

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİR YAPAY PANKREAS İÇİN KONTROL TASARIMI

EDİP ÇETKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
MAKİNE MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

MALATYA
TEMMUZ 2013

Tezin Başığı: Bir Yapay Pankreas İçin Kontrol Tasarımı

Tezi Hazırlayan: Edip ÇETKİN

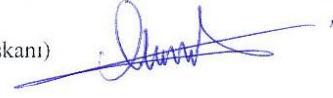
Sınav Tarihi: 8 Temmuz 2013

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Makine Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERDEM

(Jüri Başkanı)



Yrd. Doç. Dr. Cem ONAT

(Tez Danışmanı)



Yrd. Doç. Dr. Erkan BAHÇE

Prof. Dr. Mehmet ALPASLAN

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bir Yapay Pankreas İçin Kontrol Tasarımı” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Edip ÇETKİN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BİR YAPAY PANKREAS İÇİN KONTROL TASARIMI

Edip ÇETKİN

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Makine Mühendisliği Anabilim Dalı

54+ix Sayfa

2013

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Cem ONAT

Tıp terminolojisinde Diabetes Mellitus olarak bilinen Diyabet, pankreasın vücuttaki glikoz direncine bağlı olarak insülin üretilmediği durumlarda ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Tedavi edilmediği durumlarda insan metabolizmasında çeşitli komplikasyonlar meydana getirmektedir. Pankreasın insülin üretilmediği durumda dışarıdan vücuda insülin enjekte ederek kandaki glikoz seviyesini glisemik değerlere indirmek gerekir. Buda yapay pankreas fikrini ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Bergman Minimal Modeli birçok modellen temelini teşkil etmektedir. Bu çalışmada yapay pankreas modellenini oluşturmak için literatürde kabul görmüş Bergman Minimal Modelin, Modifiye Minimal Modeli kullanılmıştır. Matlab Simulinkte oluşturulan bu model ile kandaki glikoz yoğunluğu kontrol edilmiştir. Kontrolcü olarak da çok yaygın bir kullanıma sahip olan PID kontrolcüsü kullanılmıştır. IVGTT(damardan glikoz ölçümü) değerler referans alınarak yapılan model çalışmasında, kandaki glikoz yoğunluğuna bağlı olarak sisteme insülin vererek, sağlıklı bir insanda olması gereken glisemik değerlere ulaşılmaya çalışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Diyabet, Modifiye Minimal Model, PID, Yapay Pankreas

ABSTRACT

MSc Thesis

CONTROL DESIGN FOR AN ARTIFICIAL PANCREAS

Edip ÇETKİN

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Mechanical Engineering

54+ix Pages

2013

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Cem ONAT

Diabetes Mellitus is known as Diabetes in medical terminology, is a metabolic disease occurring when the pancreas is not produced insulin the body in depending on glucose resistance. It causes various complications in metabolism of human body when left untreated. When the pancreas cannot produce insulin, blood glucose levels should be reduced to glycerin values by injecting insulin into the body from the outside situation . This led to emergence of the idea of an artificial pancreas

Bergman Minimal Modeling constitutes the basis of many of the model. In this study, Modified Bergman Minimal Modeling was used in order to create an artificial pancreas modeling accepted by the literature. Matlab Simulink was created by this model; glucose concentration in blood was controlled. As a controller, The PID controller was used which is in very common use. This model study used IVGTT (intravenous glucose measurement) values, as reference values was utilized in order to achieve glycemic values in a healthy person by injecting insulin to system depending on the concentration of glucose in the blood.

KEYWORDS: Diabetes, Modified Bergman Minimal Model, PID, Artificial Pancreas

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının başından sonuna kadar her aşamasında bana yardımcı olan ve deneyimlerini titizlikle aktaran danışmanım Yrd. Doç. Dr. Cem ONAT’a, Bölüm başkanımız Prof. Dr. Suat CANBAZOĞLU, na Arş. Gör. Mahmut DAŞKIN ’ a, Arş. Gör. Ahmet ERDOĞAN’a ve Arş. Gör. Burak YENİGÜN’e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2012/190 proje numaralı “Yapay Pankreas İçin Kontrol Tasarımı” adlı proje kapsamında desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ	1
1.1 Amaç	2
1.2 Kapsam.....	3
1.3 Literatür Taraması	3
2.KURAMSAL TEMELLER	6
2.1 Diyabet ve Metabolizma	6
2.2 İnsülin.....	10
2.2.1 Kısa Etkili İnsülinler	12
2.2.2.Orta Etkili İnsülinler	12
2.2.3. Uzun Etkili İnsülinler.....	13
2.3. İnsülin Pompası.....	14
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	19
3.1. Materyal	19
3.2 Yöntem.....	21
3.2.1 Bergman Minimal Model.....	22
3.2.2 Glikoz Minimal Model.....	22
3.2.3 İnsülin Minimal Model	24
3.2.4 Orijinal Model.....	25
3.2.5 Modele İlaveler	26
3.2.6 U(t) Kontrolünün Çalışma Prensipleri	29
3.2.7 PID Kontrol.....	30
3.2.7.1 Modifiye Model İçin PID Tasarımı	30
4.ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	33
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	51
5.1. Sonuçlar	51
5.2. Öneriler	51

KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Kan şekeri kontrolü için geri beslemeli kontrol edici blok diyagram.....	2
Şekil 2.1 Sağlıklı bireylerdeki glikoz-insülin sistemi	7
Şekil 2.2 Pankreasın vücuttaki konumu	8
Şekil 2.3 Bir diyabet hastasının ayağı	8
Şekil 2.4 Bir diyabet hastasının böbreği	9
Şekil 2.5 OGTT	9
Şekil 2.6 Vücuda insülinin kullanıldığı yerler	10
Şekil 2.7 Cilt altı insülin infüzyonu	11
Şekil 2.8 İnsülin kalemi ve Jet enjektör	14
Şekil 2.9 İlk insülin pompası.....	15
Şekil 2.10 İnsülin pompası.....	15
Şekil 2.11 İnsülin pompasının iç mekanizması.....	16
Şekil 2.12 Karın bölgesinden insülin enjeksiyonu	16
Şekil 3.1 Matlab Simulink Griş sayfası	20
Şekil 3.2 Simulink kütüphanesini yardımıyla oluşturan model sayfası	20
Şekil 3.3 Glikoz Minimal Modelin blok diyagramı	21
Şekil 3.4 Bergman modelin farmokinetik diyagramı	22
Şekil 3.5 Glikoz Minimal Model	23
Şekil 3.6 Glikoz Minimal Model	23
Şekil 3.7 İnsülin Minimal Model	25
Şekil 3.8 İnsülin Minimal Model	25
Şekil 3.9 Fishers Yemeğin Düzensizlik etkisi.....	27
Şekil 3.10 U(t) kontrol mekanizması	30
Şekil 3.11 PID ile kontrol edilen sistemin kapalı çevrimli blok diyagramı	32
Şekil 4.1 Modifiye Minimal Modelin blok diyagramı	33
Şekil 4.2 Kandaki glikoz yoğunluğu.....	34
Şekil 4.3 Yemeğin Düzensizlik Etkisi	35
Şekil 4.4 Kandaki Glikoz Yoğunluğu	35
Şekil 4.5 Kandaki Glikoz Yoğunluğu	36
Şekil 4.6 Kandaki İnsülin Yoğunluğu.....	37
Şekil 4.7 Aktif İnsülin Etkisi.....	37
Şekil 4.8 Kandaki Glikoz Yoğunluğu	38
Şekil 4.9 Kandaki İnsülin Yoğunluğu.....	39

Şekil 4.10 Aktif İnsülin Etkisi.....	39
Şekil 4.11 PID kontrol edicinin simulink gösterimi	40
Şekil 4.12 Kandaki Glikoz Yoğunluğu	41
Şekil 4.13 Kandaki İnsülin Yoğunluğu.....	42
Şekil 4.14 Aktif İnsülin Etkisi.....	42
Şekil 4.15 Kandaki Glikoz Yoğunluğu	43
Şekil 4.16 Kandaki İnsülin Yoğunluğu.....	44
Şekil 4.17 Aktif İnsülin Etkisi.....	45
Şekil 4.18 Deri Altındaki Glikoz yoğunluğu	45
Şekil 4.19 Kandaki Glikoz Yoğunluğu	46
Şekil 4.20 Kandaki İnsülin Yoğunluğu.....	47
Şekil 4.21 Aktif İnsülin Etkisi.....	47
Şekil 4.22 Deri Altındaki Glikoz yoğunluğu	48
Şekil 4.23 Kandaki Glikoz Yoğunluğu	49
Şekil 4.24 Kandaki İnsülin yoğunluğu.....	49
Şekil 4.25 Aktif İnsülin Etkisi.....	50
Şekil 4.26 Deri altındaki Glikoz Yoğunluğu.....	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 İnsülin türleri ve özellikleri.....	13
Çizelge 3.1 Glikoz Minimal Modelin parametre ve açıklamaları.....	21
Çizelge 3.2 Glikoz Minimal Modelin parametre ve açıklamaları.....	24
Çizelge 3.3 İnsülin Minimal model parametre ve açıklamaları	25
Çizelge 3.4 Orijinal Model de yer alan parametreler	26
Çizelge 3.5 Modifiye Minimal Model denklemlerinde yer alan parametreler.....	29
Çizelge 3.6 Modifiye Minimal Model denklemindeki sabit parametre değerleri....	29

SİMGELER ve KISALTMALAR

AKŞ	Açlık kan şekeri
HbA1c	Hemoglobin A1c
IVGTT	Intravenous Glucose Tolerance Test
NHGB	Net Hepatik Glikoz Dengesi
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
SUBKÜTAN	Deri altı
CSII	Continuous İnsulin Infusion

1. GİRİŞ

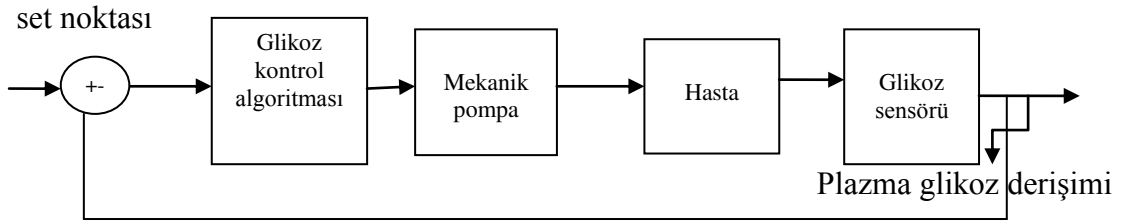
Diyabet, pankreasın yeterli miktarda ya da hiç insülin üretmediği durumda ortaya çıkan metabolik bir hastalık olup, dünyanın ilk beş öldürücü hastalık arasında yer almaktadır [1]. Dünya sağlık örgütünün hazırlamış olduğu rapora göre dünyada 180 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. Yine aynı rapora göre 2030 yılın da bu rakam yaklaşık olarak iki katı değere ulaşması beklenilmektedir [2]. Türkiye'deki diyabet hasta sayısı toplam nüfusun %7.2 si oluşturmaktadır [3].

Günümüzde diyabetten muzdarip olan hasta sayısı gün geçtikçe artarak devam etmektedir. Bu durum bütün hastalıkların doktor desteği alamaması ile birlikte kliniklerde yoğunluğa sebebiyet vermektedir. Bu da ciddi bir problem yaratmaktadır. Bu problemin üstesinden gelebilmek için son yıllarda otomatik kontrol algoritmaları geliştirilmiştir. Bu kontrol algoritmaları temel de Glikoz-İnsülin dinamiğine dayalı olup bunun ile ilgili pek çok matematiksel model geliştirilmiştir. Özellikle son yıllar da matematiksel modellerin gelişimi, model temelli kontrol edicilerin gelişimini tetiklemiştir. Bu tür kontrol algoritmaları sistemlerde doğrusal olmayan dinamiklerin dâhil edilmesi ile birlikte bu yöntemler en uygun kontrol stratejisi olarak görülmektedir.

Diyabet hastaları kanlarındaki şeker yoğunluğunu kontrol altına almak için, diyabetlerde kaçınılmaz destek olan insülin hormonu vücuda farklı şekillerde verilmektedir. Bunlar kalem jet enjektörleri, insülin kalemleri, otomatik enjektörler ve insülin pompaları olmaktadır. Ancak bunların kullanımı yine diyabet hastasının kendisine bırakıldığı için kandaki şeker yoğunluğu tam olarak kontrol altına alınamamaktadır. Ayrıca bu yardımcı araçların kullanımı ile vücuda çeşitli yaralar oluşmakta bu da hastaların psikolojini de etkilemektedir. Bu sebeplerden dolayı eğer kandaki şeker yoğunluğu kontrol altına alınacak ise bu diyabet hastasının müdahalesi olmaksızın olması gerekmektedir. Hasta bireye verilen insülinin pik süresi göz önüne alınarak gerekli insülin salınımı sağlayan bir algoritma ve bunun için de hasta bireyin müdahalesini gerektirmeyen otomatik kontrol sistem tabanlı bir tasarım gerekmektedir.

1.1 Amaç

Günümüzde diyabet hastalarının kandaki şeker miktarını kontrol altına almak için glikoz düzeyinin gün boyunca izlemesine olanak veren monitörler ve ilacın verilmesini sağlayan insülin pompaları kullanılmaktadır. Bunun yanında hastalar kanlarını ne zaman test edeceklerini ve ne zaman iğne yapacaklarına kendileri karar vermek zorundadır. Yapılan bu tez çalışmasında MATLAB Simulinkte hasta bireyi taklit eden ve literatür de yaygın bir biçimde kabul görmüş Bergman Minimal modellen Modifiye Minimal Modeli kullanılarak hasta bireyin müdahalesi olmaksızın vücut için gerekli olan insülin miktarı kapalı çevrimli otomatik kontrol devresi kullanılarak test edilmiştir. Bu kontrol devresinde sistem olarak hasta bireyi taklit eden Modifiye Minimal Model, glikoz sensörü, glikoz kontrol algoritması ve insülin pompasından oluşmaktadır. Şekil 1.1’de oluşturulan modelin kontrol blok diyagramı gösterilmektedir.



Şekil 1.1 Kan şekeri kontrolü için geri beslemeli kontrol edici blok diyagram

Tezde amaçlanan çalışmalar şunlardır;

- İnsülin eksikliğin de vücutta alınan glikozun modeldeki yoğunluğunun artışının etkilerini göstermek
- Yemeğin düzensizlik etkisinin kandaki şeker miktarı üzerindeki etkisini göstermek
- İnsülinin kandaki glikoz yoğunluğu üzerindeki etkisini göstermek
- PID kontrolcüsünde parametre çalışması yapılarak kandaki şeker miktarını kontrol etmek

1.2 Kapsam

Yapılan tez çalışması; diyabet hastalığı ve diyabet hastaları hakkında bilgi verilmiştir. Ayrıca diyabet hastaların kanlarındaki şeker oranını kontrol etmek için kullandıkları enjektörler, kalem jetler insülin pompası ve kullandıkları insülinin çeşitleri hakkında bilgi verilmiştir. Tezin üçüncü bölümün de kullanılan materyaller ve tezde kullanılan denklemler verilmiştir. Tezin dördüncü bölümünde elde edilen bulgular verilmektedir. Tezin son bölümü olan sonuçlar ve öneriler kısmında tezden elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

1.3 Literatür Taraması

Kadhum [4], Bergman Minimal model denklemlerini kullanarak oluşturduğu modelde, kandaki glikoz yoğunluğunun normal glisemik değerlere indirgenmeye çalışılmıştır. Oluşturan yapay pankreas model de kontrolcü olarak PID tabanlı Back Stepping kontrolcüsünü kullanmıştır. OGTT'den alınan glikoz ölçüm değerleri referans almıştır.

Changh vd. [5], yaptığı çalışmada diyabet hastaların kanlarındaki glikoz yoğunluğunu kontrol altına alırken kontrol çalışmasın da kullanılan glikoz sensörü, alınan yemeğin absorbsiyon zaman gecikmesi, egzersizler, hastanın mental koşulları gibi faktörlerin kontrol algoritmaların geliştirilmesin de önemli olduğu tespiti yapmıştır.

Semizer [6], yaptığı yüksek lisans tez çalışmasında süreli yayınlarda oldukça popüler olarak tanımlanan Hovorka modeli kullanarak Tip-1 Diyabet için doğrusal olmayan model öngörmeli kontrollü ile insülin infüzyon hızı ayarlanarak kan şekeri derişim'inin kontrolü yapmıştır. Bu amaçla sağlıklı bireyler den veriler kullanılmıştır. Ancak Hovorka modelinin yalnızca diyabet hastalarına uygulanabilirliği sebebiyle benzetim sonuçları ile klinik veriler arasında uyumsuzluk gözlemlemiştir.

Ahmed vd. [7], yaptığı çalışma Bergman Minimal model'i kullanarak Matlab Simulink yardımıyla oluşturdukları model vasıtasıyla kandaki glikoz insülin oryantasyonunu sağlamaya çalışmıştır. Ayrıca alınan besinin absorbsiyonun model oluşturmada önemli bir etken olduğu tespiti yapılmıştır.

Magni vd. [8], cilt altı insülin taşınımı ve sürekli glikoz ölçümü temeline dayanan geri beslemeli bir kontrol stratejisi geliştirmiştir. Çalışma kapsamında, son yıllarda geliştirilmiş olan in silico (bir sistemin sanal olarak ya da sanal gerçekliliğini sunmak amacıyla bilgisayar benzetimi gibi çalışmalar) model kullanılmış ve lineer MPC temelli kontrol yapılmıştır. Elde edilen kontrol edici 100 sanal bireyden alınan veriler ile test edilmiştir. Bu amaçla sanal deneklerin 4 gün boyunca her öğünden sonra takibe alındığı varsayımı yapılmıştır. Deneylerden alınan toplam sonuçların değerlendirilmesinde pek çok performans indeksi kullanılmıştır. Bunlar, düşük ve yüksek kan şekeri endeksleri, düşük ve yüksek kan şekeri değerleri olarak tanımlanmıştır. Çalışmada önerilen kontrol stratejinin yemeğin düzensizlik etkisi oluşturduğu durumda yanıtı incelenmiş ve uygun sonuçlar alındığı gözlenmiştir. Sensörden gelebilecek hataları önlemek amacıyla simülâtörün olasılık sal bir modelle birleştirilebileceği önerilmiştir. Sonuç olarak doğrusal MPC yerine doğrusal olmayan MPC'nin kan şekeri kontrolünde daha etkin olabileceği ifade edilmiştir.

Marchetti vd. [9], Tip-1 diyabetikler için ileri-geri beslemeli kontrol stratejisi geliştirmiştir. Bu amaçla son yıllarda geliştirilmiş olan Hovorka modeli temel alınmış (Hovorka vd [10], Hovorka vd. [11]) ve kan şekeri kontrolü için, gelişmiş oransal-integral kontrol edici (PID) algoritması önerilmiştir. Kontrol stratejisinin anahtar özellikleri yemekten ve bolus insülin desteğinden sonra oransal-integral kontrol edicinin açılıp kapanması temeline dayanmaktadır. Ayrıca set noktasının zamanla değişimi ve glikoz ölçümünden gelen gürültülerin filtrelenmesi için birinci mertebe filtre yaklaşımı da gerçekleştirilmiştir. Benzetim kapsamında yemek sonrası glikoz derişiminin artmasını önlemek amacıyla yemek öncesi bolus insülin desteği ya da glikozun set noktasını azaltmak yönünde çalışmalar yapılmıştır. Set noktasının azaltılması oldukça etkili sonuç vermiştir. Set noktası 60 mg/dl olduğunda kan şekeri değeri 110 mg/dl'ye 80 mg/dl olduğu zaman 140 mg/dl'ye çıkmıştır. Çalışma kapsamında bolus insülin miktarını ayarlamak için pek çok yeni ileri beslemeli kontrol stratejisi önerilmiştir. Önerilen strateji basit bir transfer fonksiyonu kullanmakta ve tahmin edilen yemek miktarına göre insülin oranını ayarlamaktadır. Benzetim sonuçları karşılaştırıldığında geri beslemeli kontrol edicinin daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

Chase vd. [12], yaptığı çalışmada tip 1 diyabetiklerde kaslarla ilgili oluşabilecek yan etkileri azaltmak amacıyla kan şekeri kontrolünün yapılması çok önemlidir. Kontrol metodu, kan şekeri değişim hızını temel alacak şekilde geliştirilmiş ve bu durum glikoz biyo sensörlerindeki teknolojiyi kullanmayı sağlamıştır. Bu çalışmada oransal- türevsel (PD) kontrol edici kullanılmıştır. Elde edilen kontrol edicilerden birisinde türev terimi ağırlık kazanırken diğerinde oransal kazanç terimi ağırlık kazanmıştır. Sonuçta türev teriminin ağırlıklı olduğu oransal- türevsel kontrol edicinin daha iyi performans sergilediği görülmüştür.

Friis-Jensen [13], yaptığı çalışmada Bergman Minimal model kullanarak kandaki şeker değerini glisemik değerlerde tutmaya çalışmış. Friis-Jensen bu çalışmada ayrıca IVGTT(Damardan Glikoz ölçümü) sanal değerleri kullanmıştır. İstenilen glisemik değerlere ulaşmıştır. Fakat klinik veriler ile kıyaslama yapılmadığında sadece deneysel çalışma olarak kalmaktadır.

Van Riel [14], yaptığı çalışmada Bergman Minimal model denklemlerini kullanarak kandaki glikoz yoğunluğunu sağlıklı bir insan da olması gereken değerlere indirmeye çalışmıştır. Parametre tahminini için de Least Squares metodunu kullanmıştır. Glikoz ölçümü için insanlardan ve laboratuvar hayvanlarından faydalanmıştır.

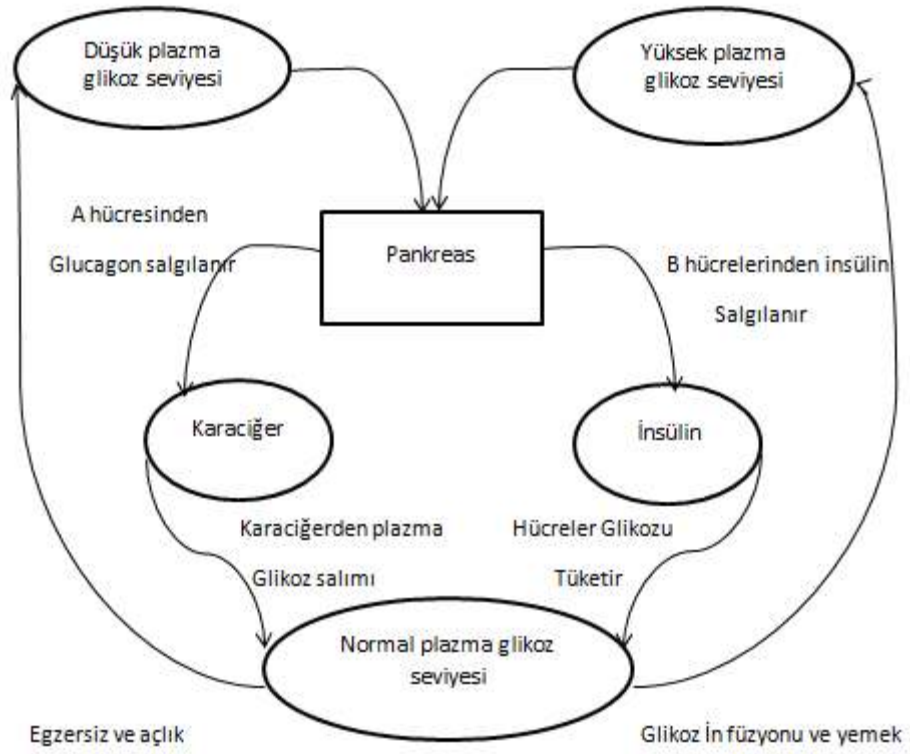
Heersink [15], Pankreas da insülin salınımını sağlayan beta hücrelerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışma yapmıştır. Ayrıca Matlab Simulink programını kullanarak yapay pankreası taklit eden bir model oluşturmuştur. Oluşturulan bu model yardımıyla damardan glikoz ölçüm alınan sanal değerlerle şeker kontrolü yapmıştır.

2.KURAMSAL TEMELLER

2.1 Diyabet ve Metabolizma

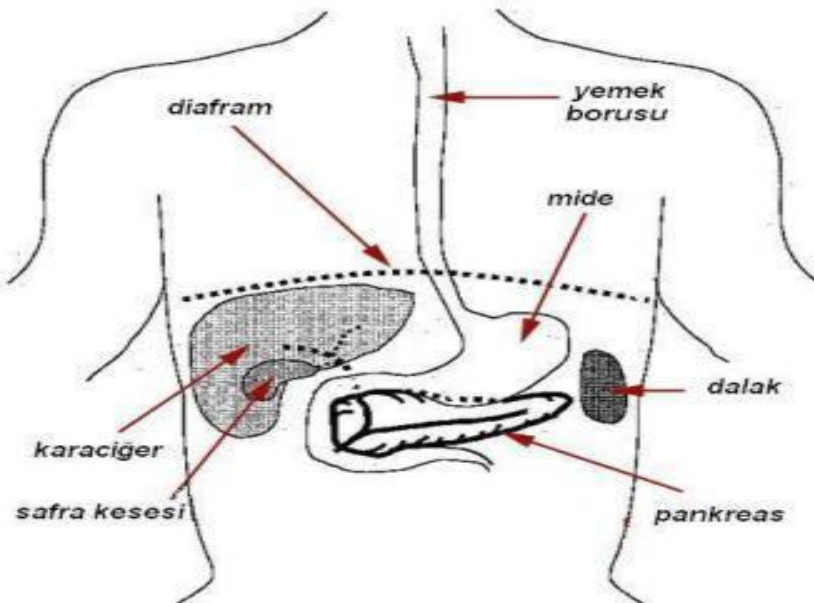
Diyabet, vücudunuzda pankreas adlı salgı bezinin yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi ya da ürettiği insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması durumun da gelişen ve ömür boyu süren bir hastalıktır [16]. Bilinen yaygın türleri tip-1 ve tip-2 diyabettir. Tip-1 diyabetiklerde, pankreas hiç insülin üretemezken, tip-2 diyabetiklerde bir miktar insülin üretimi söz konusudur ancak vücutta meydana gelen insülin direnci sebebiyle etkin insülin kullanımı gerçekleşmemektedir. Tip-1 diyabetikler yaşamlarını devam ettirmek için sürekli insülin tedavisine ihtiyaç duyarlarken tip-2 diyabetikler başlangıçta oral anti diyabetiklerle tedaviye başlamakta, ilerleyen durumlarda insülin tedavisine geçmektedirler. İnsülin tedavisi daha çok insülin kalemleri ve şırıngalar ile yapılırken son yıllarda daha çok sürekli insülin infüzyon sağlayan ve hastaların sürekli enjeksiyon yapmak yerine insülin pompaları kullanılmaktadır. İnsülin pompaları ile ilgili geniş bilgi bölüm 2.3’de anlatılmıştır.

Hormonal dengenin bozulması nedeniyle ortaya çıkan bu hastalık için, pankreasın langerhans adacıkları üzerinde yer alan alfa ve beta hücrelerinin fonksiyonu çok önemlidir. Genel olarak alfa hücreleri kan şekeri düşüklüğünü düzenleyen glukagon hormonu salgılanmasından sorumluyken beta hücreleri insülin salgılanmasından sorumludur. Sağlıklı bireylerdeki glikoz-insülin sistemi Şekil 2.1’de verilmiştir [17].



Şekil 2.1 Sağlıklı bireylerdeki glikoz-insülin sistemi

Yediğimiz besinlerin özellikle karbonhidrat içeren besinlerin çoğu vücutta enerji için kullanılmak üzere glikoza dönüştürülür. Midenin arka yüzeyinde yerleşik bir organ olan pankreas, kaslarımızın ve diğer dokuların kandan glikozu alıp enerji olarak kullanmalarını sağlayan “insülin“ adı verilen bir hormon üretir. Şekil 2.2’de pankreasın vücuttaki konumu gösterilmektedir.



Şekil 2.2 Pankreasın vücuttaki konumu

Besinlerle kana geçen glikoz, insülin hormonu aracılığı ile hücrelere girer ve böylece hücreler glikozu yakıt olarak kullanabilecek. Eğer glikoz miktarı vücudun yakıt ihtiyacından fazla ise karaciğerde (şeker deposu=glikojen), yağ dokusunda depolanır. Vücutta insülin yetersizliği olduğu durumda ise glikoz hücreler içerisine girememekte ve enerjiye dönüşmemektedir. Kanda sürekli artan glikoz seviyesi hiperglisemi denilen kan şekeri yüksekliğine neden olmaktadır. Hiperglisemiye bağlı olarak vücutta çeşitli böbrek hastalıkları (nefropati), göz hastalıkları (retinopati), kalp ve damar hastalıkları oluşmaktadır. Şekil 2.3'te bir diyabet hastasının ayak ve bacak kısmında meydana gelen yaralar gösterilmektedir.



Şekil 2.3 Bir diyabet hastasının ayağı

Yeterli miktarda glikozun sağlanamadığı durumlarda ise hipoglisemi denilen kan şekeri düşüklüğü meydana gelir. Şekil 2.4'de bir diyabet hastasının böbrekleri gösterilmektedir.



Şekil 2.4 Bir diyabet hastasının böbreği

Daha çok koma ve ölümlere sebep olan bu komplikasyon alfa hücrelerinin karaciğerde depolanan glikojen moleküllerini glikoza dönüştürerek kan şekeri seviyesini normalize etmesi ile önlenabilir. Çok uzun süre açlık koşullarında ise karbonhidratlar yerine yağlar parçalanmakta ve kandaki asitlik seviyesi ile karakterize edilen diyabetik ketoasidoz ortaya çıkmaktadır.

Diyabeti olmayan bir birey kan şekeri düzeyi açlık halinde 120 mg/dl, tokluk halinde (yemeğe başladıktan iki saat sonra) 140 mg/dl'nin üstüne çıkmaz. Açlıkta veya toklukta ölçülen kan şekeri düzeyinin bu değerlerin üstünde olması diyabetin varlığını gösterir. Bir kişinin diyabetli olup olmadığı Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ölçümü veya Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak saptanır. AKŞ ölçümü 100-125 mg/dl olması Gizli şeker (pre-diyabet) sinyalidir. AKŞ ölçüm sonucunun 126 mg/dl veya daha fazla olması diyabetin varlığını gösterir. OGTT'de glikozdan zengin sıvı aldıktan 2 saat sonraki kan şekeri değeri önemlidir. İkinci saat kan şekeri ölçümü 140-199 mg/dl ise gizli şeker, 200 mg/dl veya daha yüksek ise diyabet tanısı konulur. Şekil 2.5'te Oral Glikoz Tolerans Test'i gösterilmektedir [19].



Şekil 2.5 OGTT

Çok fazla komplikasyona neden olan bu metabolik bozukluğun henüz tam olarak tedavisi mümkün olmamakla birlikte etkin tedavi için çeşitli yeni teknikler üzerinde çalışılmaktadır. Bunların en önemlisi normal glisemik koşulların yakalanmasını sağlamak amacıyla yoğun insülin tedavisi ve otomatik kontrol algoritmalarının geliştirilmesidir.

2.2 İnsülin

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarından salgılanan polipeptit yapılı bir hormondur. Beta hücrelerinden salgılanan insülin pre-pro-insülin olarak sentezlenmektedir. Daha sonra başta karaciğer olmak üzere böbrek ve çizgili kaslarda ve diğer hedef yapılarda yıkılmaktadır. Şekil 2.6’da insülinin vücudun çeşitli yerlerinde kullanımı ve karaciğerde depolanması gösterilmektedir.



Şekil 2.6 Vücuda insülinin kullanıldığı yerler

Beta (β) hücrelerinden insülin salıverilmesinin başta gelen uyararı kandaki glikoz derişimidir. Bu hücrelerin membranlarındaki glikoza özgü reseptörlerin uyarılması, hücreye kalsiyum girişini artırarak salgılanmayı tetiklemektedir. Membranda bulunan glikoz transportörü beta hücrelerine glikoz girişini arttırmakta, glikozun glukokinaz aracılığı ile metabolize edilmesi hücrede ATP düzeyini 6 yükseltmekte ve ATP’ ye duyarlı K^+ kanalları kapatılarak hücre depolarize edilmekte; sonuç olarak voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılmaktadır. İnsülin, bazal (kesintisiz) ve bolus (karbonhidrat alımından kaynaklı kan şekeri yükselmesini düzenlemek amacıyla yemekten önce verilen doz) olarak iki şekilde salgılanmaktadır. Bazal salgılanmada 5-15 U/ml arasında sabit insülin desteği sağlanırken; bolus salgılanma gıda absorpsiyonu gibi bir uyarıya karşılık oluşmaktadır [20]. İnsülin, glukagon hormonunun tersine hipoglisemiye sebep olan (hipoglisemiyan), kas ve yağ hücrelerine glikoz taşınmasında oldukça etkin bir hormondur. Karaciğer, beyin,

eritrositler, adrenal medulla gibi dokularda insülin glikoz kullanımı için zorunlu değildir. Açlıkta karaciğerden glikojen depolarının yıkılıp, glikoz salıverilmesi ve yağ asitleri metabolizasyonu insülin salınımı tarafından düzenlenir. Yemek öncesi insülin alımı nedeniyle oluşan insülin artışı; kasların glikoz alımını, enerji depolanmasını, glikojen oluşumunu ve yağ hücrelerinde trigliseridlerin sentezini arttırır.

Metabolizma için önemli olan bu hormon önceleri daha çok hayvanlardan elde edilmekte ve kristalizasyon yoluyla saflaştırılmaktaydı hayvansal kaynaklı insülinler insan insülinine çok benzer aminoasit dizilimine sahiptir. Günümüzde E.coli bakterisi kullanılarak DNA eşleştirme tekniği ile insan insülinleri salgılanmaya başlanmıştır. Bunun haricinde biyo transformasyonla da insan tipi insülin elde edilmektedir.

Günümüzde insülinler yüksek oranda saflaştırılmakta ve immunojen özellikleri azaltılmaktadır. Bütün insülin preparatları insanda bir ölçüde bağışıklık sistemini etkilemekle birlikte, insülinin etkisine karşı immunolojik dirence sık rastlanmaz. İnsülin gastro intestinal sistemdeki enzimler tarafından etkisizleştirilmesi nedeniyle ağız yerine enjeksiyon yoluyla verilmesi tercih edilir; bu aşamada emilimin en hızlı olduğu abdominal (karın bölgesi) enjeksiyonu tercih edilmektedir. Son yıllarda insülin infüzyonu için geliştirilen sistemlerde subkutan (cilt altı) yolu en ideal yol olarak gösterilmektedir [21]. Şekil 2.7’de cilt altından yapılan insülin infüzyonu gösterilmektedir.



Şekil 2.7 Cilt altı insülin infüzyonu

Diyabettik bireylerde kan şekeri düzenlenmesi için vücuda verilen insülinlerin etki süresi (pik süresi) önemlidir. Bu nedenle insülinler kendi içerisinde pik zamanlarına göre kısa, orta ve uzun etkili olmak üzere üç grupta incelenmektedir [22];

- Kısa etkili insülinler
- Orta etkili insülinler
- Uzun etkili insülinler

2.2.1 Kısa Etkili İnsülinler

Kısa etki süreli bir insülin formudur. Daha çok monomerik yapıda olmaları dolayısıyla absorblanmaları oldukça kolaydır. Kısa etkili insülinlerin cilt altı enjeksiyonu yaygın olmakla birlikte, damardan yüklenmesi de mümkündür. Bu grup, Humulin (HR) ve Novolon Toronto ismi ile anılan regüler insülinleri içermektedir. Hızlı etkili insülinlerin absorbsiyonu monomerik yapıda olmalarından dolayı 30-60 dakika aralığında başlamakta ve pik etkisi çoğu bireylerde 2-3 saat içinde gözlenmektedir. Etki süresi ise 6-8 saat arasında olmakla birlikte bu değer oldukça fazla değişim göstermektedir. Kısa etkili insülinler yemek sonrasında oluşabilecek aşırı glikoz yükselmesini azaltmak amacıyla yemekten önce verilmektedirler. Genellikle yemeklerden 30-45 dakika önce verilir ve 2 saat boyunca etkisi gözlenir. Bununla birlikte pek çok birey hızlı etkili insülinleri yemekten hemen önce de almaktadır.

2.2.2.Orta Etkili İnsülinler

Bu grup insülinler, enjekte edildikten 3-4 saat sonra absorblanmaya başlar ve pik etkisi 7-9 saat sonra gözlenir. Etki zamanı 12-16 saat olarak tanımlansa da bu değerler değişkendir. Bu tarz insülinlerde sabah saatlerinde enjekte edilen insülinin etkisi öğleden sonra görülmektedir. Orta etkili insülinler gece vücuda verildiği zaman ertesi gün kan şekeri kontrolünün oldukça iyi yapılmasını sağlar. Bu durum orta etkili insülinlerin kullanımı için büyük avantaj teşkil etmektedir.

2.2.3. Uzun Etkili İnsülinler

Bu grup genel olarak Ultralente insülinleri içermektedir. Ultralente insülinleri enjekte edildikten 10–12 saat sonra pik etkisi gösterir. Etki süresi 16–18 saat arasındadır. Çok popüler bir insülin türü olmamakla birlikte gece orta etkili insülinlerin çabuk etki gösterdiği ve hipoglisemik vakaların görüldüğü bireylerde kullanılmaktadır. Ultra lentinin 1 ya da 2 saat içerisinde pik etkisinin az olmasından dolayı gece hipoglisemi vakaları çok fazla gözlenmez ve ertesi günün kan şekerinin kontrol edebilir.

Daha iyi özelliklerde uzun etkili insülin analogları absorpsiyon özelliklerinin değiştirilmesi ile elde edilebilir Yukarıdaki tanımlamalara uyan bazı insülin türleri çizelge 2.1’de verilmiştir [23].

Çizelge 2.1 İnsülin türleri ve özellikleri

İnsülin adı	Hızlı etkili	Orta etkili	Uzun etkili	Etkinin başlama süresi(dakika)	Pik(saat)	Etkin süresi (saat)
İnsülin lispro	✓			<15	1	3
İnsülin aspart	✓			<15	1	3
NPH		✓		4	10	16
glargin			✓	4	Pik etkisi yoktur	24

Tip 1 diyabetiklerde kaçınılmaz destek olan insülin hormonunu vücuda birden farklı şekilde verilmesi söz konusu olabilir. İnsülinin değişik veriliş yolları arasında insülin kalemleri, jet enjektörler, otomatik enjektörler ve insülin pompaları yer almaktadır. Şekil 2.8’de insülin kalemleri, jet enjektörler verilmiştir.



Şekil 2.8 İnsülin kalemi ve Jet enjektör

Son yıllarda yukarıda şekilleri verilen sistemler yerine insülin pompasının kullanımı kaçınılmaz olmuştur. İnsülin pompaları pek çok yönden avantajlı olarak görülmektedir.

2.3. İnsülin Pompası

İnsülin pompası, vücuda belirli sürelerle iğneler aracıyla insülin verilmesi yerine kateterle sürekli olarak gönderilmesidir. Son yıllarda boyutu ve ağırlığı iyice küçülen insülin pompası birçok-alarm uyarılı problemleri önceden bildirilebilen bir sistemdir. İnsülin pompası, diyabet tedavisinde kan şekerinin normale yakın düzeylerde tutulmasında insülin pompası en önemli yeniliklerdendir. Çeşitli çalışmalarda diyabete bağlı uzun dönem sorunları önlemedeki başarısı nedeniyle son yıllarda insülin pompası kullanıcılarının artmasını sağlamıştır.

İnsülin pompası ilk olarak 1970 yılında ortaya çıkarılmıştır. Ancak bu sistemin yaygınlığı 1993'lü yıllardan sonra gözlenmiştir. Şekil 2.9'da ilk insülin pompası gösterilmektedir.

Son yıllarda diyabetik bireylerde insülin pompası kullanımı giderek artmaktadır. Böylece hastalar sürekli enjeksiyon yapmaktan kurtulmuştur. Bu şekilde sadece insülin pompasının kullanıldığı sistemler 'açık devre' olarak tanımlanmaktadır. Yapay pankreas çalışmalarının başlangıcı olarak, insülin pompaları ile glikoz sensörleri arasındaki ilişkiyi kurabilecek bilgisayar algoritmaları geliştirilmektedir. Bilgisayar algoritmaları, glikoz sensörü yardımıyla devamlı olarak izlenen glikoz değerlerine uygun insülin infüzyon miktarını belirlemek amacıyla kullanılır.



Şekil 2.9 İlk insülin pompası

Tip 1 diyabetiklerde sağlıklı bireylerdeki insülin salgılanmasını taklit etmek amacıyla geliştirilen insülin pompası sürekli cilt altı (sc.) insülin infüzyon (CSII) temelinde çalışmaktadır. Günümüzde sadece bir cep telefonu büyüklüğünde ve açık devre sistem olan bu cihaz şekil 2.10’da gösterilmektedir.



Şekil 2.10 İnsülin pompası

İnsülin pompası, bir kateter, 300 üniteye (U) kadar insülin alabilen bir hazne ve harici olarak bulunan bilgisayar sisteminden oluşur. Kateter, subkütan (sc.) olarak yerleştirilmekte ve iki üç günde bir değiştirilmesi gerekmektedir. Çok hassas bir şekilde ayarlanmış bir mekanizma ile enjektörün pistonu aşağı itilerek, bir infüzyon setinden insülin hastaya infüze edilir. İnfüzyon seti subkütan dokuya (sc.)

yerleştirilmiş düz veya eğri bir iğneye veya teflon katetere bağlıdır. Şekil 2.11’de insülin pompasının içyapısı gösterilmektedir.



Şekil 2.11 İnsülin pompasının iç mekanizması

En sabit emilim karın cildinden gerçekleştiği için karın bölgesi (abdominal) daha çok tercih edilmektedir [24]. Şekil 2.4’te karın bölgesinden insülinin vücuda enjekte edilmesi gösterilmektedir.



Şekil 2.12 Karın bölgesinden insülin enjeksiyonu

Günümüzde insülin pompa tedavisinde daha çok insülin lispro ve insülin aspart kullanılmaktadır. Her iki insülin türü de kısa etkili insülinlerdir ve monomerik yapıda olduklarından dolayı sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisinde etkilidirler. İnsülin pompa tedavisi ile hem bazal hem bolus insülin desteği sağlanabilmektedir. Bazal

insülin desteği, vücuttaki glikojen depolarının yıkılıp glikoz oluştuğu (hepatik glikoz oluşumu) durumda kan şekerini normaliz'e etmek amacıyla insülinin kesintisiz olarak salgılanmasıdır. Bolus insülin infüzyonu ise yemek öncesi durumlarda yemekle alınan karbonhidratın etkisini minimize etmek amacıyla sağlanmaktadır. Bazal insülin gün içinde değişiklik gösterebilir ve bu durum farklı insülin dozları ayarlanarak giderilebilir ve böylece sağlıklı bir bireyin pankreası taklit edilebilir. İnsülin pompa tedavisi tip-1 ve tip-2 diyabetiklere uygulanabilmektedir. Tip-1 diyabette insülin pompa tedavisi genel olarak, bazal ve bolus insülin tedavisini optimize etmek ve glikoz dalgalanmalarını önlemek, diyabet kontrolünü iyileştirmek ve daha iyi HbA1c düzeyleri elde etmek, ciddi hipoglisemi ataklarını azaltmak amacıyla tercih edilmektedir [24]. Tip -2 diyabetiklerde ise oral anti diyabetiklerle en uygun glisemik kontrol sağlanamadığında insülin pompa tedavisi kullanılabilir. İnsülin pompa tedavisinde hasta seçiminde bir takım kriterler vardır. Bu kriterler şöyle tanımlanmaktadır [24];

- Glisemik kontrolün iyi olmaması
- Çoklu insülin tedavisi ile glisemik kontrolün sağlanamaması
- Hastaların çalışma düzeninde, aktivitesinde, öğün zamanlarında günden güne değişiklik olması
- Aşırı insülin duyarlılığı ve/veya insülin ihtiyacının çok düşük olması
- Yemek öncesi glikoz değerlerinde çok oynamalar olması
- Sık hipoglisemiler ve belirtilerinin fark edilememesi
- Kişinin pompa kullanımına mani olacak ciddi bir hastalık ya da sakatlığının olmaması
- Evde glikoz ölçümlerini yapabilmesi, kan glikoz düzeylerinin belirlenmesi, insülin dozlarını ayarlayabilmesi
- Gıdalarla insülin, aktivite ile kan glikoz düzeyleri arasındaki ilişkiyi kurabilmesi
- Sağlık kuruluşu tarafından düzenli takibinin yapılması

Uzun zamandan beri oldukça yaygın kullanım alanına sahip olan insülin pompasının pek çok avantajı ve dezavantajı vardır. Avantajları hipoglisemi, glisemik kontrol, şafak fenomeni ve yaşam stilinde esnekliktir. Dezavantajları ise ketoasidoz, yerel reaksiyonlar ve maliyettir [24].

Hipoglisemi en uygun glisemik kontrolün sağlanmasında önemli bir engel olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi vakalarının çok geliştiği bireylerde fazla karbonhidrat alımı hiperglisemiye neden olduğundan dolayı kan şekerinde büyük oynamalar meydana gelmektedir. Birçok çalışma, insülin pompa tedavisi ile iyi daha iyi glisemik kontrolün sağlanmasının yanı sıra daha az sıklıkla ciddi hipoglisemi geliştiğini göstermiştir [25,26]. Şafak fenomeninin gelişmesi ise insülin eksikliği olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Şafak fenomeninde sabah saatlerinde plazma glikoz düzeylerinde yükselme olur. Bu saatlerde insülin ile ters etkiye neden olan kortizol ve büyüme hormonunun düzeylerinin artması ile daha fazla insülin salınımına ihtiyaç olur. İnsülin pompası ile bazal infüzyon hızı rahatlıkla arttırılabilir. Sağlıklı bireylerdeki insülin salgılanmasını taklit eder nitelikte geliştirilen bu cihaz hastaların yaşamlarını kolaylaştırmıştır. Bunların yanı sıra insülin pompası ile insülin uygulamasının kesintiye uğraması, kateterin tıkanması, bükülmesi, enjeksiyon bölgesinde absorpsiyonun bozulması, pil bitmesi insülin kartuşunun boş olması gibi nedenler belli bir süre sonunda kandaki karbonhidrat derişiminin artmasına neden olur [24]. İnsülinin olmadığı durumlarda hücrelere karbonhidrat girişı gerçekleşmez ve enerji kaynağı olarak yağlar kullanılmaya başlanır. Yağların parçalanması ile oluşan keton cisimciklerinin kandaki artışı diyabetik ketoasidoza neden olur. İnsülin pompa tedavisinin neden olduğu diğer bir komplikasyon ise enjeksiyon bölgesinde meydana gelen enfeksiyonlardır. Ayrıca tedavi masraflarının da fazla olması hastalar için dezavantaj olarak görülmektedir. İnsülin terapisine başlangıç maliyetini yaklaşık 5000 USD olarak belirtmiştir. Ayrıca yıllık olarak maliyeti 1500 USD olarak tanımlanmıştır [27].

İnsülin pompa tedavisine seçilecek adayların insülin pompasını kullanabilir nitelikte olması önemlidir. Bu amaçla insülin pompa tedavisine başlayacak adayların deneyimli kişilerce bir merkezde eğitilmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra diyabetik bireylerin karbonhidrat sayımı, bolus insülin miktarını belirlemeyi ve kan şekeri değişimini düzenlemeyi bilmesi gerekmektedir.

Pompa takıldığı 3 günlük periyotta sadece 1 saat çıkarılabilmektedir. Bu sebeple adayların pompa ile birlikte yaşamayı öğrenmeleri gerekmektedir. Böylece insülin pompası daha esnek yaşam sağlayarak, yaşam kalitesini arttırmaktadır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

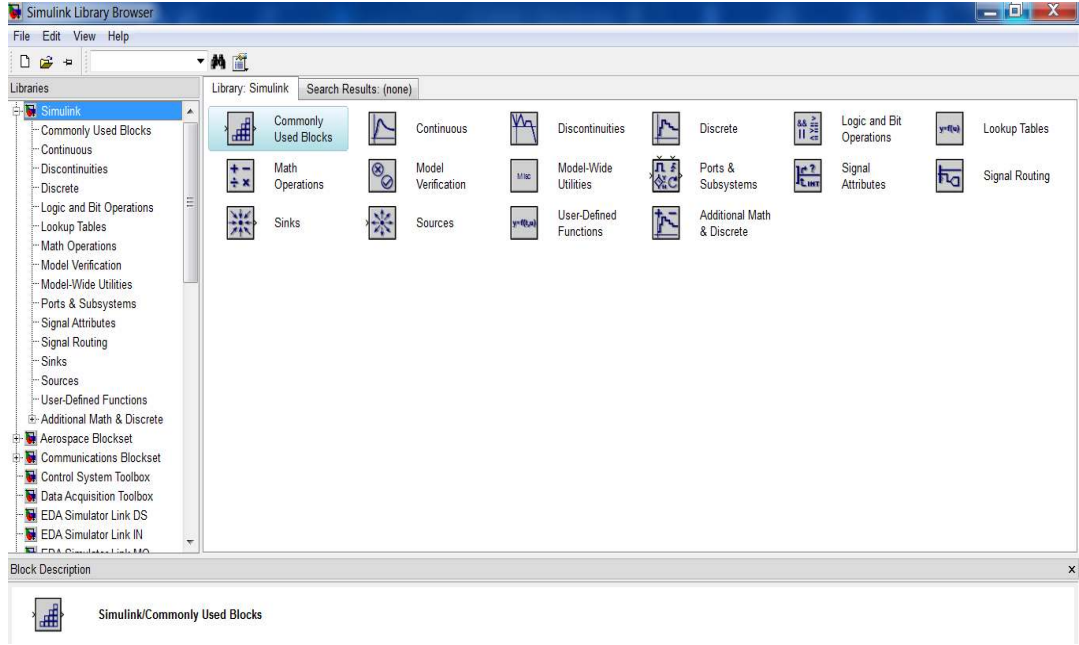
3.1. Materyal

Bu tez çalışmasında program geliştirme ortamı olarak MATLAB r2012a sürümü kullanılmıştır. MATLAB, yüksek seviye bir teknik bilgisayar programlama dilidir ve algoritma geliştirme, bilgi görselleştirme, bilgi analizi ve nümerik hesaplamalar için interaktif bir ortam sunmaktadır.

MATLAB programının temel özellikleri şöyle verilebilir:

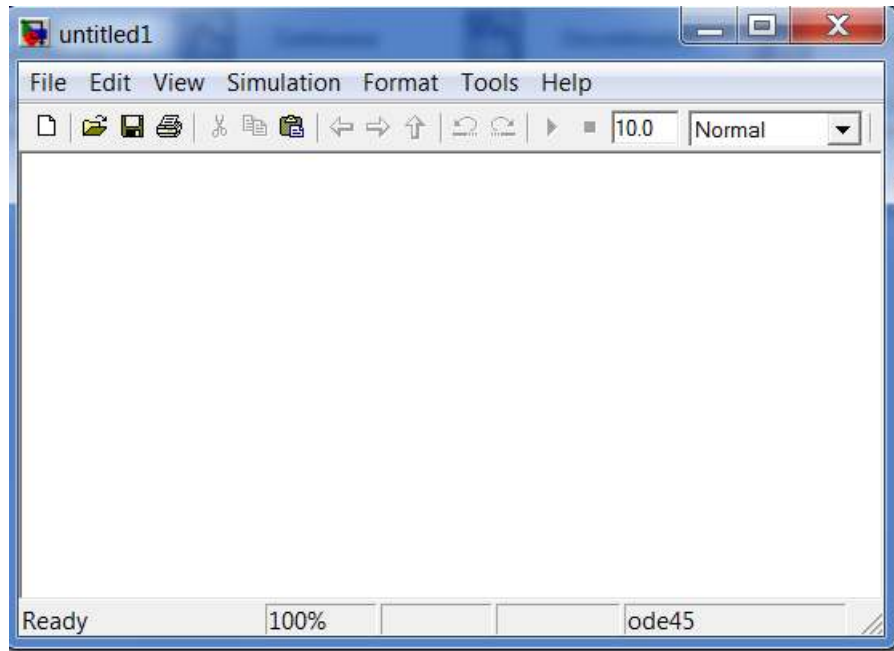
- Teknik hesap problemlerini, C, C++ ve Fortran gibi geleneksel programlama dillerinde olduğundan daha hızlı çözebilme,
- Sinyal ve görüntü işleme, haberleşme, kontrol tasarımı, deneme ve ölçme, finansal modelleme ve analizi de içeren geniş bir uygulama alanı sağlama,
- Ek araçlar (programdan bağımsız olarak bulunan özel amaçlı MATLAB fonksiyonları) ile MATLAB programının kullanım alanını, özel problemleri çözebilecek şekilde genişletme,
- Teknik programlama için yüksek seviye dil ortamı sağlama,
- Kod, dosya ve bilgi düzenleme için geliştirme ortamı içermesi,
- Tekrarlayan araştırmalar, tasarım ve problem çözme için interaktif bir araç sunma,
- lineer cebir, istatistik, Fourier analizi, filtreleme, optimizasyon ve nümerik integrasyon için matematiksel fonksiyonlar içermesi,
- Bilgi görselleştirme için 2-D ve 3-D grafik fonksiyonları içermesi,
- Özel görsel arayüzler geliştirmek için araçlar sunma,
- MATLAB tabanlı algoritmaların C, C++, Fortran, Java, COM ve Microsoft Excel gibi dış uygulamalar ve diller ile entegrasyonu için fonksiyonlar içermesi,

Aşağıdaki şekil 3.1’de bu tez kapsamında kullanılan materyal ile ilgili bir kesit verilmektedir.



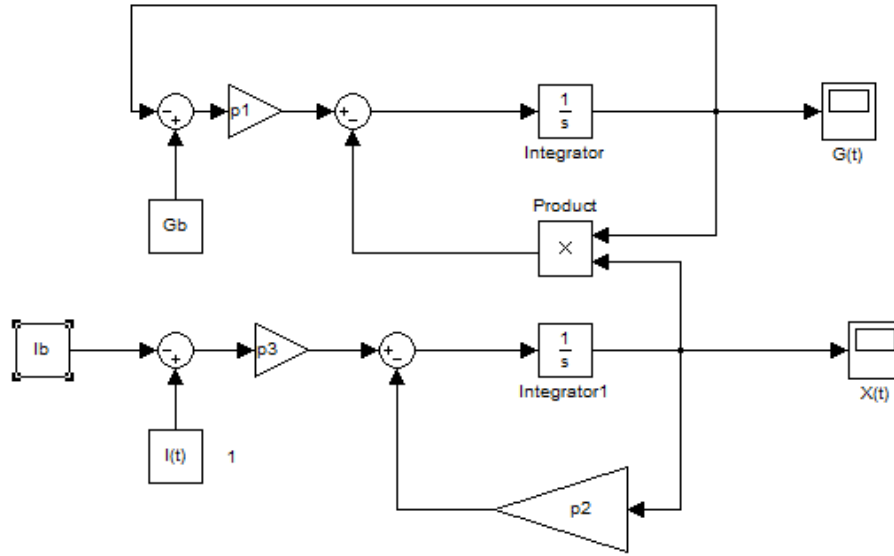
Şekil 3.1 Matlab Simulink Griş sayfası

Şekil 3.2’de Simulink blok diyagramların çizildiği sayfa verilmiştir.



Şekil 3.2 Simulink kütüphanesini yardımıyla oluşturan model sayfası

Simulink kütüphanesi yardımıyla bu tez kapsamında kullanılan Bergman Minimal Modellen, Modifiye Minimal Model denklemlerinden faydalanılarak elde edilen blok diyagram şekil 3.3'te ve çizelge 3.1'de parametre açıklamaları ve birimleri verilmiştir.



Şekil 3.3 Glikoz Minimal Modelin blok diyagramı

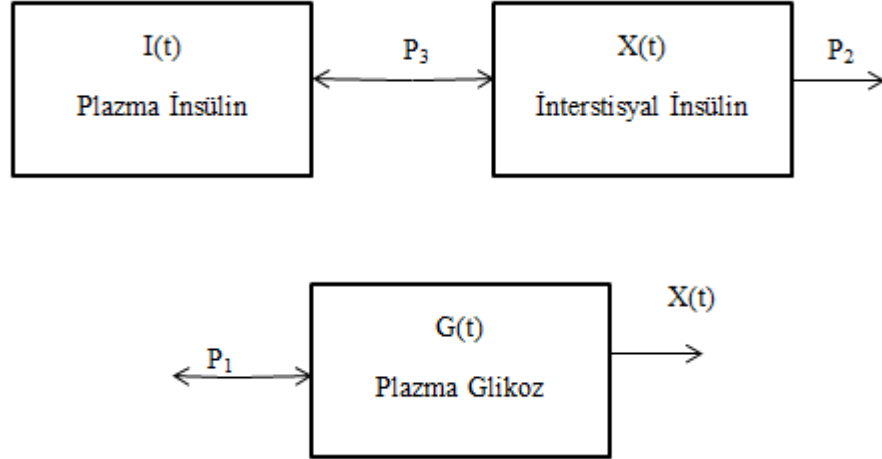
Çizelge 3.1 Glikoz Minimal Modelin parametre ve açıklamaları

Parametre	Birim	Açıklama
I(t)	[mU/L]	Kandaki insülin yoğunluğu
Ib	[mU/L]	Kandaki bazal insülin yoğunluğu
G(t)	[mg/dL]	Kandaki glikoz yoğunluğu
Gb	[mg/dL]	İnsülini kullanım oranı
P1	[1/dakika]	İnsülinden bağımsız glikoz klirensi
P2	[1/dakika]	Aktif insülinin klirens oranı
P3	[L/((dakika) ² mU)]	İnsülin neden olduğu alım yeteneğindeki artış

3.2 Yöntem

Sağlıklı bireylerde glikoz-insülin kinetiğini taklit etmek adına, diyabet hastaları için pek çok glikoz-insülin kinetiği modelleri geliştirilmiştir. Geliştirilen modeller yaygın olarak fizyolojik model olarak tanımlansalar da deneysel modellerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun haricinde yapay sinir ağı (YSA) teknikleri ile modellemede son yıllarda yaygınlaşmıştır [28-30]. Bu modellerden en yaygın olarak kullanılanı ve diğer pek çok modelinde temelini oluşturan Bergman Minimal Modelidir [31]. Bu tez kapsamında girişte bölümünde belirtildiği gibi Bergman

Minimal Modellenin, Modifiye Minimal Modeli referans olarak kullanılmıştır. Sadece 3 hal değişkeninden oluşan model sırasıyla plazma glikoz, plazma insülin ve interstisyel insülin derişimini tanımlayacak şekilde geliştirilmiştir. Modelin farmokinetik diyagramı şekil 3.4’te verilmiştir [32].



Şekil 3.4 Bergman modelin farmokinetik diyagramı

3.2.1 Bergman Minimal Model

Birçok modelin temelini oluşturan Bergman Minimal Model, Glikoz-İnsülin Kinetiğini tanımlanmakta kullanılmaktadır. Burada hasta birey direkt deneysel olarak kullanılamadığı için hasta bireyi taklit eden matematiksel model kullanılmaktadır. Bu model vasıtasıyla hasta bireyin kan şekeri değerini sağlıklı bir insanda olması gereken değerler arasında tutulmak istenmektedir.

Bergman Minimal Model temelde iki çift modelden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla Glikoz Minimal Model ve İnsülin Minimal Modeldir [13].

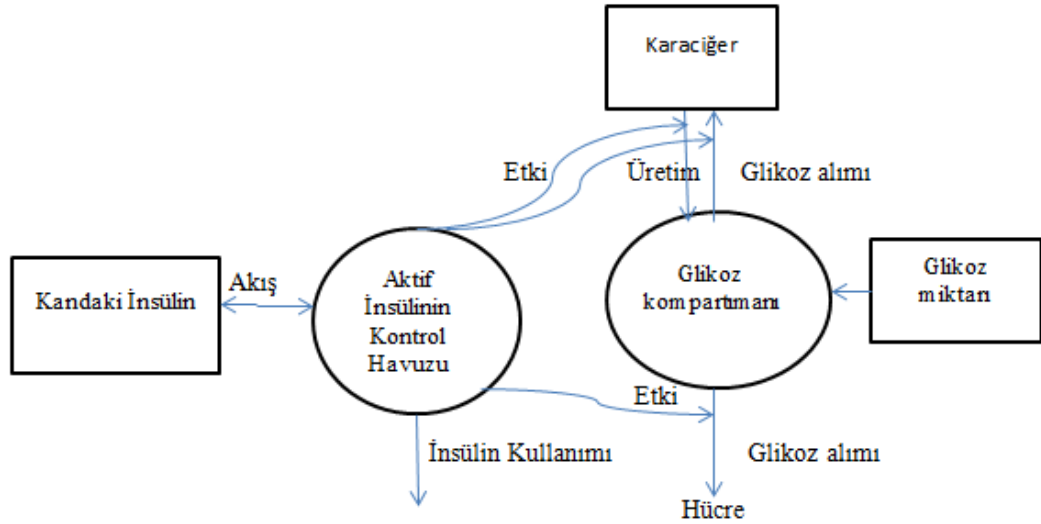
3.2.2 Glikoz Minimal Model

Glikoz Minimal Model; kandaki glikoz yoğunluğunun kandaki insülin yoğunluğuna nasıl tepki vereceğini tanımlamaktadır. Bu modelin denklemleri aşağıda verilmektedir.

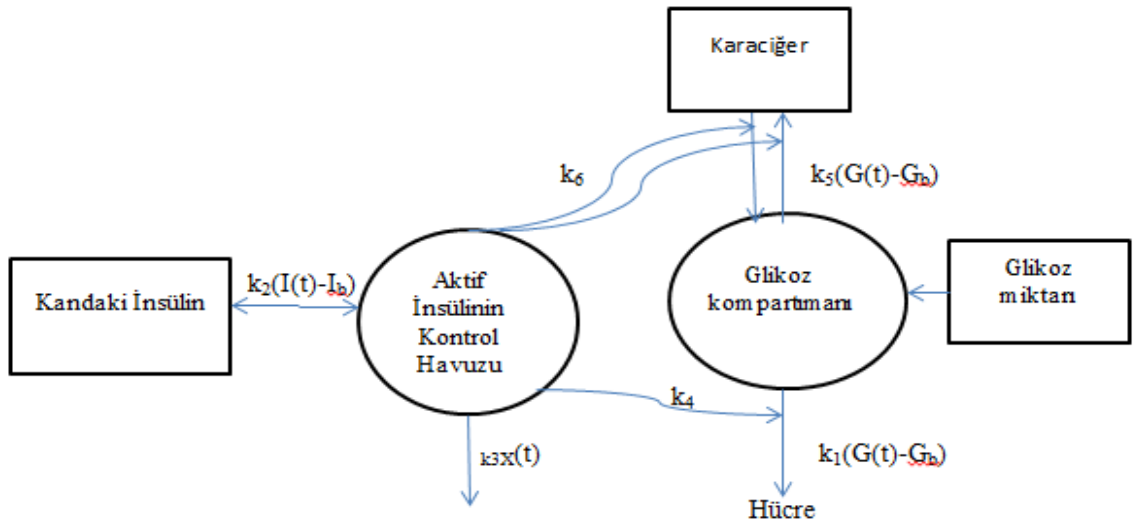
$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b \quad G(0) = G_0 \quad (3.1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad X(0) = X_0 \quad (3.2)$$

İnsanlar sağlıklı bir yaşam sürdürebilmeleri için vücutları için gerekli olan glikozu iki şekilde temin etmektedirler. Bunlardan birincisi glikoz içerikli besinlerin ağız yoluyla alınması, ikincisi ise karaciğerlerinde glikojen olarak depoladıkları glikozu, pankreasın beta hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonu aracılığıyla glikoza dönüştürerek kullanmaktır. Şekil 3.5'te ve şekil 3.6'da Glikoz Minimal Modelde sağlıklı bir insanın metabolizması için gerekli olan glikozun nasıl elde edileceği gösterilmektedir. Çizelge 3.2'de Glikoz Minimal Modelde kullanılan parametre ve açıklamaları verilmiştir [13].



Şekil 3.5 Glikoz Minimal Model



Şekil 3.6 Glikoz Minimal Model

Çizelge 3.2 Glikoz Minimal Modellen parametre ve açıklamaları

Parametre	Birim	Açıklama
K_1	[1/dakika]	Dışardan glikoz alımını artırma yetisi
K_2	[1/dakika]	Kontrol havuzundan insülin taşınım oranı
K_3	[1/dakika]	Aktif insülinin Klirens oranı
K_4	[L/(dakika*mU)]	Dışardan aktif insülin alımında etkisi
K_5	[1/dakika]	NHGB değiştirmek için Glikoz yetisi
K_6	[L/(dakika*mU)]	NHGB üzerinde Aktif İnsülinin etkisi

Burada;

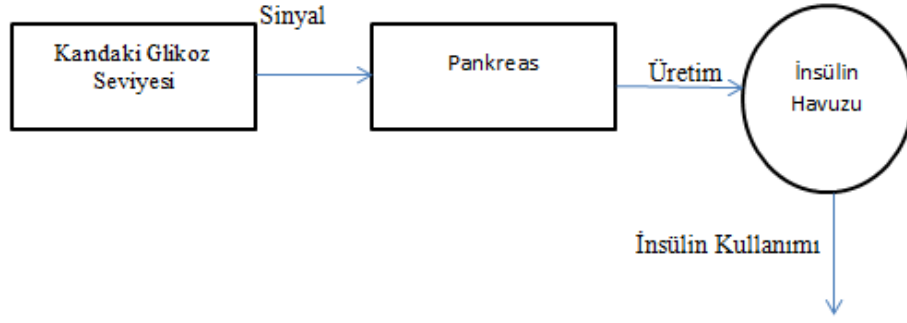
$$p_1 = k_1 + k_5, p_2 = k_3 \text{ ve } p_3 = k_2(k_4 + k_6) \quad (3.3)$$

3.2.3 İnsülin Minimal Model

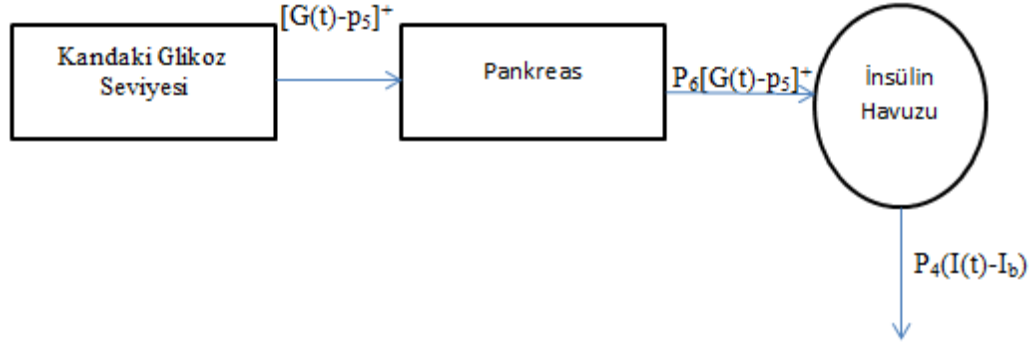
İnsülin Minimal Model; kandaki insülin yoğunluğunun kandaki glikozun yoğunluğuna nasıl tepki vereceğini tanımlamaktadır. Bu modelin denklemleri aşağıda verilmektedir.

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_6 [G(t) - P_5]^+ - p_4 [I(t) - I_b] \quad I(0) = I_0 \quad (3.4)$$

Diyabet hastası olmayan bir insanın, metabolizması için gerekli olan glikozu aldıktan sonra bağırsaklardan emilip kana karışmaktadır. Buradan da glikoz ihtiyacı olan hücrelere pankreasın beta hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonu aracılığıyla sağlanmaktadır. Eğer insülin hormonu salgılanmıyor ise pankreasın beta hücreleri fonksiyonunu yitirmiştir. Metabolizma için gerekli olan glikozun her alımında ilgili hücrelere ulaşılmasında anahtar görevi gören insülin hormonu salgılanmadığından, sağlıklı bir insanın kanında olması gereken glikoz yoğunluğundan daha fazla glikoz olur. Bu durumda vücutta çeşitli komplikasyonlara sebebiyet verir. Bu durumu ortadan kaldırmak içinde diyabet hastalarına dışarıdan vücuda insülin enjekte ederek kandaki aşırı glikoz yoğunluğu önlenir. Şekil 3.7’de ve şekil 3.8’de İnsülin Minimal Model ile bu durum gösterilmektedir. Çizelge 3.3’te İnsülin Minimal Modellen parametre ve açıklamaları verilmiştir.



Şekil 3.7 İnsülin Minimal Model



Şekil 3.8 İnsülin Minimal Model

Çizelge 3.3 İnsülin Minimal model parametre ve açıklamaları

Parametre	Birim	Açıklama
I(t)	[mU/L]	Kandaki insülin yoğunluğu
Ib	[mU/L]	Kandaki bazal insülin yoğunluğu
G(t)	[mg/dL]	Kandaki glikoz yoğunluğu
P4	[1/dakika]	İnsülini kullanım oranı
P5	[mg/dL]	Kandaki glikoz yoğunluğu için eşik değeri
P6	[mU*dL/L*mg*dakika]	Glikoz bolus'un dan sonra pankreatik salınım oranı

Bu iki modellin bir araya getirilerek oluşturulan yapıya da Orijinal Model denilmektedir. Orijinal Model denklemleri bölüm 3.2.4 Orijinal Model başlığı altında verilmiştir.

3.2.4 Orijinal Model

Bu modelin diferansiyel denklemleri aşağıda verilmiştir.

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b \quad G(0) = G_0 \quad (3.1a)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad X(0) = X_0 \quad (3.2a)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_6 [G(t) - P_5] + -p_4 [I(t) - I_b] \quad I(0) = I_0 \quad (3.4a)$$

Çizelge 3.4'te orijinal model denklemin de yer alan parametrelerin açıklamaları ve birimleri verilmiştir.

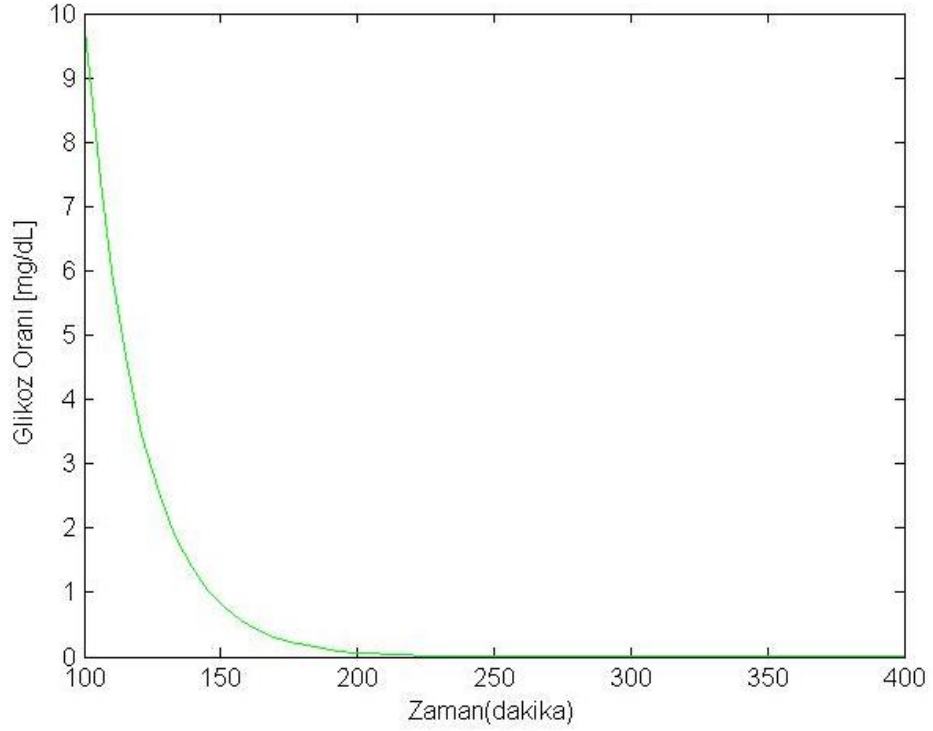
Çizelge 3.4 Orijinal Model de yer alan parametreler

Parametre	Birim	Açıklama
G(t)	[mg/dL]	Kandaki glikoz yoğunluğu
X(t)	[1/dakika]	Aktif insülin etkisi
I(t)	[mU/L]	Kandaki insülin yoğunluğu
D(t)	[mg/dL/dakika]	Yemeğin düzensizlik etkisi
G _{sc} (t)	[mg/dL]	Deri altındaki glikoz yoğunluğu
U(t)	[mU/dakika]	Dışarıdan verilen insülin
G _b	[mg/dL]	Kandaki bazal glikoz yoğunluğu
I _b	[mU/L]	Kandaki bazal insülin yoğunluğu
V ₁	[L]	Dağıtım havuzundaki insülin hacmi
P ₁	[1/dakika]	İnsülinin bağımsız glikoz klirensi
P ₂	[1/dakika]	Aktif insülinin klirens oranı
P ₃	[L/((dakika) ² mU)]	İnsülin neden olduğu alım yeteneğindeki artış
P ₄	[1/dakika]	Kandaki insülin oranının tükenmesi
P ₅	[mg/dL]	Hedeflenen glikoz seviyesi
P ₆	[mU*dL/L*mg*dakika]	Glikoz bolus un dan sonra pankreatik salınım oranı

Yukarıda belirtilen orijinal model'e yemeğin düzensizlik etkisi, deri altından glikoz ölçümü ve insülin pompası ilave edilerek bu model modifiye edilmiştir. Burada amaç hasta bireyin pankreasını taklit etme noktasında daha iyi neticeler alınarak böylece diyabet hastalığının tedavisini kolaylaştırmaktır.

3.2.5 Modele İlaveler

Glikoz Minimal Modellen fonksiyon iletisini artırmak için bazı ilaveler yapılarak bir IVGTT'den(İntravenous Glucose Tolerance Test) alınan verilerle daha fazla simülasyonlarda kullanılabilir. Yapılan ilavelerden biri yemeğin glikoz seviyesine nasıl etkileyeceğini belirten bir fonksiyon tanımlamaktır. Bunu (3.1a) model denklemine D(t) yemeğin düzensizlik etkisini ilave edilerek yapılabilir.



Şekil 3.9 Fishers Yemeğin Düzensizlik etkisi

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b + D(t) \quad G(0) = G_0 \quad (3.5)$$

$D(t)$ dakikada kana geçen glikoz oranıdır. Yemeğin bu absorpsiyon sürecini Fisher [33] tarafından denklem (3.6) önerilmiştir.

$$D(t) = B \cdot \exp(-\text{drate} \cdot t) \quad (3.6)$$

Burada $B=9$, $\text{drate}=0.05$ sabitleri kabul alınmıştır.

Fisher tarafından önerilen denklem (3.6), yemeğin tüketilmesinden sonraki 2-3 saatlik süreç de hızlı bir şekilde artmaktadır. Eğer $B=9$ ve $\text{drate}=0.05$ değerlerini kullanır isek şekil 3.9 'u elde ederiz. Ancak t ile modelleme uygun değildir. Bunun için gerçek fonksiyonun türevini alarak denklem (3.7) elde edilip kullanılır.

$$\frac{dD(t)}{dt} = -\text{drate} \cdot D(t) \quad (3.7)$$

Modelle ilave edilen diğer parametre deri altındaki tabakadan glikoz seviyesini tanımlayan bir fonksiyondur. Kandaki glikoz yoğunluğunu ölçmek için genellikle deri altındaki katmandan ölçüm alırız. Ölçülen bu değerden iyi bir karşılaştırma yapmak için $G_{sc}(t)$ fonksiyonu geliştirilmiştir. $G_{sc}(t)$ fonksiyonu deri altındaki katmanda bulunan glikoz yoğunluğunu tanımlamaktadır. Bu durumu tanımlayan diferansiyel denklemi;

$$\frac{dG_{sc}(t)}{dt} = \frac{G(t) - G_{sc}(t)}{5} \quad G_{sc}(0) = G_0 - 5 \cdot R_{utln} \quad (3.8)$$

Bu diferansiyel denklemdeki 5 kandaki glikoz yoğunluğu ile deri altındaki katman da bulunan glikoz yoğunluğu arasındaki 5 dakikalık gecikmedir. R_{utln} kararlı durumda bu iki yoğunluk arasındaki farklılığın kullanım oranıdır [34]. Oluşturulan bu yapay pankreas deki en büyük endişelerden biride bu iki yoğunluk arasındaki gecikmedir.

Bergman Minimal Modeline ait Modifiye Minimal Model eşitlikler aşağıda verilmiştir.

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b + D(t) \quad G(0) = G_0 \quad (3.5a)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 (I(t) - I_b) \quad X(0) = X_0 \quad (3.9)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -p_4 I(t) + \frac{U(t)}{V_I} \quad I(0) = I_0 \quad (3.10)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = -\text{drate} \cdot D(t) \quad D(0) = D_0 \quad (3.7a)$$

$$\frac{dG_{sc}(t)}{dt} = \frac{G(t) - G_{sc}(t)}{5} \quad G_{sc}(0) = G_0 - 5 \cdot R_{utln} \quad (3.8a)$$

Modelde verilen hal değişkenlerinden $G(t)$ bazal değer üzerindeki plazma glikoz derişimi (mg/dL), X plazma insülin derişimine bağlı olarak interstisyel kısımdaki insülin derişimi ve $I(t)$ ise bazal değer üzerindeki plazma insülin derişimidir (mU/L). Yemeğin düzensizlik etkisi $D(t)$ (mg/dL/dakika), dışarıdan verilen insülinin infüzyon hızı $U(t)$ (mU/dakika) olarak tanımlanmıştır. Modele ait parametreler P_1 , P_2 , P_3 , P_4 I_b , $D(t)$, R_{utln} ve V_I değerleri ise çizelge 3.6'da verilmiştir. Ayrıca

Modifiye Minimal Model denkleminde yer alan parametrelerin açıklamaları çizelge 3.5’te verilmiştir.

Çizelge 3.5 Modifiye Minimal Model denklemlerinde yer alan parametreler

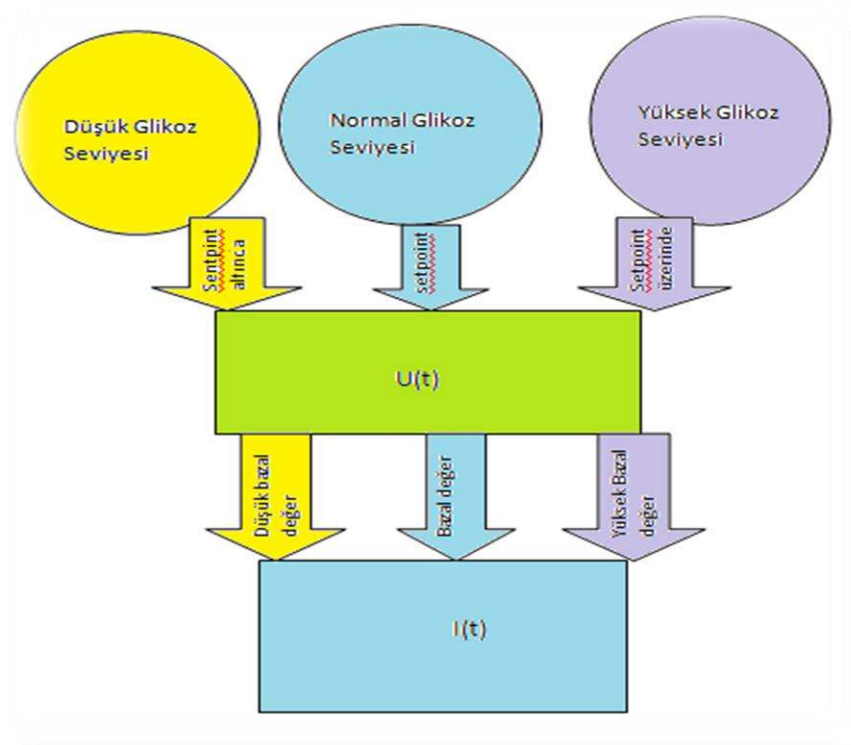
Parametre	Biri	Açıklama
$G(t)$	[mg/dL]	Kandaki glikoz yoğunluğu
$X(t)$	[1/dakika]	Aktif insülin etkisi
$I(t)$	[mU/L]	Kandaki insülin yoğunluğu
$D(t)$	[mg/dL/dakika]	Yemeğin düzensizlik etkisi
$G_{sc}(t)$	[mg/dL]	Deri altındaki glikoz yoğunluğu
$U(t)$	[mU/dakika]	Dışarıdan verilen insülin
G_b	[mg/dL]	Kandaki bazal glikoz yoğunluğu
I_b	[mU/L]	Kandaki bazal insülin yoğunluğu
V_I	[L]	Dağıtım havuzundaki insülin hacmi
P_1	[1/dakika]	İnsülinin bağımsız glikoz klirensi
P_2	[1/dakika]	Aktif insülinin klirens oranı
P_3	[L/(dakika ² mU)]	İnsülin neden olduğu alım yeteneğindeki artış
P_4	[1/dakika]	Kandaki insülin oranının tükenmesi
Drate	1/dakika]	Yemek düzensizliği oranındaki bozulma

Çizelge 3.6 Modifiye Minimal Model denklemindeki sabit parametre değerleri

G_b	[mg/dL]	81
I_b	[mU/L]	15
V_I	[L]	0,12
P_1	[1/dakika]	0.028735
P_2	[1/dakika]	0.028344
P_3	[L/(dakika ² mU)]	0.00005035
P_4	[1/dakika]	0.01,0.1,0.3
Drate	1/dakika]	0,05
Rutln	mg /dL	0.74

3.2.6 U(t) Kontrolünün Çalışma Prensibi

Yapılan model çalışmasının en önemli bölümünü modelin kontrol kısmı $U(t)$ oluşturmaktadır. Şekil 3.10’da gösterildiği gibi kandaki glikoz seviyesine bağlı olarak $U(t)$ kontrol mekanizması, $I(t)$ insülin hormonu salgılamaktadır. Şekilde görüldüğü gibi eğer kandaki glikoz seviyesi arzulanan yani sentpoint değerinin üzerinde, altında veya sentpoint değerinde ise $U(t)$ kontrol mekanizması buna bağlı olarak insülin havuzundan gerekli insülin dozajını vücuda enjekte eder ve böylece vücudun glikoz dengesi sağlayarak bireyin normal yaşamsal faaliyetlerini sürdürmesine yardımcı olur. Şekil 3.10’da Modifiye Minimal Modelin kontrol kısmını oluşturan $U(t)$ ’nin nasıl çalıştığı gösterilmektedir.



Şekil 3.10 U(t) kontrol mekanizması

3.2.7 PID Kontrol

Giriş kısmın da belirtildiği gibi bu tez kapsamında PID kontrolcüsü ile glikoz'un set noktası kontrolü yapılmıştır. Bunu için Modifiye Modele uygun bir PID kontrolcüsü tasarlanmıştır. Modifiye Minimal Model için PID Tasarımı başlığı altın da anlatılmıştır.

3.2.7.1 Modifiye Model İçin PID Tasarımı

Günümüz de pek çok araştırmacı bir yapay pankreas gibi çalışan bir insülin pompasının nasıl oluşturulacağı üzerine çalışıyor. Oluşturulan bu insülin pompası ile glikoz seviyesini istenilen değer yâda değerler arasında tutulmak istendiğinden dolayı kontrolcü pompa denilmektedir. Çünkü bu insülin pompası ile dışarıdan verilen insülin miktarını kontrol edilerek glikoz seviyesi kontrol edilmektedir. Bu tez kapsamında Modifiye minimal modellen (10) nolu denkleminde yer alan U(t) terimi kullanarak böyle bir kontrolcü oluşturulmuştur. Pek çok işletmede ve özellikle sanayide bazı karalı durum oluşturmada çok sık olarak kullanılan PID kontrolcüsü kullanılmıştır. Bu tez kapsamında da PID kontrolcüsü kullanılarak dışarıdan vücuda verilen insülinin set noktası kontrolü yapılmıştır. Kullanılan PID kontrolcüsü;

$$U(t)=K_c[e(t)+\frac{1}{T_i} \int_0^t e(t)dt+T_d \frac{de(t)}{dt}] = P+I+D \quad (3.11)$$

Burada hata fonksiyonu $e = u_c - y$, dir u_u setpoint noktası ve y de ölçülen değerdir. PID kontrolcüsü üç kontrol elemanından oluşmaktadır [35].

P (oransal kontrol):

$K_c e(t)$ kontrolcünün oransal kısmı olup e hata değerini azaltıp veya artırır. K_c oransal kazanç sabiti olarak da bilinmektedir. e hata oranı U ile değişmektedir. K_c sabitini tahmin etmenin en iyi yolu;

$$K_c = \frac{U_{max} - U_{min}}{PB} \quad \text{dir.} \quad (3.12)$$

Burada U_{max} ve U_{min} U çıkışın kısıtlarıdır. P_B ise oransal band'dır.

I (integral kontrol):

$$I = K_c \frac{1}{T_i} \int_0^t e(t)dt, \quad (3.13)$$

Kontrolcünün integral kısmı olup ayrıca reset term de denilmektedir. Kontrolcünün bu kısmı otomatik olarak kararlı durum değerini elde etmemizi sağlamaktadır.

D (türev kontrol)

Kontrolcünü son kısmı olan $T_d \frac{de(t)}{dt}$, türev kısmını oluşturmaktadır. Kontrolcünün bu kısmına ayrıca predictor (tahminleyici) de denilmektedir. Kontrolcünün bu kısmı bir sonraki adımda ne olacağını tahmin ederek, buna bağlı olarak çıkış kontrol edilir. T_d türevsel zaman sabiti de denilmektedir. Şekil 3.11'de PID ile kontrol edilen sistemin kapalı çevrimli blok diyagramı gösterilmektedir.

PID Kontrolcüsünün Parametreleri ve U(t) kontrolcüsü

$K_c=0.2; T_i=250; T_d=100;$

$N=10;$

$\text{num}=\text{conv}(K_c, [T_i * T_d * (1 + 1/N) (T_i + T_d/N) 1]);$

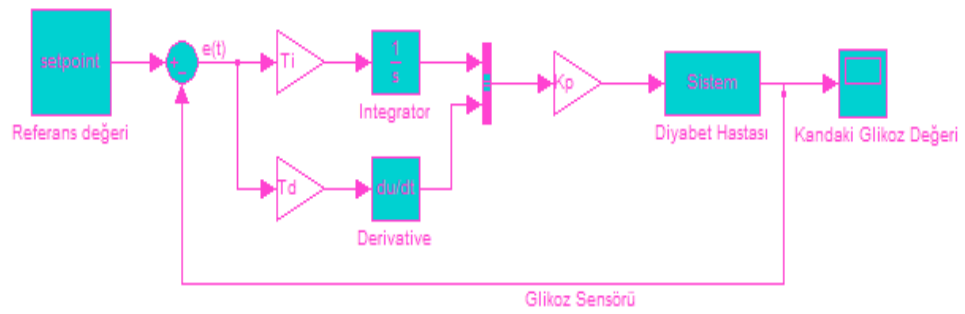
```
den=conv([Ti 0],[Td/N 1]);
```

```
sys=tf(num,den)
```

Transfer fonksiyonu;

$$5500 s^2 + 52 s + 0.2$$

$$2500 s^2 + 250 s$$



Şekil 3.11 PID ile kontrol edilen sistemin kapalı çevrimli blok diyagramı

Ayrıca bu transfer fonksiyonunu state-space formundan da elde edebiliriz.

$$\frac{dx(t)}{dt} = A * x(t) + B * e(t) \quad (3.14)$$

$$y = C * x(t) + D * e(t) \quad (3.15)$$

U(t) Kontrolcüsü

$$U(t) = [V_i * P_4 * I_b + C * x(t) + D(G(t) - G_b)] \quad (3.16)$$

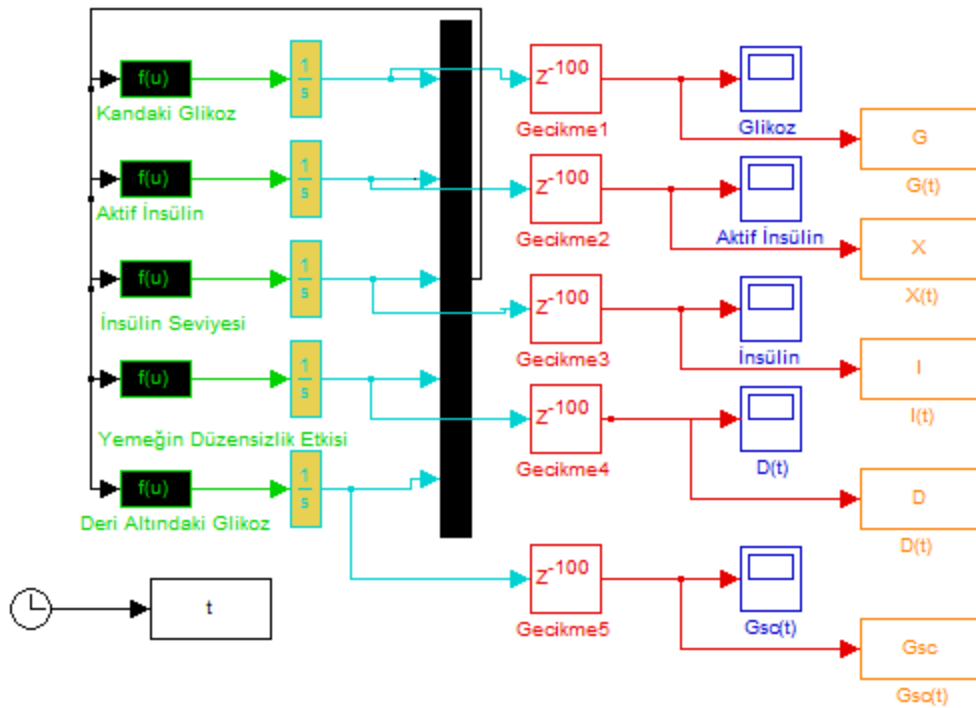
$$\frac{dx(t)}{dt} = A * x + B(G(t) - G_b) \quad (3.17)$$

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} A_{12} & A_{14} \\ A_{23} & A_{24} \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} B_1 \\ B_2 \end{pmatrix}, \quad C = (C_1 \ C_2) \text{ ve } D \text{ ise skaler'dir.} \quad (3.18)$$

$A =$	$B =$	$C =$	$D =$
-0.1000 0	1	-0.1992 0.0001	2.200
1.0000 0	0		

4.ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

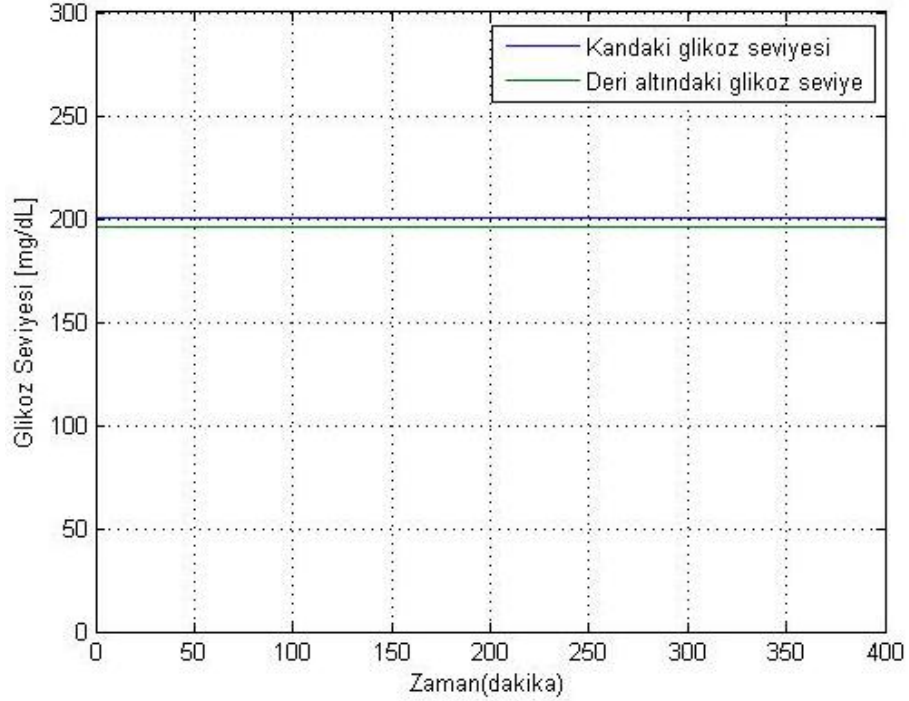
Yapılan bu tez çalışmasında sanal hastanın kan şeker değerleri alınarak, sağlıklı bir insanda olması gereken değerlere ayarlanmaya çalışılmıştır. Bunun için Modifiye Minimal Model denklemleri referans alınmıştır. Kuramsal temeller bölümünde anlatıldığı gibi sağlıklı bir (yani diyabet hastası olmayan) insanın vücuduna aldığı glikozun hücreler tarafından kullanılabilmesi için hücreler ile glikoz arasında anahtar görevi gören insülinin salgılanması gerekir. Pankreasın langerhans adacıkları üzerinde yer alan beta (β) hücreleri bu hormonu salgılayarak hücrelere glikozun geçişini sağlar. Böylece vücudun kan şekeri dengesi sağlanır. Diyabet hastalarında ise beta (β) hücresi fonksiyonlarını yitirdiği için bu hormon salgılanamaz, bundan dolayı vücuda alınan glikozun ilgili hücreler tarafından kullanılamaması kan plazmasında şeker değerini yükseltir. Şekil 4.1’de U(t) kontrolcüsü olmadan matlab Simulink kütüphanesi yardımıyla oluşturulan modifiye minimal modelin benzetimi gösterilmektedir.



Şekil 4.1 Modifiye Minimal Modelin blok diyagramı

Modifiye minimal modelin benzetiminde insülin değeri sıfır ve glikoz değeri 200 mg/dL’dir. Şekil 4.2’de verildiği gibi zamanla glikozun değerinde herhangi bir

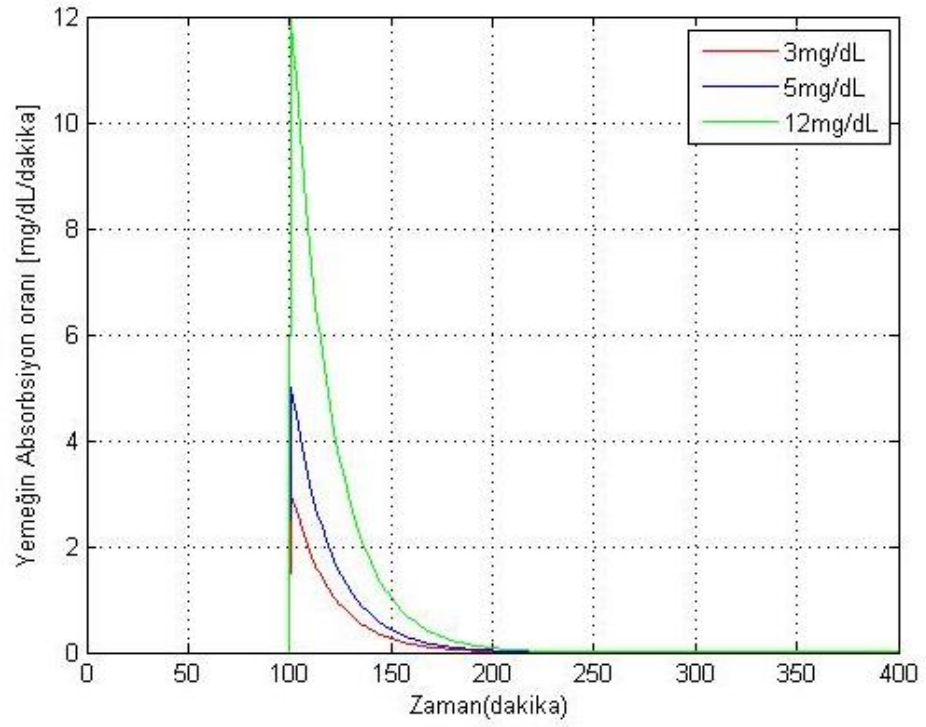
değişme olmadığı görülmüştür; çünkü glikozun hücrelere geçişinde anahtar görevi gören insülinin değeri sıfırdır.



Şekil 4.2 Kandaki glikoz yoğunluğu

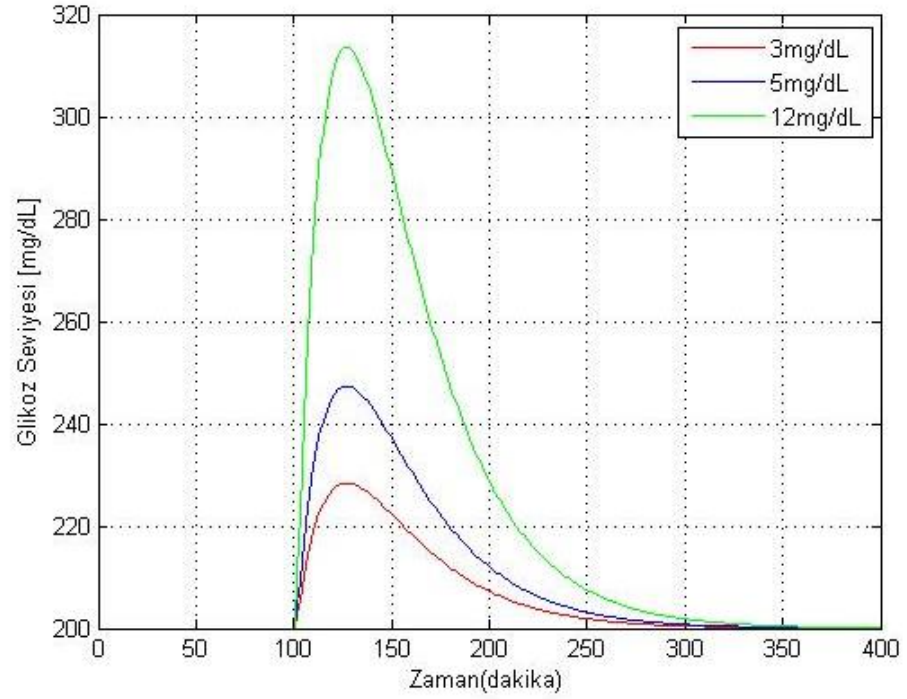
Kanındaki glikoz seviyesi 200 mg/dL olan bir diyabet hastasının pankreası insülin salgılayamaması neticesinde sağlık bir insanda olması gerek 70-110 mg/dL glikoz yoğunluğunun çok üzerinde bir değerdir. Glikoz yoğunluğu 70-110 mg/dL arında değil ise bu tehlikeli bir durumdur şayet önlem alınmasa gece körlüğü, beyin kanaması ve kalp krizi gibi durumlar olabilir. Glikoz yoğunluğu 200 mg/dL olan bu model içinde bu durum geçerli olmaktadır. Modelde insülin verilmediğinden kandaki insülin değişimi ve aktif insülin etkinliğinin zamanla değişmeyip sıfır olduğu görülmüştür.

Vücuda alınan besinin miktarına bağlı olarak absorpsiyon süresi değişkenlik göstermektedir. Bu absorpsiyon süresi ve besin miktarı kandaki glikoz seviyesini etkilemektedir. Modifiye Minimal Model'de yemeğin düzensizlik etkisi olarak ifade edilen $D(t)$ oluşturulan bu model kapsamında etkileri gösterilmiştir. Şekil 4.3'te 100'üncü dakikada fisher'in [33] yemeğin düzensizlik değerleri olan $D=3\text{mg/dL}$, $D=5\text{mg/dL}$ ve $D=12\text{mg/dL}$ alınarak bunların absorpsiyonları gösterilmiştir.



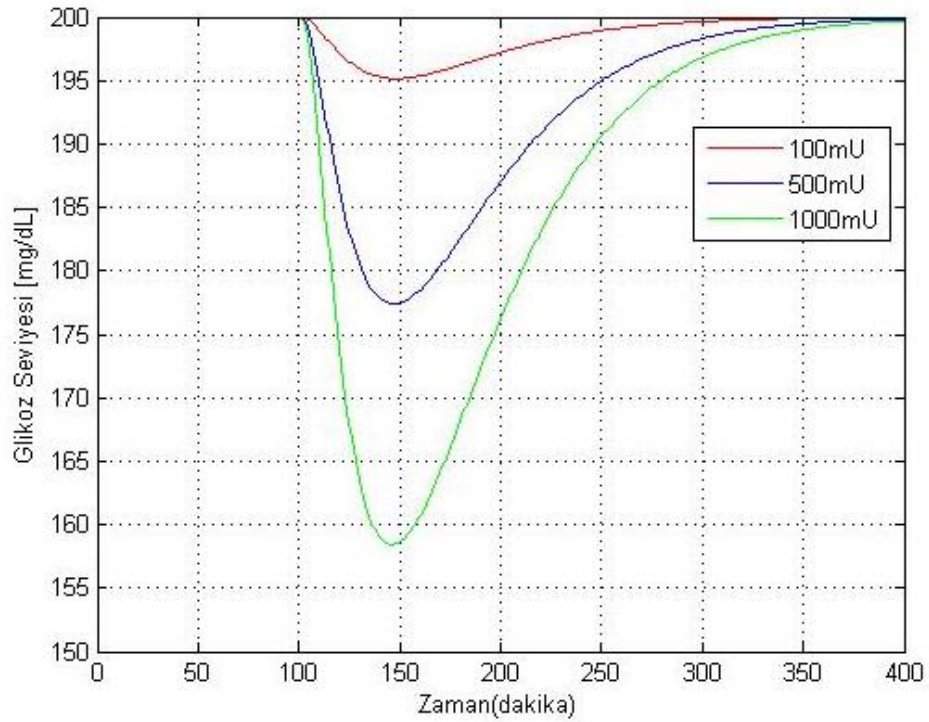
Şekil 4.3 Yemeğin Düzensizlik Etkisi

Şekil 4.4'te $D(t)$ 'nin 3mg/dL, 5mg/dL ve 10mg/dL değerlerine bağlı olarak modeldeki glikoz değeri üzerindeki etkisi gösterilmektedir.



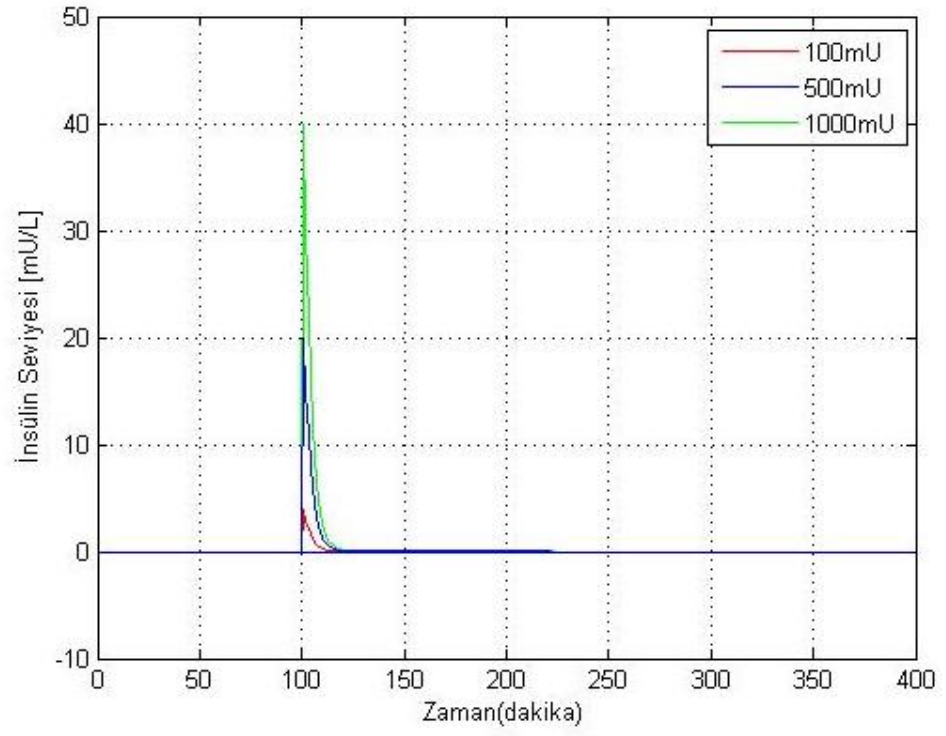
Şekil 4.4 Kandaki Glikoz Yoğunluğu

Kandaki şeker seviyesi 200 mg/dL olan bir diyabet hastasının insülin olmaksızın bu seviyeyi glisemik değere indirmek mümkün olmadığı gösterilmiştir. Modelle 100'üncü dakikada 100 mU, 500 mU ve 1000 mU insülinleri sırasıyla verilerek kandaki glikoz yoğunluğu üzerindeki değişimi, Aktif insülin etkisi ve insülin seviyesinin değişimi gösterilmiştir. Şekil 4.5'de verilen insülinlere bağlı olarak modeldeki 200 mg/dL şeker seviyesi üzerindeki değişim gösterilmektedir.

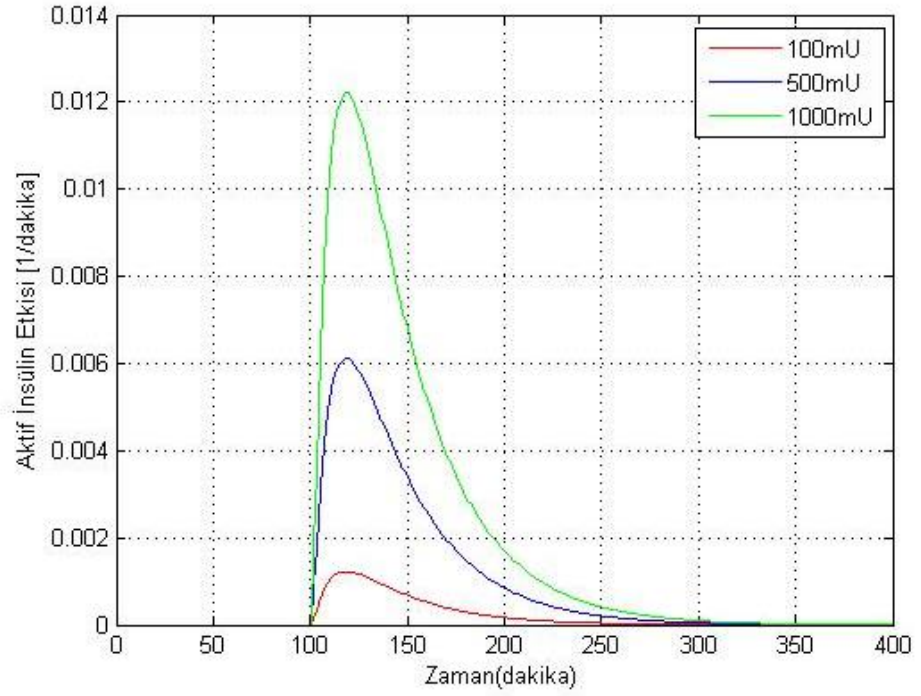


Şekil 4.5 Kandaki Glikoz Yoğunluğu

Şekil 4.5'de 1000 mU insülin ile şeker seviyesi daha aşağıya çekildiği görülmektedir. Fakat her üç insülin miktarının şeker seviyesini belirli bir değere kadar indirgeyebildiği, belirli bir zaman diliminden sonra tekrar başlangıçtaki şeker seviyesine dönüldüğü görülmektedir. Şekil 4.7'de modelle verilen insülinin modeldeki glikoz yoğunluğu üzerindeki etkinliği gösterilmektedir. Şekle bakıldığında belli bir pik değerine kadar etkinliğini gösterdiğini ve sonradan başlangıçtaki konuma doğru geldiği görülmektedir. Şekil 4.6'da modelle verilen insülinin modeldeki seviyesini göstermektedir. Burada insülin miktarına bağlı olarak belli bir pik seviyesine ulaştığı ve sonradan başlangıçtaki konumuna doğru bir eğilim gösterdiği görülmektedir.

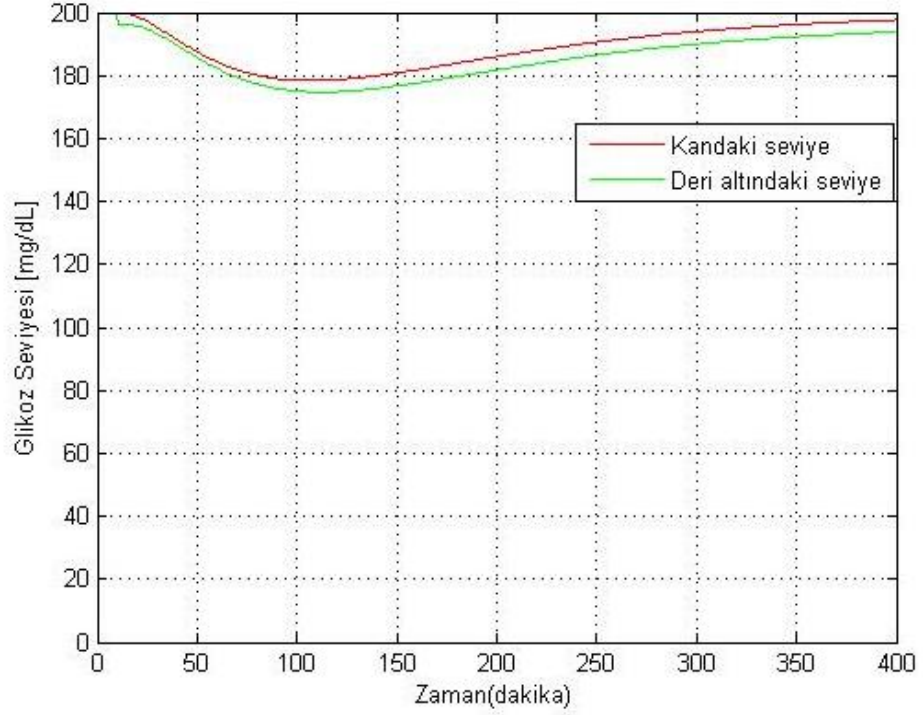


Şekil 4.6 Kandaki İnsülin Yoğunluğu



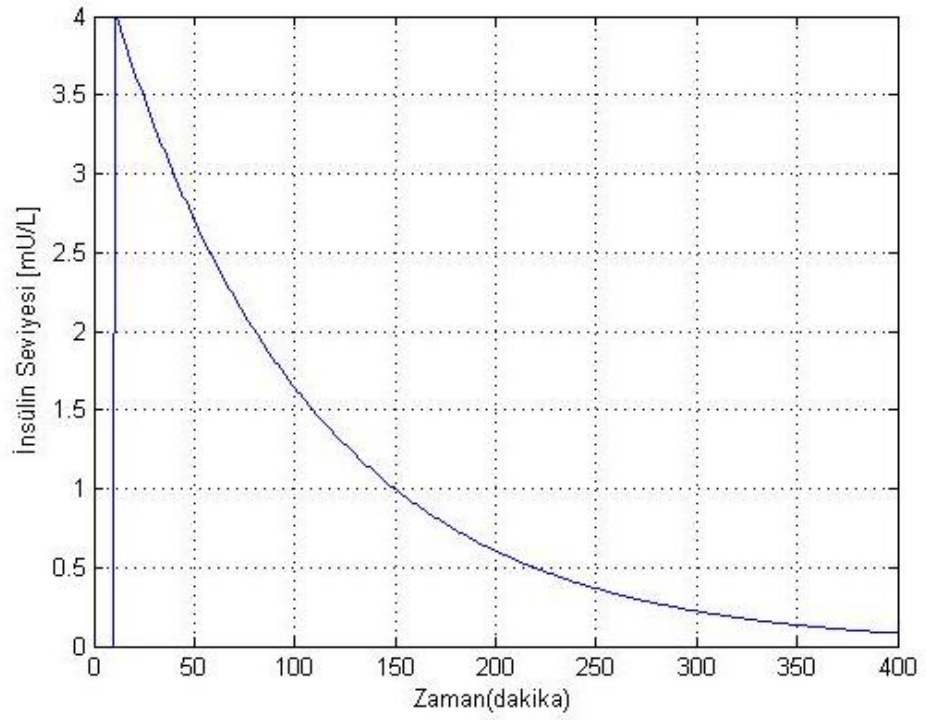
Şekil 4.7 Aktif İnsülin Etkisi

İnsülinler kendi içerisinde pik zamanlarına göre farklılık göstermektedirler. Modelde kullanılan p_4 parametresi ile bu ayarlama yapılmaktadır. Modelle 10'uncu dakikada 100 mU İnsülin verildiğinde ve İnsülinin kullanım oranı olan p_4 0.01 alındığında kandaki glikoz seviyesi ve deri altındaki glikoz seviyesi şekil 4.8'deki gibi elde ederiz. Kandaki glikoz ve deri altındaki glikoz arasındaki, glikoz kullanımından dolayı yaklaşık olarak 4 mg/dL bir fark olduğu görülmektedir.

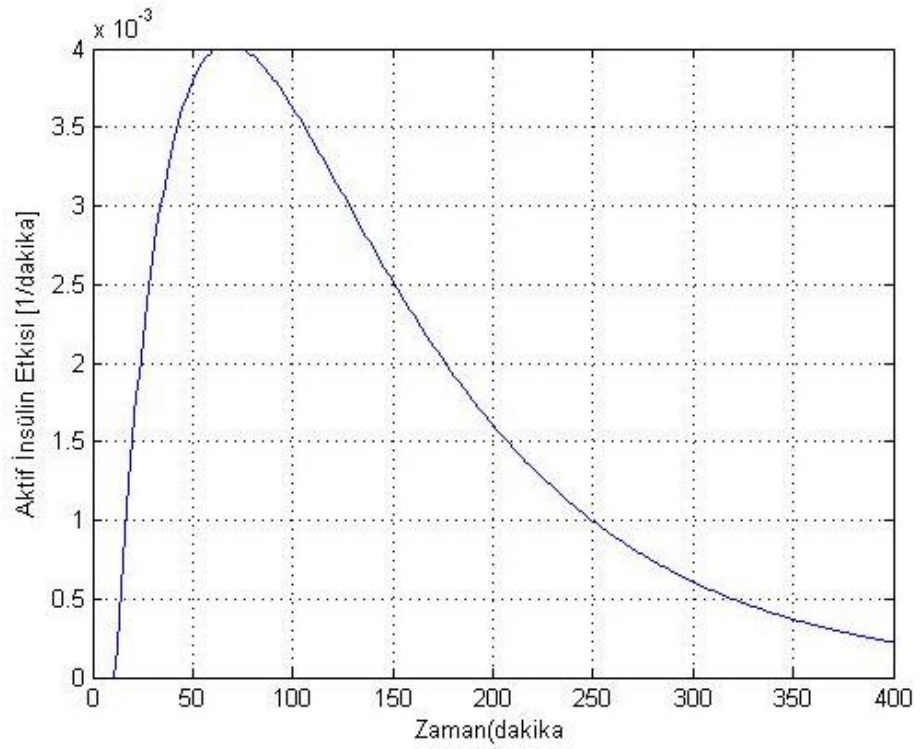


Şekil 4.8 Kandaki Glikoz Yoğunluğu

Şekil 4.9'da insülin seviyesi gösterilmektedir. Şekil 4.10'da aktif insülinin etkisi gösterilmektedir. Şekil 4.8, şekil 4.9 ve şekil 4.10'na bakıldığında seçilen p_4 değerine bağlı olarak daha geç sürelerde istenilen glisemik değerlere gelindiği görülmektedir.



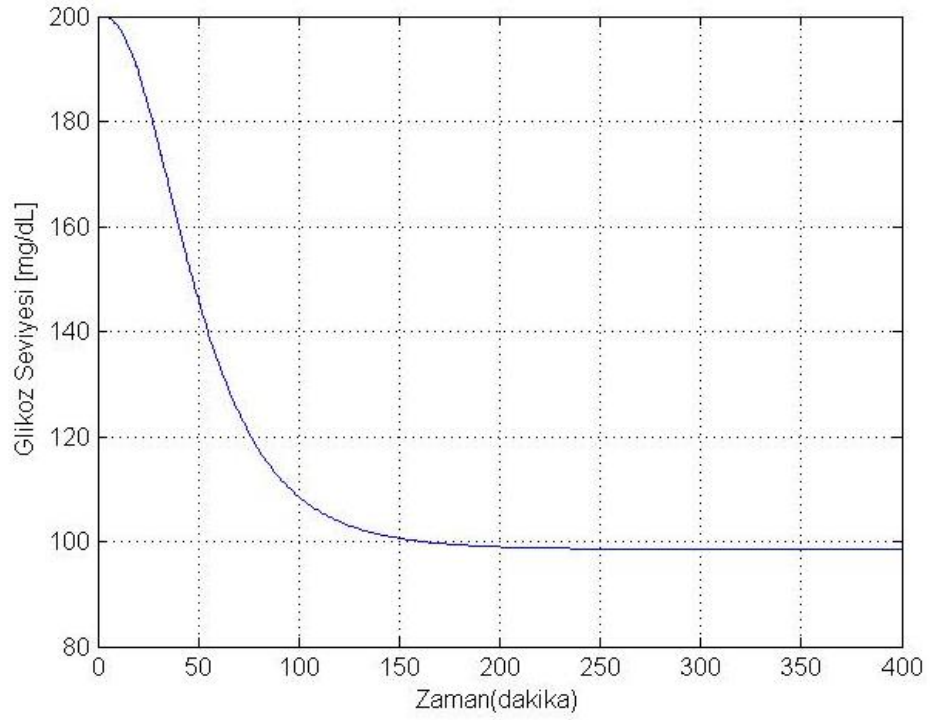
Şekil 4.9 Kandaki İnsülin Yoğunluğu



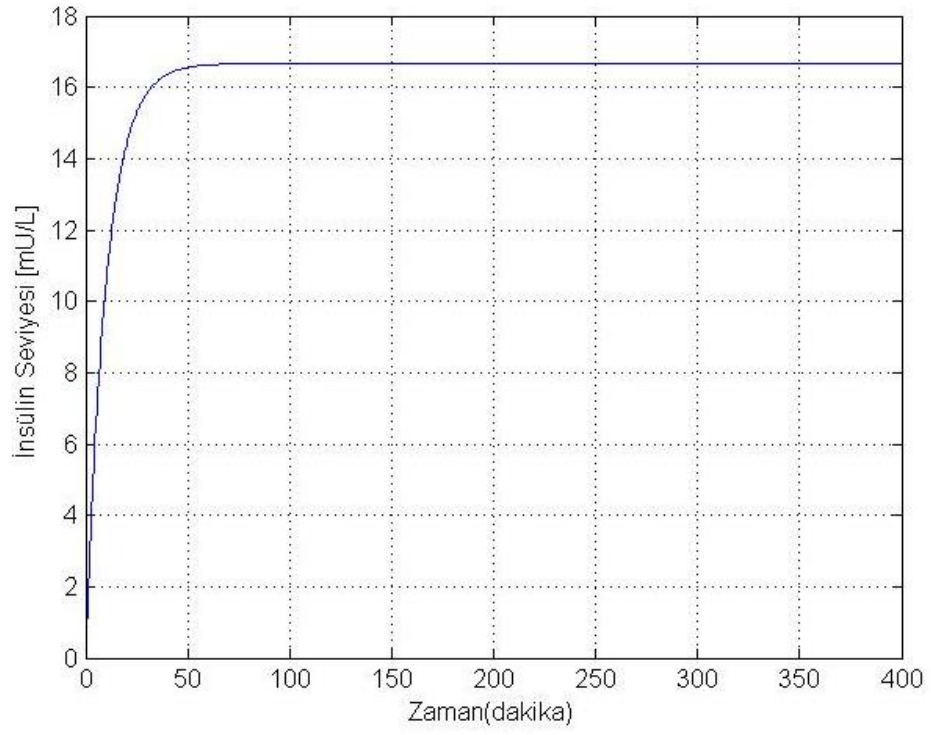
Şekil 4.10 Aktif İnsülin Etkisi

Buraya kadar olan kısımda modelde herhangi bir kontrolcü olmaksızın glikoz ve insülin değişimleri grafiklerle verilmiştir. Bundan sonraki kısımda modelle PID

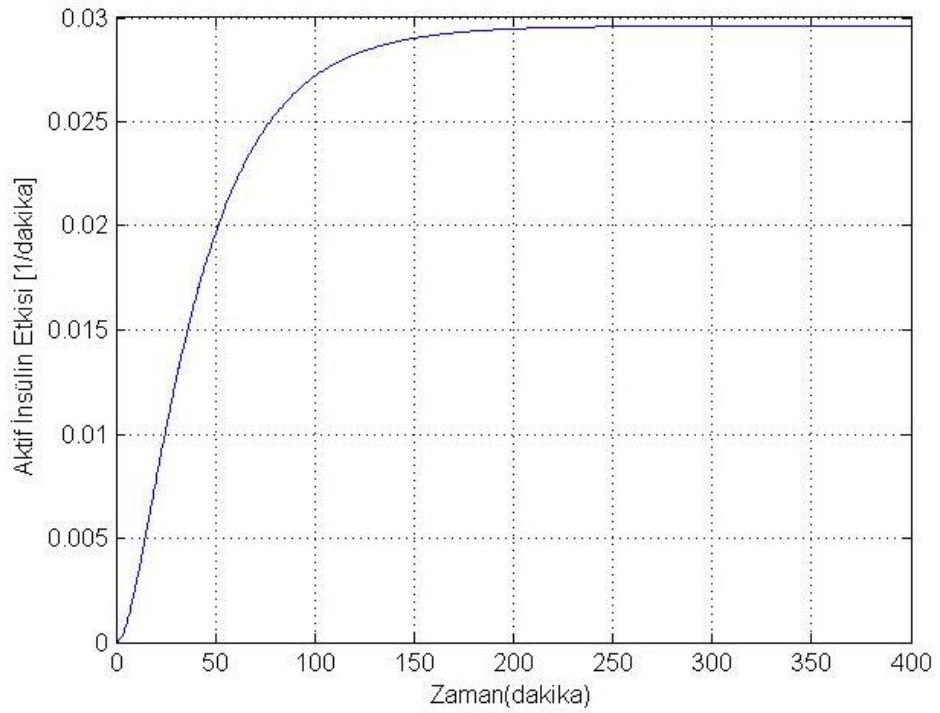
PID kontrolcüsü ile oluşturulan modelde ilk olarak $U(t)$ kontrolcüsü sabit bir parametre alınarak bunun modeldeki şeker yoğunluğu üzerindeki etkisi incelenmiştir. $U(t)$ değeri 20mU/dakika alınarak, şeker yoğunluğu 200 mg/dL olan bir diyabet hasta verisi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Şekil 4.12’te kandaki glikoz yoğunluğunun 200’üncü dakikada 100 mg/dL’ye yakın bir değer yaklaşıldığı ve 200’üncü dakikadan sonra kararlı bir şekilde devam ettiği gösterilmektedir. Şekil 4.13’te kandaki insülin seviyesini zamanla değişimi görülmektedir. Başlangıçta insülin değerini sıfır olduğu bir saat sonra 15 mU/L yaklaşıldığı görülmektedir. Şekil 4.14’da aktif insülin, yani vücuda salınan insülinin kandaki glikoz üzerindeki etkinliği gösterilmektedir.



Şekil 4.12 Kandaki Glikoz Yoğunluğu



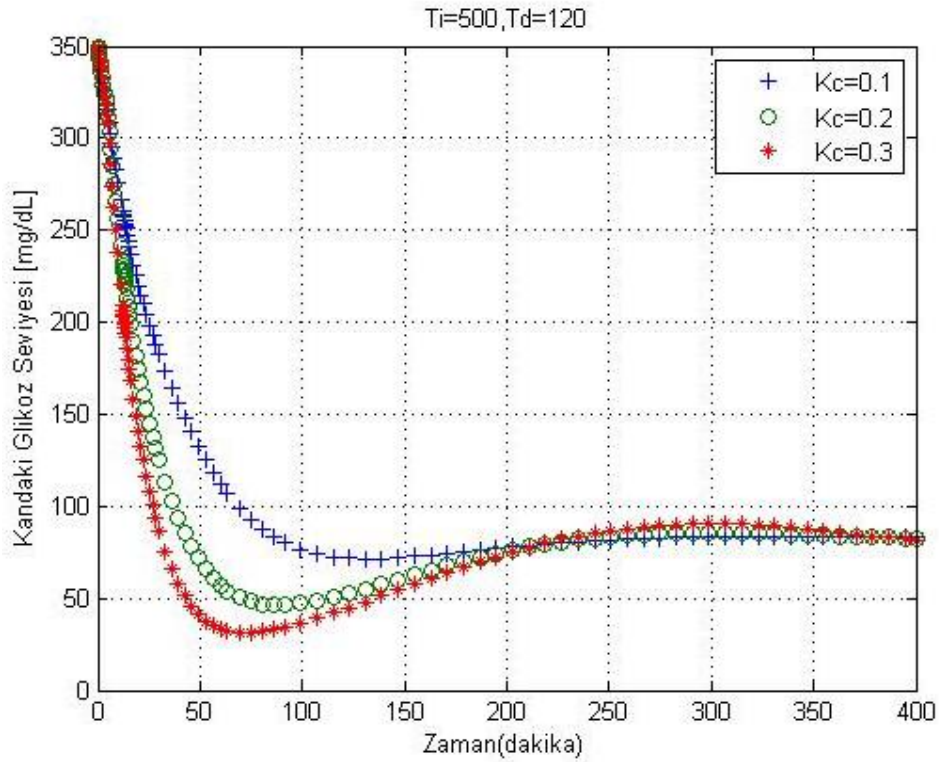
Şekil 4.13 Kandaki İnsülin Yoğunluğu



Şekil 4.14 Aktif İnsülin Etkisi

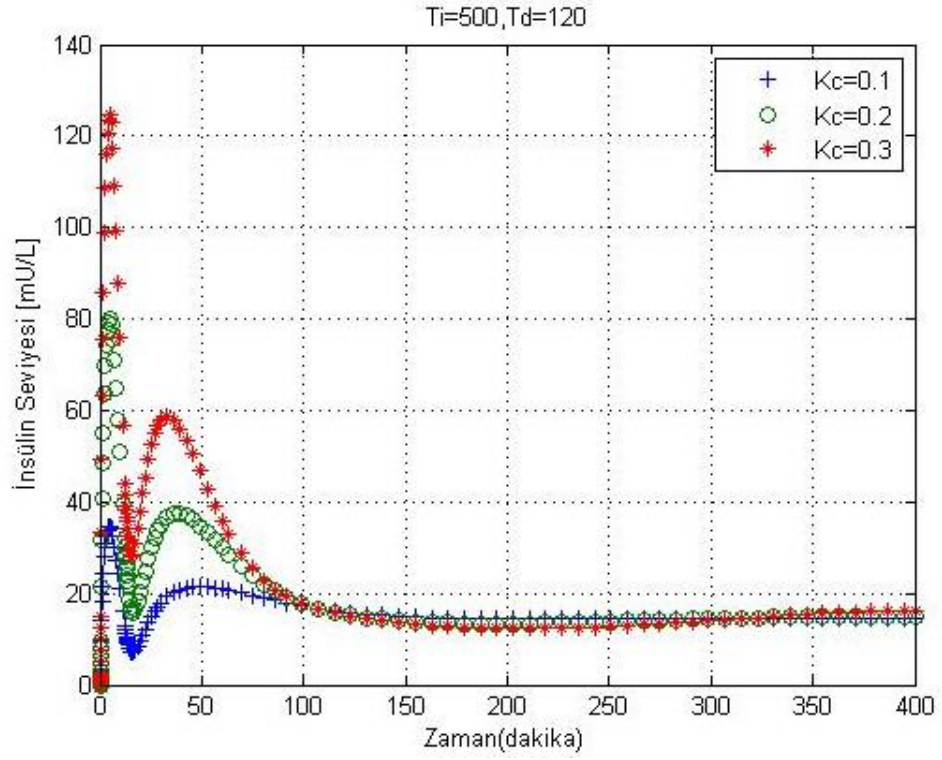
PID kontrolcüsü ile oluşturulan model, şekeri oranı 350mg/dL olan bir diyabet hastasının şekeri değeri, glisemik bir değer olan 81mg/dL'ye indirgemeyi

amaçlanmıştır. Friis-Jensen [13], yaptığı çalışmadan PID kontrolcüsünün K_c , T_i ve T_d değerleri alınarak parametre çalışması yapılmıştır. Şekil 4.17’de PID’nin Oransal Katsayısı olan $K_c = 0.1, 0.2$ ve 0.3 alınarak ilk Parametre çalışması yapılmıştır. PID’nin diğer değerleri olan $T_i=500$ ve $T_d=120$ değerleri sabit alınmıştır. Şekil 4.15’de kandaki glikoz yoğunluğu 350 mg/dL olan diyabet hastasının, istenilen 81 mg/dL glisemik değerine $K_c=0.2$ de daha erken kararlı duruma ulaşılmıştır.



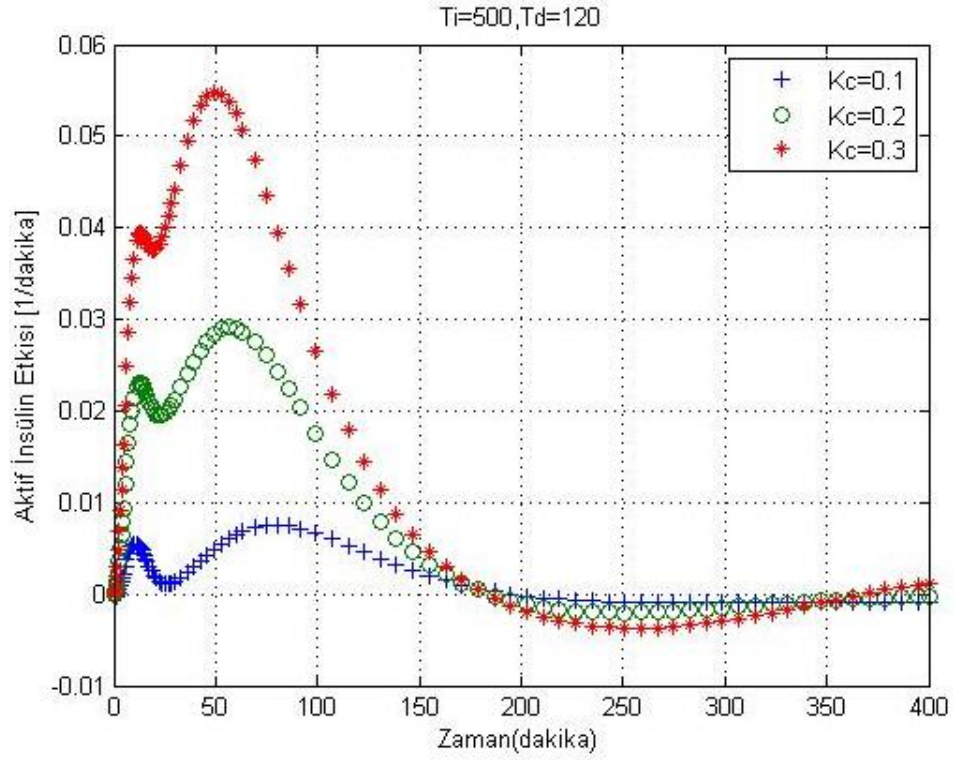
Şekil 4.15 Kandaki Glikoz Yoğunluğu

Şekil 4.16’de kandaki insülin seviyesini zamanla değişimi gösterilmektedir. Başlangıçta insülin değerinin 0 olduğu, insülin havuzundan, kandaki şeker yoğunluğu 350 mg/dL olan diyabet hastasının şeker yoğunluğunu glisemik değere indirmek için insülin salınımı yapmıştır. $K_c=0.2$ değerinde, 150 dakikada glisemik bazal değeri olan 15 mU/L ’ye ulaşılmıştır.



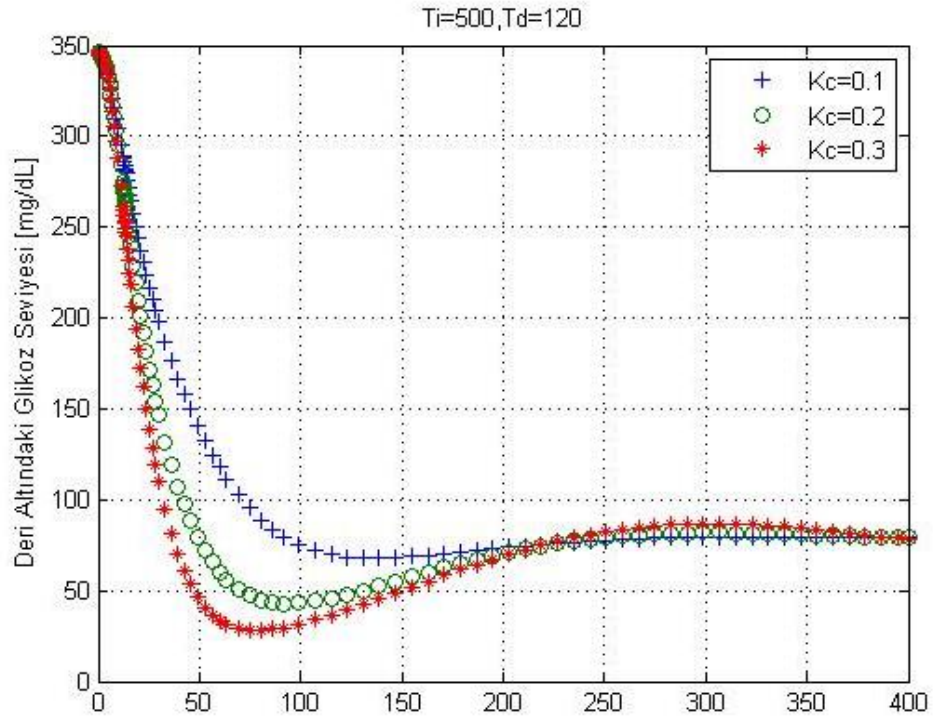
Şekil 4.16 Kandaki İnsülin Yoğunluğu

Şekil 4.17’de aktif insülinin etkisinin zamanla değişimi gösterilmektedir. Başlangıçta insülin salınımını sıfır olduğu için insülinin aktif etkisinin de sıfır olduğu görülmüştür. İnsülin salınımı oldukça, aktif insülinin etkinliğinin zamanla değiştiği, $K_c=0,2$ ’de daha kararlı bir yapıda dengeye geldiği görülmüştür.



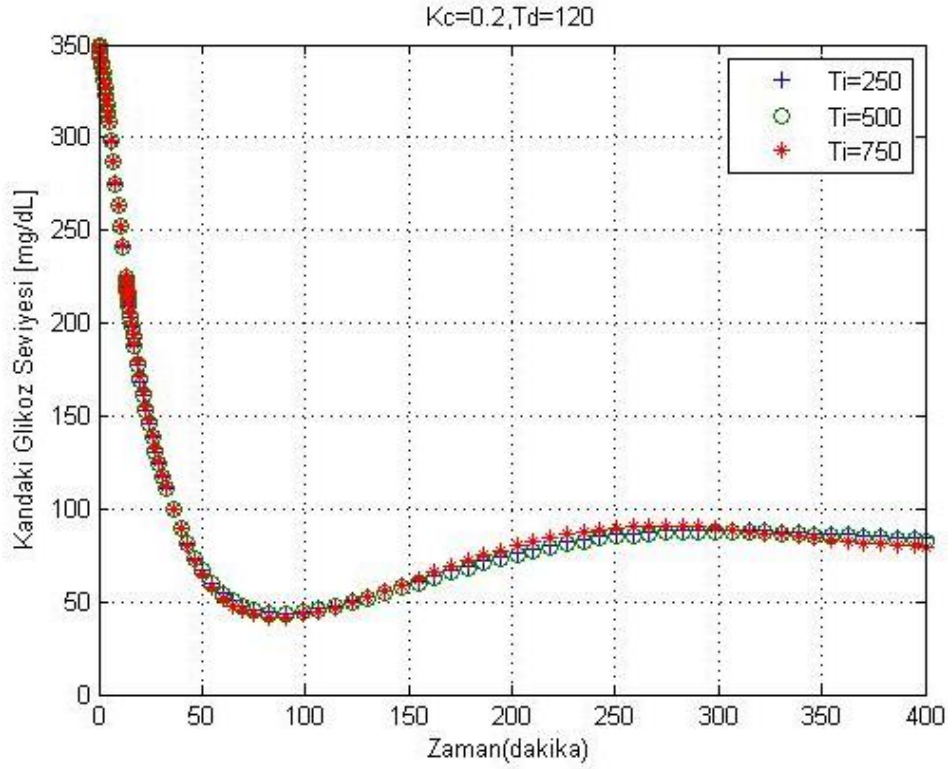
Şekil 4.17 Aktif İnsülin Etkisi

Şekil 4.18’de Deri altındaki glikoz yoğunluğunun değişimi gösterilmektedir. $K_c=0.2$ değerinde istenilen glisemiğe kararlı yapıda ulaşılmıştır.



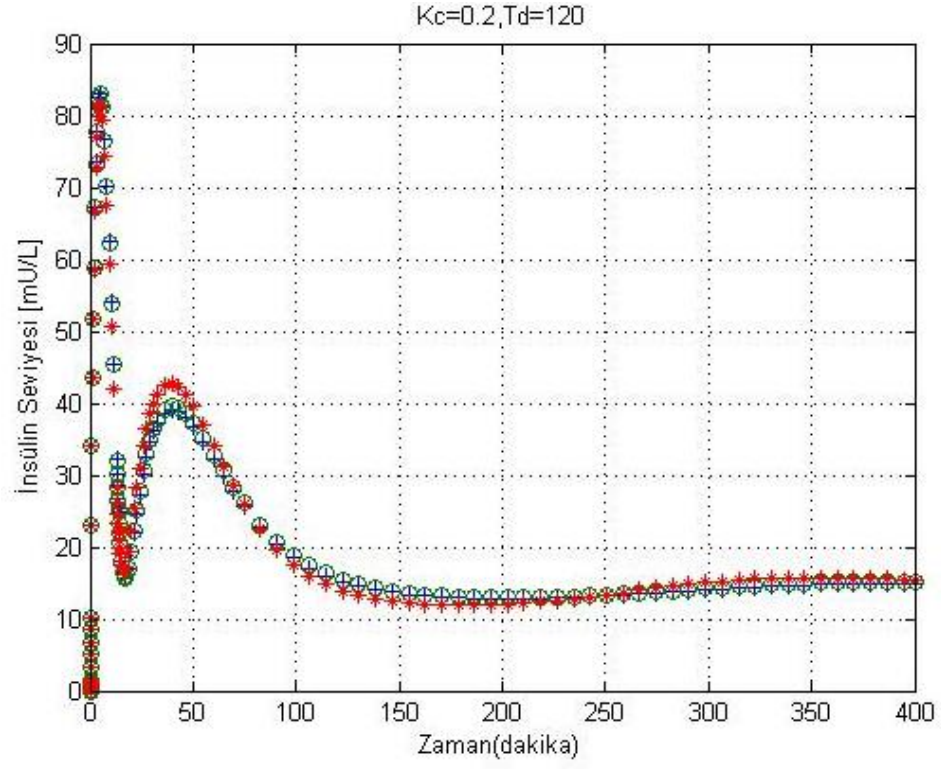
Şekil 4.18 Deri Altındaki Glikoz yoğunluğu

$K_c=0.2$, $T_d=120$ ve $T_i=250,500$ ve 750 alınarak ikinci bir parametre çalışması yapılmıştır. Şekil 4.19’de Değişken değer alınan İntegral Kontrol T_i nin, kandaki glikoz değerlerinin birbirine çok yakın olduğu görüldüğü fakat $T_i=250$ değerinde daha çabuk kararlı yapıya gelindiği gösterilmiştir.

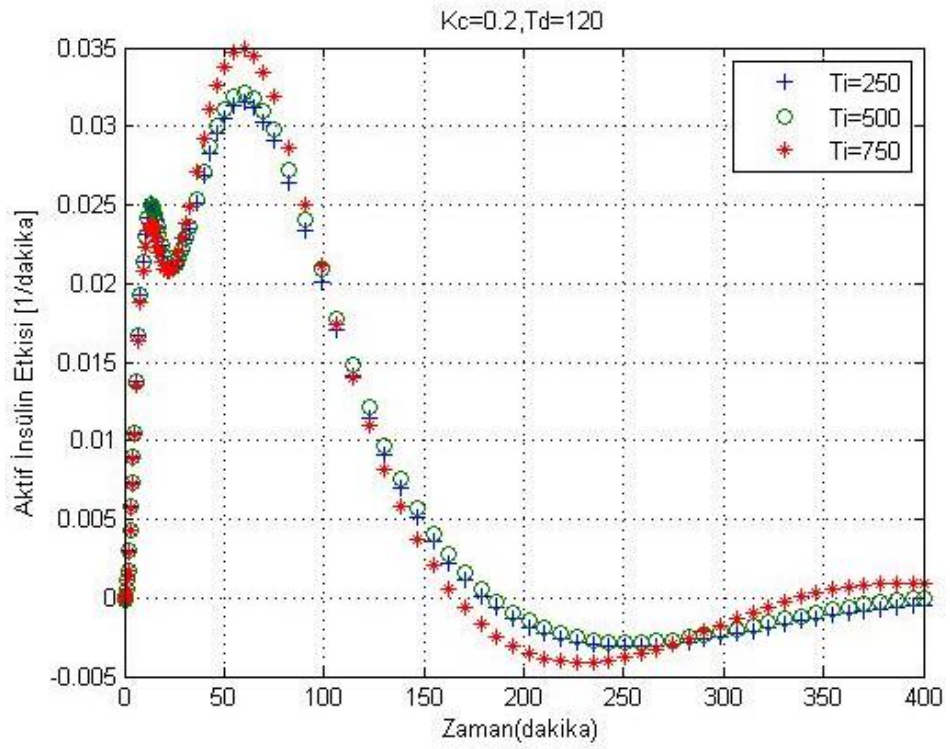


Şekil 4.19 Kandaki Glikoz Yoğunluğu

Şekil 4.20’de ve şekil 4.21’te T_i ’nin 250 değerinde Bazal insülin değerine ve Aktif insülinin kararlı duruma daha erken geldiği gösterilmektedir.

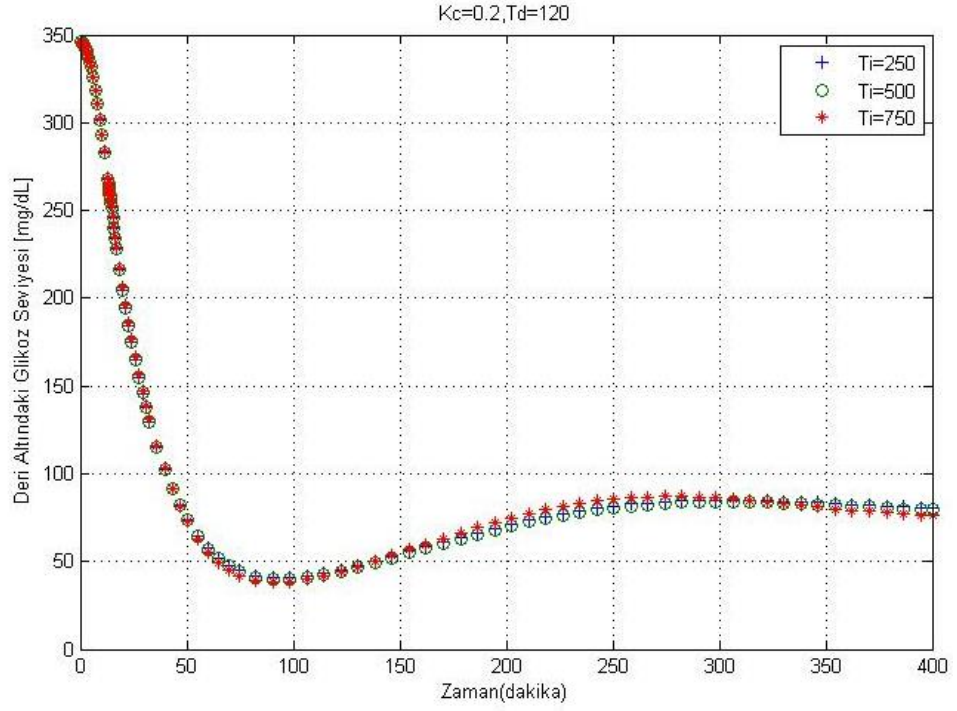


Şekil 4.20 Kandaki İnsülin Yoğunluğu



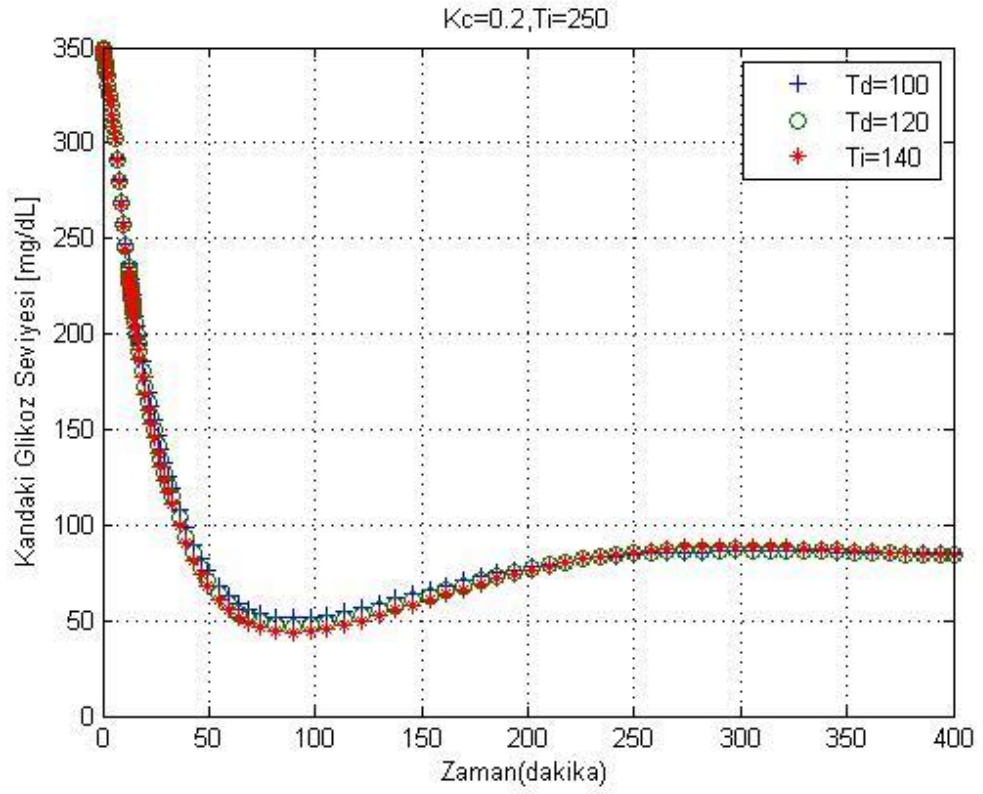
Şekil 4.21 Aktif İnsülin Etkisi

Şekil 4.22’te Deri alındaki glikoz yoğunluğunun, istenilen glisemik değer olan 81mg/dL’ye , T_i ’nin her üç değerinin de birbirine yakın zamanlarda dengeye geldiği, bununla beraber $T_i=250$ değerinde daha kısa sürede dengeye geldiği gösterilmektedir.

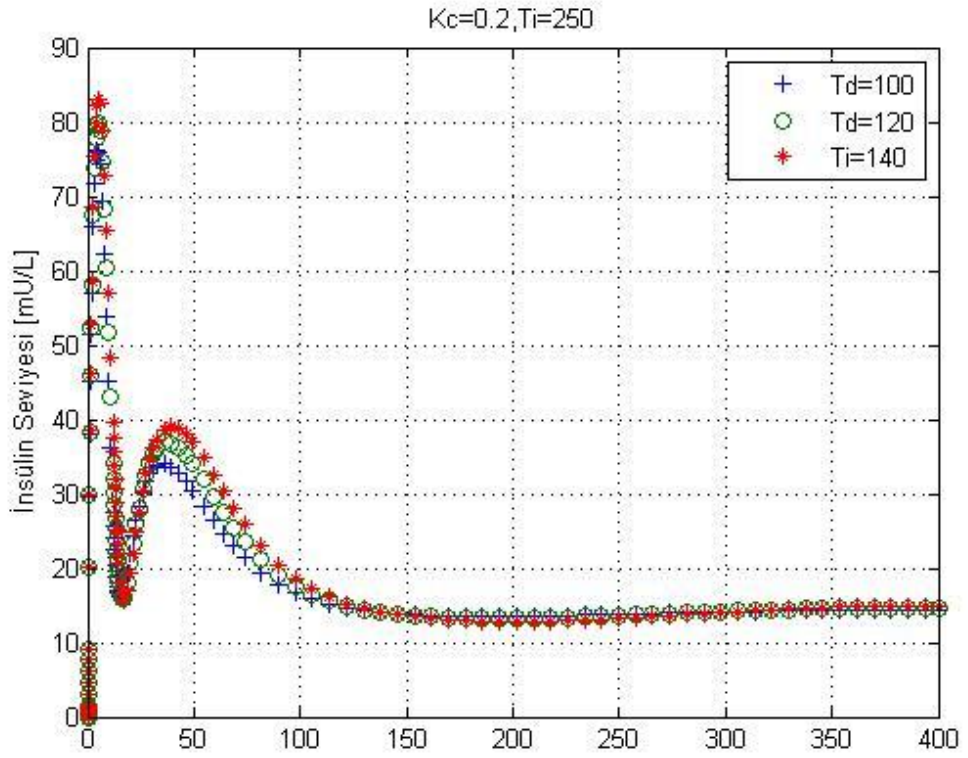


Şekil 4.22 Deri Altındaki Glikoz yoğunluğu

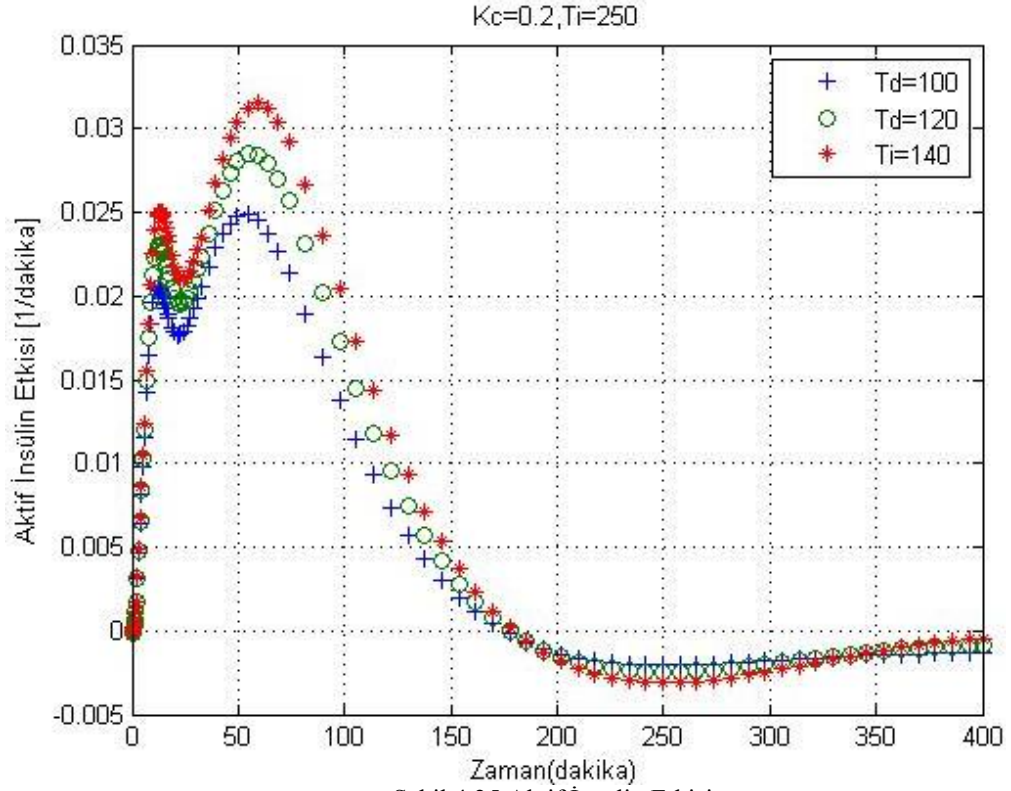
$K_c=0.2$, $T_i=250$ ve $T_d=100, 120$ ve 140 alınarak üçüncü parametre çalışması yapılmıştır. Şekil 4.23’te, şekil 4.24’da, şekil 4.25’te ve şekil 4.26’da, $T_d=100$ ’de istenilen glisemik değerlere daha çabuk ulaşıldığı gösterilmektedir.



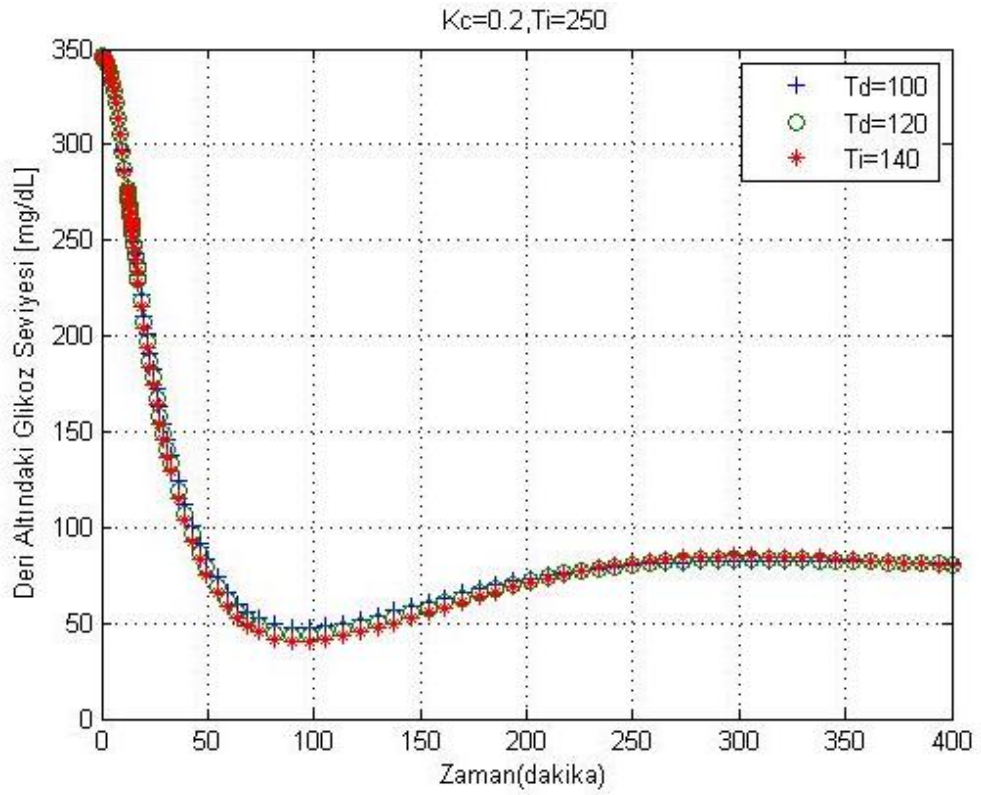
Şekil 4.23 Kandaki Glikoz Yoğunluğu



Şekil 4.24 Kandaki İnsülin yoğunluğu



Şekil 4.25 Aktif İnsülin Etkisi



Şekil 4.26 Deri altındaki Glukoz Yoğunluğu

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Yapılan bu çalışmada, Bergman Minimal Modeline ait olan Modifiye Minimal Model denklemleri kullanılarak Matlab simulinkte bir diyabet model oluşturulmuştur. Bu diyabet model ile sanal bir diyabet hastasının kan şekeri değerleri glisemik değerlere ayarlanmaya çalışılmıştır. İlk olarak modelde herhangi bir kontrol mekanizması olmaksızın sanal hastaya insülin enjekte edilerek glisemik değer indirgenmesi yapılmıştır; fakat istenilen kararlık elde edilememiştir. Sonrasında modele insülin pompası ve PID kontrolcüsü eklenmiştir. Friis-Jensen [13], yaptığı çalışmadan PID kontrolcüsünün K_c , T_i ve T_d değerleri alınarak parametre çalışması yapılmıştır. Yapılan parametre çalışmasında, $K_c=0.2$, $T_i=250$ ve $T_d=100$ değerlerinde daha iyi sonuçların alındığı görülmüştür. İnsülin pompası ve kontrol mekanizması ile yapılan modelde süreklilik arz eden bir kararlılıkta istenilen glisemik değerler elde edilmiştir. Bunların dışında bu tez çalışmasında;

1. İnsülin eksikliğinde vücuda alınan glikozun, modeldeki yoğunluk artışı gösterilmiştir.
2. Yemeğin düzensizlik etkisinin kandaki şeker miktarı üzerindeki etkisi gösterilmiştir.
3. İnsülinin, kandaki glikoz yoğunluğu üzerindeki etkisi gösterilmiştir.
4. PID kontrolcüsünde parametre çalışması yapılarak kandaki şeker miktarı kontrol edilmiştir.

Bu model sayesinde hastaların sürekli insülin enjeksiyonu yapmak yerine insülin pompası kullanarak günlük yaşam koşullarına adaptasyonu açısından daha sağlıklı olacağı görülmektedir.

5.2. Öneriler

Bu tez ileriki dönemlerde bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalara kaynak olabilir. Bunun yanında Endokrinoloji hekimi dahilinde bir diyabet hastasının glisemik verileri alınarak bu model üzerinde uygulanması yapılabilir. Farklı tip kontrolcülerde model üzerinde uygulanabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Wahab, A., Kong, Y.K. and Quek C. 2006. Model reference adaptive control on glucose for the treatment of diabetes mellitus. 19th Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS'06)
- [2] Takahashi, D., Xiao, Y. and Hu, F. 2008. A survey of insulin-dependent diabetes-part II: control methods. International Journal of Telemedicine and Applications. Article ID: 739385, 14 pages
- [3] <http://www.saglikbilgisi.gen.tr/turkiyede-5-milyon-diyabetli-var.html>
- [4] Kadhum Qais Mina , Mahdi Mahmoud Shaima and ridha M. Taghreed, Back stepping – Based- PID-Controller Designed for an artificial pancreas model: Al-Khwarizmi Engineering journal, vol. 7, No.4 PP 54-60(2011)
- [5] Chang Stephan, Chui K. Chee, Loo M. Shei, Wu,Zimei, A Prototype Device and Control System of Implantable Blood glucose Regulation System:2010 International Conference on Bioinformatics and Biomedical Technology.
- [6] Semizer Eda, Tip 1 Diyabet için doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol: yüksek lisans tezi 2009. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [7] Ahmed Jameel, Bilal A. Alvi, Zeeshan Ali Khan, Blood glucose-insulin regulation and management system using Matlab-Simulink:2008 International Conference on Emergin Technologies IEEE-ICET Rawalpindi,Pakistan, 18-19 October,2008
- [8] Magni, L., Raimondo, D.M., Man, D.C., Nicolau, G. De, Kovatchev, B. and Cobelli, C. 2008. Model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes: an silico trial. The International Federation of Automatic Control, Seoul Korea, July 6-11. 4246-4251
- [9] Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovic, L., Zisser, H. and Seborg, D.E. 2008. An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 55 (3), 857-865
- [10] Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P.V., Chassin, L.J., Gowrie, I.J., Jackson, N.C., Tudor, R.S., Umpleby, M.A. and Jones R.H. 2002. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. Am. J. Phsiol. Endocrinol Metab. 282, 992-1007.
- [11] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L.J., Hauter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M.O., Pieber, T.R., Schaller, H.C., Schaupp, L., Vering, T. and Wilinska M.E. 2004. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects eith type 1 diabetes. Physiological Measurement. 25, 905-920.
- [12] Chase, J.G., Shaw, G.M., Doran, C.V., Hudson, N.H., Moorhead, K.T. (2003) Derivative weighted active insulin control algorithms and trials. Melbourne, Australia: 5th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems, 21-23 Aug 2003. Proceedings of the 5th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems, 83-88.
- [13] Friis Jensen Esben (s042244, Modelling and simulation of glucose-insulin metablism,Kongens Lyngby 2007.
- [14] Van Riel Natal, Minimal model for glucose and insulin kinetics, version of february 5,2004.
- [15] Heersink Jeremy, Control systems representation of the glucose insulin relationship and application for a pseudo-pancreas.
- [16] <http://www.turkdiab.org/page.aspx?u=3&s=38>
- [17] Makroglau, A., Li , J. and Kuang, Y. 2006. Mathematical models and software tools fort he glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. Applied Numerical Mathematics. 56, 559-573.

- [18] Standards of Medical Care in Diabetes, Amerika Diabetes Association.
- [19] <http://www.pre-diabetes.com/medical/ogtt>
- [20] <http://www.ctf.edu.tr/farma/pankreas.pdf>
- [21] Takahashi, D., Xiao, Y. and Hu, F. 2008. A survey of insulin-dependent diabetes-part II: control methods. International Journal of Telemedicine and Applications. Article ID: 739385, 14 pages
- [22] Aktaş Ayfer acıbadem Eskişehir Hastanesi Diyabet Eğitim Hemşiresi
- [23] Özcan Ş. Diyabet yönetimi ve Hemşirelik Ed. M Yenigün, M. Altuntaş, Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul,2001,s969-996.
- [24] Gülçelik, N.,E., Gürlek, A. ve Umsan, A., 2007. Devamlı subkütan insülin infüzyon tedavisi. Hacettepe Tıp Dergisi. 38 (3), 121-126.
- [25] Bode,R.W,M.A. Novak, L.A. Abele. 1996 Quality assurance work plan for biological stream monitoring in New York State. NYS Department of Environmental protection; Division of Water; bureau of Monitoring and Assessment; Stream Biomonitoring Unit; Albany, NY.
- [26] Jeha GS ,Diabetes Technol Ther. 2005 Dec;7(6):876-84.
- [27] LenhardM., Bohnert, A., Jürgens, G., and Laux, T. 2001. Termination of stem cell maintenance in Arabidopsis floral meristems by interactions between WUSCHEL and AGAMOUS. Cell 105: 805–814
- [28] Mougiakau, S.G., Prountzou, K. and Nikita, K.S. 2005. A real time simulation model of glucose-insulin metabolism for type 1 diabetes patients. Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference Shanghai China, September 1-4. 298-301
- [29] Mougiakau, S.G., Prountzou, A., Iliopoulou, D., Nikita, K.S., Vazeou, A. and Batsocas, C.S. 2006. Neural Network based glucose-insulin metabolism models for children with type 1 diabetes. 28th IEEE Annual International Conference, New York City, USA Aug 30-Sept 3. 3545-3548.
- [30] Zarkogianni, K., Mougiakaku, S.G., Prountzau, A., Vazeou, A., Bartsocas, C.S. and Nikita K. 2007. An insulin infusion advisory system for type 1 diabetes patients based on non-linear model predictive control methods. 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Cité Internationale, Lyon France, August 23-26. 5971-5974
- [31] Bergman, R.N., Phillips, L.S. and Cobelli C. 1981. Physiologic evaluation factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. J. Clin. Invest. 68(6), 1456–1467.
- [32] Daniel R. Kerner, PhD. Civilized Software, www.civilized.com
- [33] Michael E. Fisher. A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. IEEE Transactions on biomedical engineering, 38(1):57–61,January 1991.
- [34] Sandra M. Lynch and B. Wayne Bequette. Model predictive control of blood glucose in type 1 diabetics using subcutaneous glucose measurements. Proceeding of the American Control Conference, Anchorage., pages 4039–4043, May 2002.
- [35] S.B Jorgensen K.J Astrøm, B.Wittenmark. Chapter 5 pid controller. Chemical process control, notes published at department of chemical engineering, technical university of Denmark., 1994

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyadı: Edip ÇETKİN

Doğum Yeri ve Tarihi: Bingöl- 30.12.1987

Adres: Batman Üniversitesi Mühendislik Mimarlık
Fakültesi Makine Mühendisliği Bölümü

E-Posta: edip_cetkin@hotmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi Mühendislik Fakültesi
Makine Mühendisliği Bölümü (2010)

Mesleki Deneyim ve Ödüller: Araştırma Görevlisi
Batman Üniversitesi 2011- Devam