

MERENJE I MONITORING NIVOVA GLUKOZE U KRVI NEINVAZIVNOM METODOM

Milica Vujović, Marjan Urekar

Ključne reči: Dijabetes, Glukoza, Fotopletizmografija, TCRT1000, Industrija 4.0

KRATAK SADRŽAJ

U ovom radu je opisan sistem za monitoring nivoa šećera u krvi koji se meri neinvazivnom metodom. U uvodnom delu predstavljen je ceo sistem u kratkim crtama. Zatim je objašnjen princip Fotopletizmografije na kome se zasniva neinvazivna metoda i kako je nama taj princip od interesa. Data je hardverska realizacija sistema koju čini optokapler TCRT1000 koji se dalje vodi na filterska kola i mikrokontroler. Takođe je predložena i softverka realizacija koja se zasniva na programiranju mikrokontrolera i aplikaciji u Pythonu. Objašnjen je sam postupak određivanja nivoa šećera u krvi. Kroz diskusiju su približene glavne prednosti ovog sistema kao i uporedna analiza sa trenutnim komercijalnim rešenjima na tržištu. Predstavljene su potencijalni naredni koraci koji će omogućiti da se sistem nadgradi i iskoristi u skladu sa Industrijom 4.0.

BLOOD GLUCOSE LEVEL MEASUREMENT AND MONITORING BY NON-INVASIVE METHOD

Milica Vujovic, Marjan Urekar

Keywords: Diabetes, Glucose, Photoplethysmography, TCRT1000, Industry 4.0

ABSTRACT

This paper describes a method for monitoring the blood glucose level by a non-invasive method. The introductory part presents the whole work in brief. Accordingly, the principle of Photoplethysmography is explained, and a non-invasive method is based on, together with our interest in that principle. The hardware realization of the system is given, consisting of the TCRT1000 optocoupler further guided to the filter circuit and the microcontroller. Also, there is a suggested software implementation, based on

programming microcontrollers and applications in Python. The very procedure of determining blood glucose level is explained. Discussion closely presents the main advantages of this system and a comparative analysis with currently commercial solutions on the market. Potential next steps are introduced allowing the upgrade of the system and utilization in accordance with Industry 4.0.

UVOD

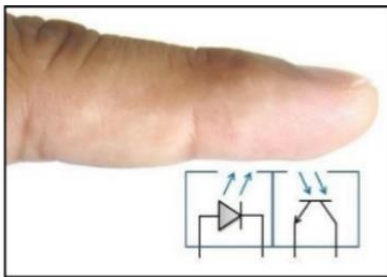
Dijabetes (šećerna bolest) je hronična bolest koja se karakteriše hiperglikemijom odnosno povišenim nivoom glukoze u krvi i danas je jedno od najčešćih oboljenja kako kod odrasle tako i kod mlađe populacije. Glikemija (nivo glukoze u krvi) je glavni faktor za postavljanje dijagnoze i procenu kontrole dijabetesa.

Najčešće korišćen metod za određivanje je invazivna metoda koja je umereno bolna i opasna u širenju zaraznih bolesti jer je za nju potrebno svaki put uzimati malu količinu krvi iz prsta. Takođe, svakodnevnim korišćenjem dovodi do oštećenja tkiva prstiju.

U ovom radu je opisan predlog jedne neinvazivne metode koja bi bila potpuno bezbedna i bezbolna. Zasniva se na optičkom senzoru za merenje promene zapremine krvi pri vrhu prsta pri svakom otkucaju srca odnosno na principu fotopletizmografije (engl. *Photoplethysmography*, PPG). Prvo je potrebno izdvojiti koristan deo signala sa senzora odnosno izdvojiti pravilne srčane otkucaje koji će biti predstavljeni odgovarajućim naponom. Uporedna merenja srčanih otkucaja i nivoa šećera u krvi invazivnom metodom, a zatim analiza dobijenih rezultata omogućiće nam da razvijemo model na osnovu kog ćemo određivati nivo šećeru u krvi bez potrebe da koristimo bilo koju od tradicionalnih metoda. Softverski deo sistema baziran je na mikorkontroleru i aplikaciji u Pythonu. Kombinacija hardverskog i softverskog dela čini kompletan sistem koji meri nivo glukoze u krvi i skladišti podatke u bazu podataka i na taj način se vrši monitoring pacijenta ali i analiza zahvaljujući sačuvanim merenjima. Ovaj sistem savršeno prati koncept Industrije 4.0.

OBJAŠNJENJE METODE

Fotopletizmografija je neinvazivna metoda merenja varijacija zapremine krvi u tkivima pomoću izvora svetlosti i detektora. Transmisija i refleksija su dve osnovne vrste fotopletizmografije. Za PPG transmisiju, izvor svetlosti se emituje u tkivo, a detektor svetlosti se postavlja na suprotnu stranu tkiva kako bi se izmerila rezultujuća svetlost. Zbog ograničene dubine prodiranja svetlosti kroz tkivo organa, propustljivost PPG se primenjuje na ograničeni deo tela, poput prsta ili ušne školjke. Međutim, u PPG refleksiji, izvor svetlosti i detektor svetlosti su postavljeni na istoj strani dela tela. Svetlost se emituje u tkivo i detektor meri odbijenu svetlost. Kako svetlost ne mora da prodire u telo, refleksni PPG se može primeniti na bilo koji deo ljudskog tela. U oba slučaja, otkrivena svetlost koja se reflektuje ili prenosi kroz deo tela će oscilovati u skladu sa pulsirajućim protokom krvi uzrokovanim otkucajima srca.



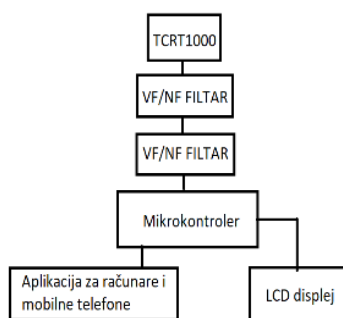
Sl. 1. Primer PPG sonde

Slika 1. prikazuje PPG sondu sa osnovnom refleksijom za izdvajanje pulsog signala sa vrha prsta. Prst subjekta je osvetljen infracrvenom svetlosnom diodom. Više ili manje svetlosti se apsorbuje, u zavisnosti od količine krvi u tkivu. Shodno tome, intenzitet reflektovane svetlosti varira sa pulsiranjem krvi sa otkucajima srca. Prilikom pulsiranja krvi kroz krvni sud, zbog postojanja hemoglobina u crvenim krvnim zrnima, intenzitet reflektovanog zračenja se menja, što dovodi do promene signala na emiteru foto diode. PPG Signal ima AC i DC komponentu.

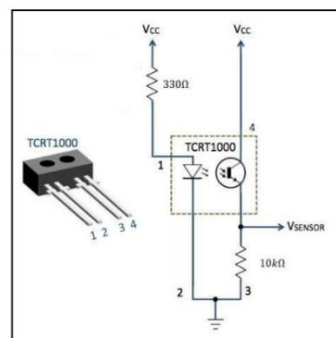
AC komponenta je uglavnom uzrokovana pulsirajućim promenama u zapremini arterijske krvi, što je sinhrono sa otkucajima srca. Dakle, AC komponenta se može koristiti kao izvor informacija o pulsu. DC komponenta se odnosi na tkiva i na prosečnu zapreminu krvi. Za merenje glikemije, neophodno je izdvojiti AC komponentu signala i pritom potisnuti šum. Pošto je korisni naizmenični signal samo vrlo mali deo celog signala, potrebno je i pojačavačko kolo.

HARDVER

Blok dijagram moguće realizacije projekta prikazan je na Slici 2. Princip rada zasniva se na TCRT1000 optokapleru koji se postavlja na vrh prsta odnosno u blizini krvnog suda. Upotreba TCRT1000 pojednostavljuje proces izgradnje senzorskog dela projekta jer su i dioda za emitovanje infracrvenog svetla i detektor-fototranzistor postavljeni jedan pored drugog u zaštićenom pakovanju, blokirajući tako okolno svetlo, što bi u suprotnom moglo da utiče na performanse senzora.



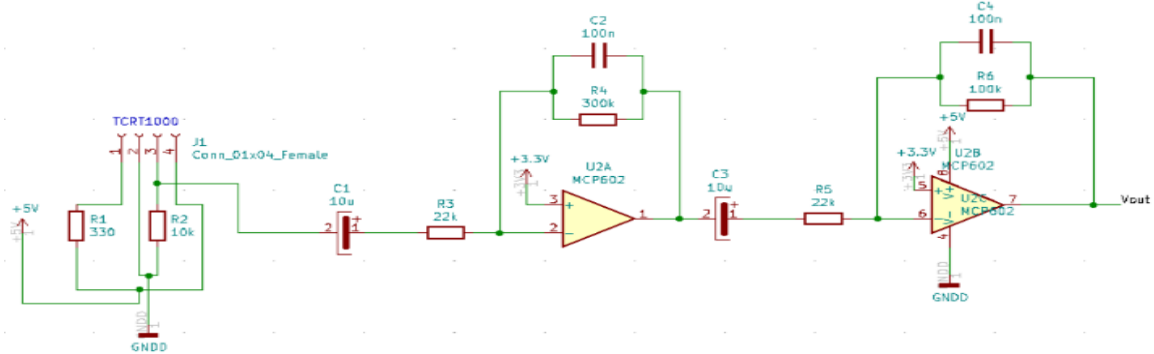
Sl.2. Blok dijagram projekta



Sl.3. Integralno kolo TCRT1000

Slika 3. prikazuje kako izgleda integralno kolo u kom je smešten TCRT1000, raspored njegovih pinova i kako su oni povezani u kolu. Vrh prsta postavljen preko senzora će delovati kao reflektor upadne svetlosti. Količina svetlosti koja se reflektuje nazad sa vrha prsta prati se pomoću fototranzistora. Signal se dalje vodi na filtersko kolo koje je napravljeno pomoću integrisanog električnog kola MCP602. To je integralno kolo sa mogućnošću dovodenja bipolarnog napona čiji je rad zasnovan na CMOS tehnologiji koja omogućava nisku struju curenja, veliku brzinu reagovanja, *rail-to-rail* izlaz. Opseg napajanja mu je od 2,7 V do 6,0 V. Operacioni pojačavač zajedno sa kondenzatorima i otpornicima koji diktiraju granice filtriranja čine filtersko kolo. Izlaz sa senzora prvo prolazi kroz VF filter koji je podešen da propušta frekvencije veće od 0,72 Hz. Zatim kroz NF filter koji propušta frekvencije do 5,30 Hz. Ova kombinacija VF i NF filtera uklanja DC komponentu i visokofrekventni šum, dok AC komponentu pojačava -13,63 puta (invertuje je). Izlaz dalje ide na istu VF/NF kombinaciju filtera i dalje se filtrira i pojačava za još -13,63 puta, pa je ukupno pojačanje napona postignuto iz dve kaskadne faze oko 185 puta. Dve faze filtriranja i pojačanja pretvaraju ulazne PPG signale u bliske impulse koji su sinhroni otkucajima srca. Filteri su napravljeni tako da propuštaju signale frekvencije od 0,72 Hz do 5,30 Hz, odnosno frekvencije na kojima se može naći vrednost pulsa koje ćemo mi koristiti kako bi izračunali glikemiju. Uz simulaciju u programu LT Spice, došli smo do kombinacije otpornika i kondenzatora koja ima propusni opseg koji je u skladu sa našim potrebama i koji će takođe eliminisati uticaj spoljašnjih smetnji. Otpornik vrednosti od 22 kΩ i kondenzator vrednosti od 10 uF čine viskopropusni filter (VF filteri, engl. *High Pass*, HP) koji propušta signale frekvencija od 0,72 Hz. Otpornik vrednosti 300 kΩ i kondenzator vrednosti 100 nF čine niskopropusni filter (NF filteri, engl. *Low-Pass*, LP) koji propušta signale frekvencija do 5,30 Hz. Na taj način je napravljen filter propusnik opsega (PO filteri, engl. *Band Pass*, BP), koji će propustiti signale u zadatom opsegu ali istovremeno će ih i pojačati kako bi mogli da budu vidljivi na osciloskopu. Filtersko i pojačavačko kolo ponovljeno je dva puta.

Kompletna električna šema senzorske jedinice prikazana je na Slici 4. Dalje se izlaz sa senzorske jedinice vodi na pin mikrokontrolera koji programiramo tako da ispisuje na LCD displej rezultate glikemije odnosno postoji mogućnost i da se napravi aplikacija za računare i mobilne telefone. Predlog je da se izlaz sa senzorske jedinice vodi na ulazne pinove ploče STM32F4 *discovery shield* koja na sebi sadrži STM32F407VG *discovery board* kompanije STMicroelectronics. Programiranje mikrokontrolera se vrši u razvojnom okruženju STM32CubeIDE. Ovaj sistem je predložen zbog svojih dobrih performansi i pristupačne cene koja iznosi oko 20\$.

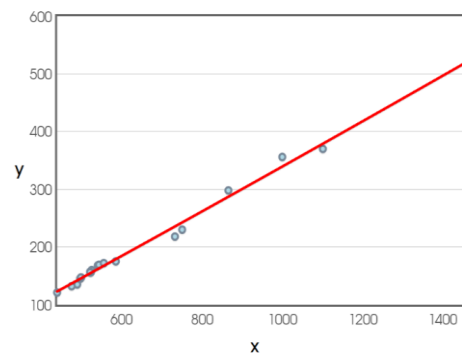


Sl. 4. Električna šema senzorske jedinice u programu KiCad.

STM32F407VG razvojni sistem ima mikrokontroler sa oznakom STM32F407VGT6 koji na sebi ima 32-bitni Arm Cortex M4 procesor, maksimalne frekvencije do 168MHz, 1Mb flash memorije i 192 Kb RAM memorije. Ima 140 ulazno/izlaznih pinova, 3 nezavisna modula za očitavanje AD konvertora i 2 za podešavanje DA konvertora. Protokoli koje koristi su SPI, I2C, I2S. Mogućnost povezivanja kablova za protokole kao što su Ethernet i CAN bus. 2 modula za USB i 6 UART modula. Na raspolaganju je 14 tajmera, od čega su dva 32-bitna tajmera koja nam omogućavaju merenje dosta dužeg vremena. DMA – *Direct Memory Access* – omogućava da 2 periferije međusobno komuniciraju bez procesora što znatno povećava brzinu. Postoji mogućnost povezivanja različitih jedinica dodatne memorije ili LCD ekrana. Takođe, sadrži još jedan dodatni RAM u slučaju da ima potrebe za tim. Pločica može da se proširi sa STM32F4 *discovery shield-om* koji omogućava komunikaciju sa dodatnim periferijama – do 4 klik pločice i FTDI integralna kola za prenos signala na računar odnosno komunikacije preko UART-a sa računarom. Izgled STM32F4 *discovery shield-a* i STM32F407VG *discovery board-a* prikazan je na Slici 5.



Sl. 5. STM32F4 discovery shield sa STM32F407VG razvojnim sistemom



Sl.6. rezultati merenja prikazani na grafiku

ODREĐIVANJE GLIKEMIJE

Napon koji smo dobili sa senzorske jedinice iskoristićemo kako bi smo izračunali glikemiju. Potrebno je uzeti veliki broj ispitanika oba pola. Preporuka je da taj broj ne bude manji od 20, kako bi dobili što pouzdaniji sistem. U laboratorijskim uslovima, izvršice se merenje nivoa šećera u krvi kod ispitanika invazivnom (tradicionalnom) metodom a uporedno će se vršiti i merenje analognog napona preko senzorske jedinice koji će odgovarati određenom nivou šećera. Na taj način dobijamo tabelu rezultata. Primer tabele je Tabela I. Potrebno je na osnovu tabele, izračunati polinomsku regresiju kako bi smo pronašli jednačinu zavisnosti glikemije od napona na osnovu koje će raditi naš sistem. Jednačina za dati primer izračunata je u online kalkulatoru za određivanje koeficijenata polinoma.

$$y = 0.3746 * x - 43.1194 \quad (1)$$

Gde x i y predstavljaju vrednosti analognog napona i nivoa šećera u krvi, respektivno. Izgled dobijene krive na osnovu tabele prikazan je na Slici 6. Važno je napomenuti da su tabela, dobijena jednačina i grafik zasnovani na primeru i da se u praktičnoj realizaciji ovog projekta može doći do sitnih razlika kao što su potreba da jednačina bude prikazana polinomom većeg stepena i slično.

TABELA I

PRIMER TABELE SA REZULTATIMA MERENJA GLUKOZE INVAZIVNOM METODOM I UPOREDNIM MERENJEM NAPONA NA VRHU PRSTA PREKO SENZORSKE JEDINICE

Br.	Napon[mV]	Nivo glukoze [mg/dl]	Br.	Napon[mV]	Nivo glukoze [mg/dl]
1.	489	135	11.	523	156
2.	499	147	12.	475	132
3.	439	121	13.	521	156
4.	525	160	14.	585	175
5.	540	168	15.	732	218
6.	521	157	16.	750	230
7.	543	169	17.	865	298
8.	496	145	18.	999	356
9.	555	172	19.	1100	370
10.	498	147	20.	1458	520

Takođe, nakon pronađene jednačine i odrađenog softverskog dela, potrebno je izvršiti validaciju i određivanje greške merenja. Ideja je da se to uradi na sledeći način:

Povećati broj ispitanika na bar 30 i istovremeno vršiti merenje glikemije invazivnom i neinvazivnom metodom. Razlika između njih predstavlja grešku merenja koja je potrebno da bude minimalna. Na osnovu validacije moguće je unaprediti celokupni sistem tako što ćemo vršiti analize nad greškom merenja u cilju da dobijemo što tačnija merenja.

SOFTVER

STM32CubeIDE je razvojno okruženje koje je pogodno za više operativnih sistema – Windows, Linux, MacOS. To je C/C++ razvojna platforma u kojoj je moguće podesiti perifernu konfiguraciju za STM mikrokontrolere i mikroprocesore, kao i generisati i kompajlirati kod. Sadrži funkcije za otklanjanje greške. Sadrži odgovarajuće biblioteke za različite periferije i omogućava da se na jednostavan način konfigurise mikrokontrolerski sistem. Softver generise sve biblioteke i kodove koje su neophodne za inicijalizaciju modula.

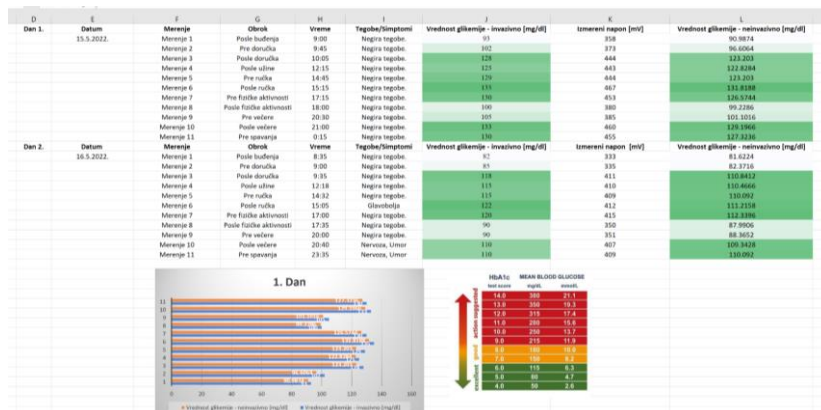
Programiranje mikrokontrolera sadrži nekoliko glavnih koraka. Prvo je potrebno podesiti sistemski takt mikrokontrolera, a zatim izvršiti analogno-digitalnu konverziju. Na osnovu tog napona i jednačine koju smo izveli, mikrokontroler će biti programiran da ispisuje rezultate glikemije na LCD displej ili preko UART-a na računar. Očitane glikemije sa mikrokontrolera preko UART-a šaljemo na računar. Za potrebe čitanja podataka sa serijskog porta i smeštanje istih u bazu potrebno je napisati aplikaciju u Python programskom jeziku. Baza podataka koja je korišćena je MongoDB. Podaci se smeštaju na lokalni računar i do njih se može doći konekcijom na Robo 3T aplikaciju koja ima mogućnost direktnog povezivanja na bazu. Kada se pokrene aplikacija, otvara se prozor u koji je potrebno upisati ime i prezime, godišta, pol kao i ime kolekcije u koju želimo da smeštamo podatke. Zatim se očitava glikemija sa serijskog porta i svi podaci se upisuju u JSON dokument koji se dalje smešta na MongoDB bazu podataka.

DISKUSIJA

Industrija 4.0 poznata kao i četvrta industrijska revolucija ima za cilj pre svega digitalizaciju podataka i na osnovu njih unapređenje kvaliteta postojećih proizvoda. Upravo zato ovaj sistem za monitoring nivoa glukoze u krvi jasno prati koncept nadolazeće industrije. Ne samo da će obezbediti digitalizaciju podataka već će zahvaljujući program koji smešta podatke u bazu moći da se vrše razne analize i predikcije u cilju poboljšanja zdravstvenog stanja pacijenta.

Trenutno rešenje na tržištu predstavlja aparat koji na osnovu krvi iz prsta meri koncentraciju glukoze u krvi. Uz sam aparat potrebno je imati iglice za vađenje krvi, test trake kao i lancet za uzimanje uzorka krvi. Cena uređaja kao takva u proseku iznosi oko 2500 dinara, dok je propratni potreban materijal potrošna roba i neophodno ga je non stop kupovati i obnavljati što čini dodatni trošak ovog proizvoda. Takođe, uređaji najčešće rade na baterije koje su takođe ograničenog veka. Sistem opisan u ovom radu nema dodatnih troškova ali je u startu cena veća što predstavlja trenutnu manu ovog proizvoda.

U budućnosti svakako je plan modifikovati komponente kako bi se obezbedila bolja cena koja sa trenutnom izvedbom čini oko 110\$. Glavna prednost predloženog sistema je bezbolno određivanje nivoa glukoze u krvi ali je jednako bitno naglasiti da je predloženo rešenje mnogo povoljnije od postojećeg i po pitanju higijene i medicinske bezbednosti, jer je u potpunosti smanjen rizik od kontaminacije i zaraze. Trenutno sistem služi kako bi se očitao šećer u krvi i smestio podatak u bazu. Što se tiče unapređenja samog neinvazivnog merenja šećera u krvi, ovde je prikazan način kako se dolazi do modela koji je privremen. U budućnosti je planirano pratiti rad sistema u nekom dužem vremenu periodu odnosno napraviti konkretnu studiju koja će se baviti proučavanjem opisane metode. Pod tim konkretno podrazumevamo da je potrebno da postoji probni period rada sistema u kom će na velikom broju ispitanika biti posmatrano merenje nivoa šećera u krvi u nekom dugoročnom periodu od nekoliko meseci, sa ciljem razvijanja što preciznijeg modela. Potrebno je uzeti u obzir pol ispitanika, starosnu dob kao i vreme u koje je merenje izvršeno, da li pre ili posle obroka i koliko je prošlo od poslednjeg obroka. Takođe je potrebno analizirati i ponašanje pacijenata u periodima merenja, odnosno kako njihovo psihičko stanje (uznemirenost, ljutnja, prevelika sreća, uzbuđenost...) utiču na rezultate.

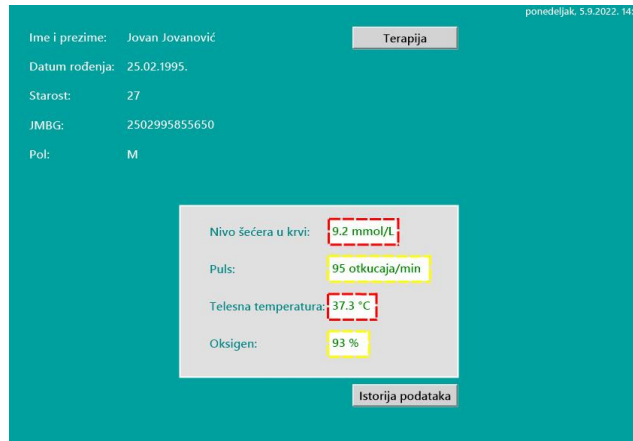


Sl.7. Dnevnik ispitanika u Excel-u

Takođe, u budućnosti je planirana nadogradnja celokupnog sistema odnosno programiranje mikrokontrolera tako da pored podataka o nivou šećera prikazuje i podatke o frekvenciji srčanog ritma odnosno pulsa. Planirano je proširenje postojećeg sistema dodatnim modulima koji će meriti telesnu temperaturu i nivo oksigena u krvi. Softverski deo bi u toj izvedbi činio aplikaciju za monitoring koja bi prikazivala date parametre u realnom vremenu kao i lične podatke o pacijentu. Planirani izgled jednog od ekrana aplikacije prikazan je na Slici 8a i Slici 8b.



Sl.8a. Ekran aplikacije kada su granice u normali



Sl.8b. Ekran aplikacije kada je aktiviran alarm

Podaci u realnom vremenu i dalje se smeštaju u bazu podataka i njihovim analiziranjem u dugoročnom periodu planirano je razvijanje modela koji bi vršio predikciju stanja, kao i određivanje prave terapije. Na taj način ovaj sistem postaje pogodan za osobe koje već boluju od dijabetesa ili neke druge bolesti ali i za potpuno zdrave osobe jer će tako moći da prate svoje stanje i da na osnovu blagih simptoma reaguju na vreme i uz odgovarajuću terapiju spreče nastajanje bolesti. Planirano je postavljanje alarma kada se neki od parametara nalazi u nedozvoljenim granicama odnosno ako izlazi iz granica normalnog opsega koji bi se automatski prikazao u aplikaciji ali i bio poslat kao upozorenje korisnicima u vidu sms/whatsapp/viber poruke. To bi posebno bilo značajno kod starijih osoba koje bi na taj način automatski obavestili osobu od poverenja slanjem poruke i tako bi brzina reagovanja u hitnim slučajevima bila maksimalna. Na taj način bi smo dobili savremeni uređaj za monitoring zdravstvenog stanja pacijenta.

ZAKLJUČAK

Zahvaljujući Industriji 4.0 naša realnost postali su pametni satovi, kuće i automobili. Veliku primenu takođe nalazimo u medicini, poljoprivredi i transportu. To je naša realnost koja će imati sve veću primenu i na taj način značajno unaprediti život svakodnevnog čoveka. Rešenje za monitoring nivoa glukoze u krvi predstavljeno u ovom radu je pravi primer pronalaženja digitalnih rešenja i unapređenja u oblasti medicine. Od samog načina određivanja pa do monitoringa, čini život osoba sa dijabetesom mnogo lakšim i prihvatljivijim. Optimistične su prognoze da će zahvaljujući ovakvom jednom uređaju moći da se rade naučna istraživanja i analize koje će doprineti do stvaranja novih lekova koji će pomoći izlečenju osoba sa dijabetesom.

LITERATURA

- [1] <https://www.st.com/en/microcontrollers-microprocessors/stm32f407vg.html>
- [2] [https://www.news-medical.net/health/Photoplethysmography-\(PPG\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Photoplethysmography-(PPG).aspx)
- [3] <https://datasheetspdf.com/pdf-file/377369/VishayTelefunken/TCRT1000/1>
- [4] <https://ww1.microchip.com/downloads/en/DeviceDoc/21314g.pdf>
- [5] <https://www.st.com/en/development-tools/stm32cubeide.html>
- [6] <https://www.mongodb.com/>
- [7] <https://robomongo.org/>
- [8] <https://core.ac.uk/download/pdf/327105044.pdf>
- [9] https://stats.blue/Stats_Suite/polynomial_regression_calculator.html
- [10] <https://www.st.com/en/evaluation-tools/stm32f4discovery.html#overview>
- [11] <https://www.mikroe.com/stm32f4-discovery-click-shield>
- [12] <http://www.interhit.rs/optokapleri/17284-tcrt1000-optokapler-reflektivni-sa-tranzistor-na-izlazu-2-5-32v-2000000181608.html>
- [13] <http://www.interhit.rs/1285-analogna-ic-stabilizatori-komparatori-op-nf-pojacavaci>
- [14] *slika1 i slika3*, <https://mikroelectron.com/Product/TCRT-Reflective-Optical-Sensor-for-heart-rate-pulse-sensor>,

PODACI O AUTORIMA

Milica Vujović

vmilica251@gmail.com

Diplomirani inženjer Elektrotehnike i računarstva,

Student master studija smera Merenje i regulacija, Univerziteta u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka

dr Marjan Urekar

urekarm@uns.ac.rs

Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka, Departman za energetiku, elektroniku i telekomunikacije, Trg Dositeja Obradovića 6, 21000 Novi Sad, Srbija.