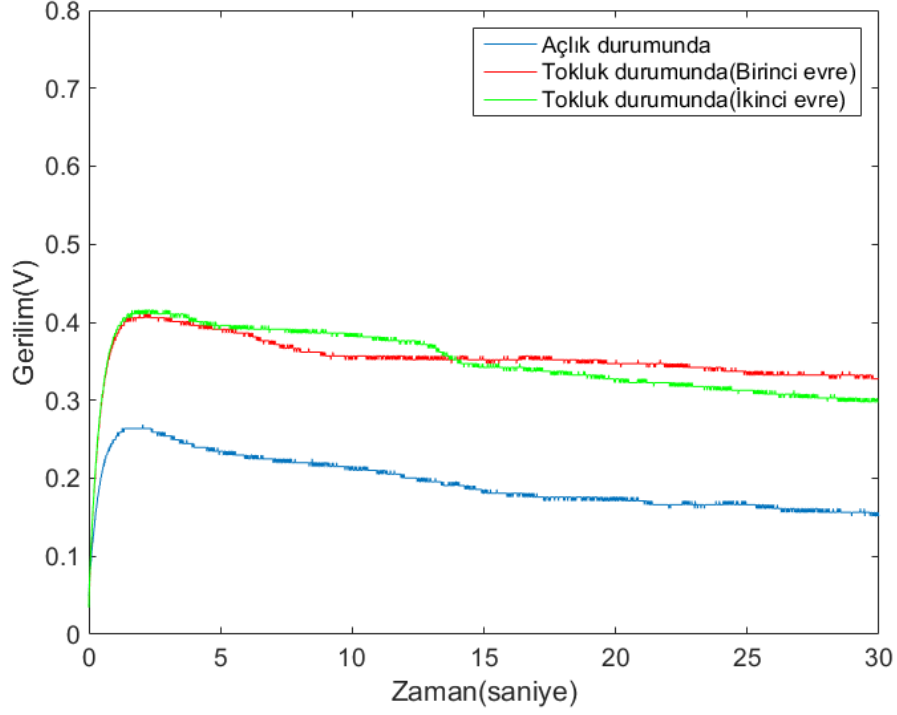
Yapılan deneysel çalışmada elde edilen bulgulara göre ikinci gönüllüye ait Şekil 5.10'daki 1200 nm dalga boyundaki ölçümlerde meydana gelen gürültünün nedeni gönüllünün ölçüm sırasında parmağını istemsizce hareket ettirmesidir. Bu hareket sonucunda ölçümlere gürültü karışmıştır. Ayrıca ölçümler sırasında devrenin kararlı olmaması sonucunda ölçümlerin bir bölümünde büyük değişim görülmüştür. Şekil 5.9'daki ve Şekil 5.11'deki 860 nm ve 1450 nm dalga boylarında yapılan çalışmalarda kan glikoz konsantrasyonunun değişimi ile alınan ölçümlerde değişimler meydana gelmiştir. Bu değişimler 860 nm'de ve 1450 nm'de birbirlerinden farklı gözükmemektedir. Farklılıklar dalga boylarında kandaki farklı bileşenlerin ışık ile olan etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Her bir dalga boyundaki farklı değişimlerin birlikte kullanılması ile kan glikoz konsantrasyonu ile ilgili bilgiler elde edilebilir. Şekil 5.12'de ikinci gönüllü ile yürütülen deneysel çalışmalarda elde edilen sinyallerin ortalamaları birlikte gösterilmiştir. Bu ortalamalar hesaplanırken süreksizlik noktasındaki keskin düşüşler ve gürültüler hesaba katılmamıştır. Bu sebeple sinyallerin 10. Saniyesi ile 20. Saniyesi arasındaki değerlerin ortalamaları alınmıştır.



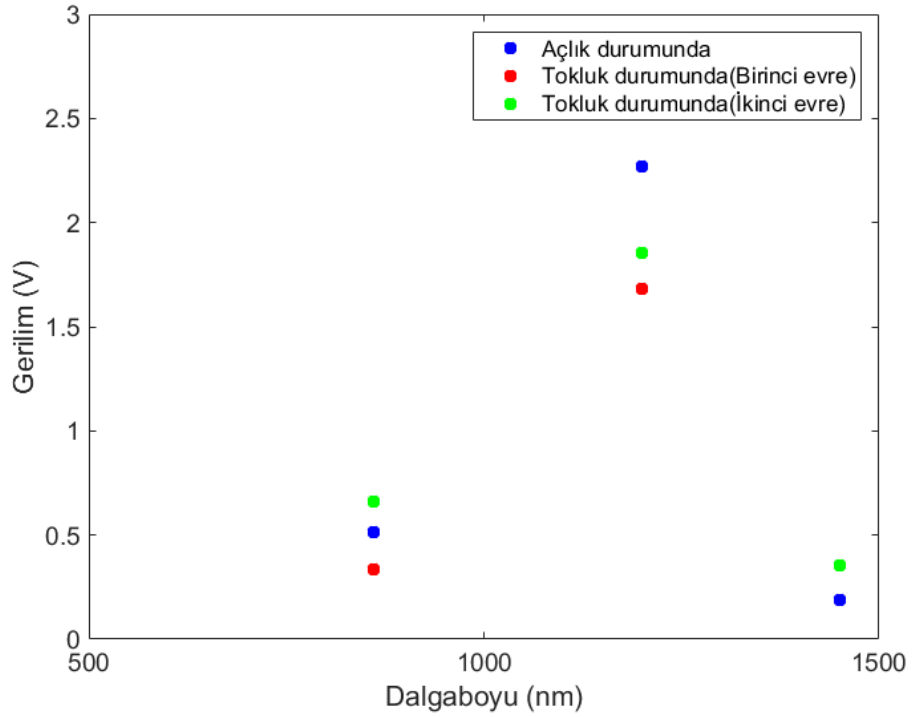
Şekil 5.13 : Üçüncü gönüllünün 860 nm'deki deneysel çalışması



Şekil 5.14 : Üçüncü gönüllünün 1200 nm'deki deneysel çalışması



Şekil 5.15 : Üçüncü gönüllünün 1450 nm'deki deneysel çalışması



Şekil 5.16 : Üçüncü gönüllünün deneysel çalışmalardaki sinyallerinin ortalamaları

Şekil 5.16'da üçüncü gönüllü ile yürütülen deneysel çalışmalarda elde edilen sinyallerin ortalamaları birlikte gösterilmiştir. Şekil 5.16'da 1450 nm dalga boyundaki tokluk durumunun birinci ve ikinci evresinin ortalamaları üst üste binmiştir. Diğer gönüllüler ile yapılan çalışmalara kıyasla daha az gürültülü sinyaller elde edilmiştir.

Elde edilen gerilim-zaman grafikleri incelendiğinde değişen dalga boyunda yapılan deneylerde glikoz yüklemesi yapılan bireylerden alınan değerlerin zamanla değiştii görülmektedir. Sıcaklık, nem ve basınç gibi çevresel faktörlerin yanısıra ölçüm sırasında meydana gelen istemsiz parmak hareketinin yol açtığı sapma ve elektronik bileşenlerden kaynaklanan gürültülerden dolayı ölçümlerde hata meydana gelmektedir. Elde edilen sinyallerin işlenmesinde bu gürültülerin hesaba katılması gerekmektedir. Dalga boyunun değişmesiyle elde edilen sonuçlarda belirli oranda değişim meydana gelmiştir. Bu değişimde, su ve kandaki bileşenlerin ışığı absorbe etme durumları ve de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Açlık durumu sonuçları, tokluk durumu birinci evre sonuçları ve tokluk durumu ikinci evre sonuçlarının farklı şekillerde çıkması glikoz değerlerinin ölçümünde nonlineerlilik olduğunu düşündürmektedir. Yapılan deneysel çalışma ön çalışma niteliği taşımaktadır. Elde edilen sonuçlar kararlı devre ve daha kapsamlı deneysel çalışma ile kan glikoz konsantrasyonu hakkında daha iyi sonuçlar elde edileceğini göstermektedir.

5.2 Gelecek Çalışmalar

Yapılan çalışmalara ve literatür taramasına göre elde edilen sinyallerin dijital filtrelerden geçirilerek daha okunaklı hale getirilmesi sağlanabilir. Ayrıca ölçüm sonuçlarında elde edilen hassasiyeti arttırmak ve sonuçların tekrarlanabilirliğini sağlamak için farklı dalga boylu ışık kaynakları ölçüm düzeneğinde bir arada kullanılabilir. Literatürde de bahsedilen sıcaklık değerlerinin glikoz ölçümlerine büyük etkileri olmaktadır. Özellikle sıcaklık ve nemdeki değişiklikler fotodiyotta yapılan ölçümlere etki etmektedir. Ölçüm ortamındaki sıcaklık faktörü, fotodiyotların ışığın absorpsiyonu sebebiyle çok düşük değerlerde akım üretmesi sonucu çıkış sinyalinde büyük gürültülere sebep olmaktadır. Yapılacak olan çalışmalarda ölçüm probunun çevresel etkenleri de ölçmesi için yapılacak tasarımda uygun yerlere gerekli sensörler yerleştirilecektir. Bu sensörler sıcaklık ve nem sensörleri olacaktır. Hem fotodiyottan hem de çevresel etkenleri ölçen sensörlerden alınan veriler dijital filtrelerden geçirilecektir. Filtrelenen sinyallerden çekilen özellikler oluşturulacak matematiksel modele dahil edilecektir. Yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen sinyaller ve gerçek glikoz konsantrasyon değerleri arasındaki korelasyon sağlanacaktır. Ölçüm probunun ölçüm için daha kararlı hale getirilmesi ile de mevcut gürültüler azaltılmış olacak ve daha güvenilir ölçümler alınacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] **Diyabet Nedir?** (t.y.). Erişim: 11 Haziran 2017, <http://diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=25>
- [2] IDF, Diabetes Atlas, seventh edition, International Diabetes Federation, 2015
- [3] **Zimmet, P., Alberti, K. G., & Shaw, J.** (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414(6865), 782-787. doi:10.1038/414782a
- [4] **Samardasinee S.** (2015), Multisensor Noninvasive Blood Glucose Monitoring System, Master Thesis, Wichita State University, Kansas, Erişim: <http://soar.wichita.edu/handle/10057/11653>
- [5] **Renard, E.** (2005). Monitoring glycemic control: the importance of self-monitoring of blood glucose. *The American Journal of Medicine*, 118(9), 12-19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.07.052
- [6] **Vashist, S. K.** (2012). Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: A review. *Analytica Chimica Acta*, 750, 16-27. doi:10.1016/j.aca.2012.03.043
- [7] **Davis, S. N., & Lastra-Gonzalez, G.** (2008). Diabetes and Low Blood Sugar (Hypoglycemia). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(8), 0-0. doi:10.1210/jcem.93.8.9993
- [8] **Magni, P., & Bellazzi, R.** (2006). A Stochastic Model to Assess the Variability of Blood Glucose Time Series in Diabetic Patients Self-Monitoring. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(6), 977-985. doi:10.1109/tbme.2006.873388
- [9] **Zanon, M.** (2013). Non-Invasive Continuous Glucose Monitoring: Identification of Models for Multi-Sensor Systems. , PhD thesis, University of Padova, Padova
- [10] **Heinemann, L., & Boecker, D.** (2011). Lancing: Quo Vadis? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5(4), 966-981. doi:10.1177/193229681100500420
- [11] **Srinivasan, V., Pamula, V. K., Pollack, M. G., & Fair, R. B.** (2003). Clinical diagnostics on human whole blood, plasma, serum, urine, saliva, sweat, and tears on a digital microfluidic platform. *In Proc. MicroTAS* (pp. 1287-1290).
- [12] **Clarke, S. F., & Foster, J. R.** (2012). A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *British journal of biomedical science*, 69(2), 83.
- [13] **Jeffrey Funk Business Models**, Associate Professor at National University of Singapore Follow. (17 Kasım 2014). Glucose Monitoring Smart Watch. <https://www.slideshare.net/funk97/glucose-monitoring-smart-watch> , Erişim: 11 Haziran 2017
- [14] **Newman, J. D., & Turner, A. P.** (2005). Home blood glucose biosensors: a commercial perspective. *Biosensors and Bioelectronics*, 20(12), 2435-2453.

- [15] **Wang, J.** (2001). Glucose biosensors: 40 years of advances and challenges. *Electroanalysis*, 13(12), 983.
- [16] **Wang, J.** (2008). Electrochemical glucose biosensors. *Chemical reviews*, 108(2), 814-825.
- [17] **do Amaral, C. E. F., & Wolf, B.** (2008). Current development in non-invasive glucose monitoring. *Medical engineering & physics*, 30(5), 541-549.
- [18] **Bayer** – več kot 40 let inovacij na področju diabetesa » Zaloker & Zaloker. (t.y.). <http://www.zaloker-zaloker.si/sl/novice/bayer-vec-kot-40-let-inovacij-na-podrocju-diabetesa/> , Erišim: 11 Haziran 2017
- [19] **Paul, B., Manuel, M. P., & Alex, Z. C.** (2012). Design and development of non invasive glucose measurement system. 2012 1st *International Symposium on Physics and Technology of Sensors (ISPTS-1)*. doi:10.1109/ispts.2012.6260873
- [20] **Nova Biomedical** (t.y.). , <http://www.novabio.us/uk/statstrip-glu/> , Erišim:11 Haziran 2017
- [21] **Salam, N. A. B. A., bin Mohd Saad, W. H., Manap, Z. B., & Salehuddin, F.** (2016). The Evolution of Non-invasive Blood Glucose Monitoring System for Personal Application. *Journal of Telecommunication, Electronic and Computer Engineering (JTEC)*, 8(1), 59-65.
- [22] **Naomi Berrie Diabetes Center.** (t.y.). , <http://www.nbdiabetes.org/news/continuous-glucose-monitoring-system-cgms> , Erišim: 11 Haziran 2017
- [23] **Klonoff, D. C.** (2005). Continuous Glucose Monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*, 28(5), 1231-1239. doi:10.2337/diacare.28.5.1231
- [24] **Simple, easy to understand information about health.** (t.y.). Erišim :13 Haziran 2017, <http://www.mamashealth.com/diabetes/glucose.asp>
- [25] **Universal Glucometer.** (t.y.). Erišim: 13 Haziran 2017, <https://hackaday.io/project/10865-universal-glucometer>
- [26] **Heller, A., & Feldman, B.** (2008). Electrochemical glucose sensors and their applications in diabetes management. *Chemical reviews*, 108(7), 2482-2505.
- [27] **Yadav, J., Rani, A., Singh, V., & Murari, B. M.** (2015). Prospects and limitations of non-invasive blood glucose monitoring using near-infrared spectroscopy. *Biomedical Signal Processing and Control*, 18, 214-227. doi:10.1016/j.bspc.2015.01.005
- [28] **Tura, A., Maran, A., & Pacini, G.** (2007). Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(1), 16-40. doi:10.1016/j.diabres.2006.10.027
- [29] **Malchoff, C. D., Shoukri, K., Landau, J. I., & Buchert, J. M.** (2002). A Novel Noninvasive Blood Glucose Monitor. *Diabetes Care*, 25(12), 2268-2275. doi:10.2337/diacare.25.12.2268
- [30] **Hillier, T. A., Abbott, R. D., & Barrett, E. J.** (1999). Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *The American journal of medicine*, 106(4), 399-403.

- [31] Plevaya, Y., Ermolina, I., Schlesinger, M., Ginzburg, B. Z., & Feldman, Y. (1999). Time domain dielectric spectroscopy study of human cells: II. Normal and malignant white blood cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1419(2), 257-271.
- [32] Gourzi, M., Rouane, A., Guelaz, R., Nadi, M., & Jaspard, F. (2003). Study of a new electromagnetic sensor for glycaemia measurement: in vitro results on blood pig. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 27(6), 276-281. doi:10.1080/0309190031000098845
- [33] Waynant, R. W., & Chenault, V. M. (1998). Overview of non-invasive fluid glucose measurement using optical techniques to maintain glucose control in diabetes mellitus. *IEEE LEOS Newsletter*, 12(2), 3-6.
- [34] Khalil, O. S. (2004). Non-Invasive Glucose Measurement Technologies: An Update from 1999 to the Dawn of the New Millennium. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 6(5), 660-697. doi:10.1089/dia.2004.6.660
- [35] Sandby-Møller, J., Poulsen, T., & Wulf, H. C. (2003). Influence of epidermal thickness, pigmentation and redness on skin autofluorescence. *Photochemistry and photobiology*, 77(6), 616-620.
- [36] Larin, K. V., Eledrisi, M. S., Motamedi, M., & Esenaliev, R. O. (2002). Noninvasive Blood Glucose Monitoring With Optical Coherence Tomography: A pilot study in human subjects. *Diabetes Care*, 25(12), 2263-2267. doi:10.2337/diacare.25.12.2263
- [37] Yeh, S. J., Hanna, C. F., & Khalil, O. S. (2003). Monitoring blood glucose changes in cutaneous tissue by temperature-modulated localized reflectance measurements. *Clinical Chemistry*, 49(6), 924-934.
- [38] Hanlon, E. B., Manoharan, R., Koo, T., Shafer, K. E., Motz, J. T., Fitzmaurice, M., ... & Feld, M. S. (2000). Prospects for in vivo Raman spectroscopy. *Physics in medicine and biology*, 45(2), R1.
- [39] Yonzon, C. R., Haynes, C. L., Zhang, X., Walsh, J. T., & Duyne, R. P. (2004). A Glucose Biosensor Based on Surface-Enhanced Raman Scattering: Improved Partition Layer, Temporal Stability, Reversibility, and Resistance to Serum Protein Interference. *Analytical Chemistry*, 76(1), 78-85. doi:10.1021/ac035134k
- [40] Caspers, P., Lucassen, G., & Puppels, G. (2003). Combined In Vivo Confocal Raman Spectroscopy and Confocal Microscopy of Human Skin. *Biophysical Journal*, 85(1), 572-580. doi:10.1016/s0006-3495(03)74501-9
- [41] Rabinovitch, B., March, W. F., & Adams, R. L. (1982). Noninvasive Glucose Monitoring of the Aqueous Humor of the Eye: Part I. Measurement of Very Small Optical Rotations. *Diabetes Care*, 5(3), 254-258. doi:10.2337/diacare.5.3.254
- [42] Rawer, R., Stork, W., & Müller-Glaser, K. (2002). Polarimetric Methods For Measurement Of Intra Ocular Glucose Concentration. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, 47(S1a), 186-188. doi:10.1515/bmte.2002.47.s1a.186
- [43] Khalil, O. S. (1999). Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements. *clinical chemistry*, 45(2), 165-177.

- [44] Amir, O., Weinstein, D., Zilberman, S., Less, M., Perl-Treves, D., Primack, H., ... & Karasik, A. (2007). Continuous noninvasive glucose monitoring technology based on “occlusion spectroscopy”.
- [45] Abdalsalam, O. S., Osman, A. M., Abd-Alhadi, R. M., & Alshmaa, S. D. (2013). Design of simple noninvasive glucose measuring device. 2013 International Conference On Computing, Electrical And Electronic Engineering (Iccee). doi:10.1109/iccee.2013.6633935
- [46] Shinde, A. A., & Prasad, R. K. (2011). Non Invasive Blood Glucose Measurement using NIR technique based on occlusion spectroscopy. *International Journal of Engineering Science and Technology (IJEST)*, 3(12).
- [47] Fine, I. (2002). U.S. Patent No. 6,400,972. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [48] Brancalion, L., Bamberg, M. P., Sakamaki, T., & Kollias, N. (2001). Attenuated Total Reflection–Fourier Transform Infrared Spectroscopy as a Possible Method to Investigate Biophysical Parameters of Stratum Corneum In Vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 116(3), 380-386. doi:10.1046/j.1523-1747.2001.01262.x
- [49] Yeh, S., Khalil, O. S., Hanna, C. F., & Kantor, S. (2003). Near-infrared thermo-optical response of the localized reflectance of intact diabetic and nondiabetic human skin. *Journal of Biomedical Optics*, 8(3), 534. doi:10.1117/1.1578641
- [50] Yeh, S. J., Hanna, C. F., & Khalil, O. S. (2003). Monitoring blood glucose changes in cutaneous tissue by temperature-modulated localized reflectance measurements. *Clinical Chemistry*, 49(6), 924-934.
- [51] Kajiwara, K., Uemura, T., Kishikawa, H., Nishida, K., Hashiguchi, Y., Uehara, M., . . . Shichiri, M. (1993). Noninvasive measurement of blood glucose concentrations by analysing fourier transform infra-red absorbance spectra through oral mucosa. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 31(S1). doi:10.1007/bf02446645
- [52] Chung, J., So, H., C., & Wong, T. K. (2012). Recent advances in noninvasive glucose monitoring. *Medical Devices: Evidence and Research*, 45. doi:10.2147/mder.s28134
- [53] Amerov, A. K., Chen, J., Small, G. W., & Arnold, M. A. (2005). Scattering and Absorption Effects in the Determination of Glucose in Whole Blood by Near-Infrared Spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 77(14), 4587-4594. doi:10.1021/ac0504161
- [54] Gutman, S., Bernhardt, P., Pinkos, A., Moxey-Mims, M., Knott, T., & Cooper, J. (2002). Regulatory Aspects of Noninvasive Glucose Measurements. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 4(6), 779-781. doi:10.1089/152091502321118793
- [55] Ciurczak, E. W., & Igne, B. (2014). *Pharmaceutical and medical applications of near-infrared spectroscopy*. CRC Press.
- [56] Rolfe, P., Mondo, G., Bottini, F., Repetto, D., & Ruggiero, C. (2001). Near infra-red spectroscopy: a low cost device. In *Engineering in Medicine and Biology Society*, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE (Vol. 3, pp. 3147-3149). IEEE.

- [57] **Arnold, M. A.** (1996). Non-invasive glucose monitoring. *Current Opinion in Biotechnology*, 7(1), 46-49. doi:10.1016/s0958-1669(96)80093-0
- [58] **Workman Jr, J., & Weyer, L.** (2012). *Practical guide and spectral atlas for interpretive near-infrared spectroscopy*. CRC Press.
- [59] **Yu, Y., Crothall, K. D., Jahn, L. G., & Destefano, M. A.** (2003). Laser diode applications in a continuous blood glucose sensor. *Light-Emitting Diodes: Research, Manufacturing, and Applications VII*. doi:10.1117/12.501429
- [60] **Palmer, K. F., & Williams, D.** (1974). Optical properties of water in the near infrared. *JOSA*, 64(8), 1107-1110.
- [61] **Prahl, S.** (1998). Oregon Medical Laser Center. Optical Absorption of Hemoglobin, 12.
- [62] **Liu, R., Deng, B., Chen, W., & Xu, K.** (2005). Next step of non-invasive glucose monitor by NIR technique from the well controlled measuring condition and results. *optical and quantum electronics*, 37(13), 1305-1317.
- [63] **Sämman, A., Fischbacher, C., Jagemann, K., Danzer, K., Schüler, J., Papenkordt, L., & Müller, U.** (2000). Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy: investigation of long-term accuracy and stability. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 108(06), 406-413. doi:10.1055/s-2000-8137
- [64] **Delpy, D. T., Cope, M., Zee, P. V., Arridge, S., Wray, S., & Wyatt, J.** (1988). Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Physics in Medicine and Biology*, 33(12), 1433-1442. doi:10.1088/0031-9155/33/12/008
- [65] **Flock, S., Patterson, M., Wilson, B., & Wyman, D.** (1989). Monte Carlo modeling of light propagation in highly scattering tissues. I. Model predictions and comparison with diffusion theory. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 36(12), 1162-1168. doi:10.1109/tbme.1989.1173624
- [66] **Caplan, J. D., Waxman, S., Nesto, R. W., & Muller, J. E.** (2006). Near-Infrared Spectroscopy for the Detection of Vulnerable Coronary Artery Plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8). doi:10.1016/j.jacc.2005.12.045
- [67] **Tenhunen, J., Kopola, H., & Myllylä, R.** (1998). Non-invasive glucose measurement based on selective near infrared absorption; requirements on instrumentation and spectral range. *Measurement*, 24(3), 173-177. doi:10.1016/s0263-2241(98)00054-2
- [68] **Clarke, W. L., Cox, D., Gonder-Frederick, L. A., Carter, W., & Pohl, S. L.** (1987). Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care*, 10(5), 622-628. doi:10.2337/diacare.10.5.622
- [69] **Arimoto, H., Tarumi, M., & Yamada, Y.** (2003). Instrumental Requirements for Non-Invasive Blood Glucose Measurement Using NIR Spectroscopy. *Optical Review*, 10(3), 161-165. doi:10.1007/s10043-003-0161-1
- [70] **Jeon, K. J., Hwang, I. D., Hahn, S., & Yoon, G.** (2006). Comparison between transmittance and reflectance measurements in glucose determination using near infrared spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics*, 11(1), 014022. doi:10.1117/1.2165572

- [71] **Jagemann, K., Fischbacher, C., Danzer, K., Müller, U. A., & Mertes, B.** (1995). Application of Near-Infrared Spectroscopy for Non-Invasive Determination of Blood/Tissue Glucose Using Neural Networks. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 191(Part_2), 179-190. doi:10.1524/zpch.1995.191.part_2.179
- [72] **Burmeister, J. J., Arnold, M. A., & Small, G. W.** (2000). Noninvasive Blood Glucose Measurements by Near-Infrared Transmission Spectroscopy Across Human Tongues. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2(1), 5-16. doi:10.1089/152091500316683
- [73] **Xu, K., Qiu, Q., Jiang, J., & Yang, X.** (2005). Non-invasive glucose sensing with near-infrared spectroscopy enhanced by optical measurement conditions reproduction technique. *Optics and Lasers in Engineering*, 43(10), 1096-1106. doi:10.1016/j.optlaseng.2004.06.018
- [74] **Ooi, E. T., Zhang, X. Q., Chen, J. H., Soh, P. H., Ng, K., & Yeo, J. H.** (2007). Noninvasive blood glucose measurement using multiple laser diodes. *Optical Diagnostics and Sensing VII*. doi:10.1117/12.698881
- [75] **Soh, C. S., Zhang, X., Chen, J., Raveendran, P., Soh, P. H., & Yeo, J. H.** (2008, February). Blood glucose prediction using neural network. In *Biomedical Optics (BiOS) 2008* (pp. 68480B-68480B). International Society for Optics and Photonics.
- [76] **PWM Nedir? Ne İşe Yarar?** (t.y.). Erişim: 14 Haziran 2017, <http://www.mcufreak.com/pwm-nedir-ne-ise-yarar/>
- [77] **Thorlabs**, FDG03 Datasheet Revizyon K, Erişim: 15.06.2017
- [78] **VISHAY**, BPW34 Datasheet Versiyon 2.1, Erişim: 15.06.2017

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Adem AVCI
Doğum Tarihi ve Yeri : 25.03.1991 / Osmangazi
E-posta : adem.avci@btu.edu.tr

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2014, Uludağ Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektronik Mühendisliği Bölümü