



Hipoglisemi Sendromunun Fotopletismografi ve Elektriksel Deri İletkenliği Sinyalleri Üzerindeki Etkisi The Effect of Hypoglycemia Syndrome on Photopletismography and Galvanic Skin Response

Şükri Okkesim¹, Gamze Çelik¹, Mahmut Muzaffer İlhan², Ertuğrul Taşan²,
Özcan Karaman²

¹ Fatih Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul
sukruokkesim@fatih.edu.tr, gamze314@gmail.com

² Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
muzoilhan@yahoo.com, etasan@hotmail.com, ozcankaraman@hotmail.com

Özetçe

Hipoglisemi diyabet tedavisinin en önemli komplikasyonlarından biridir. Diyabet insidans oranı tüm dünyada hızla yükselmektedir ve bu durumun sonucunda tetiklenen Hipoglisemi insidans oranı da dolayısıyla giderek artmaktadır. Nörolojik hasarlar, travmalar, kardiyovasküler olaylar hatta ölümler hipogliseminin kısa veya uzun süreli komplikasyonlarıdır. Gece uykuda gerçekleşen ve literatürde “Dead in Bed Syndrome” olarak adlandırılan hipoglisemik ataklar ölümlerle sonuçlanabilir.

Bu çalışmanın amacı Hipoglisemi sendromunun ve “Dead in Bed” sendromunun önceden tespit edilebilmesine yönelik sistemler geliştirilmesi amacıyla bu sendromunun fotopletismografi ve deri iletkenliği sinyalleri ile değerlendirilmesidir. Bu amaçla Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde (İstanbul, Türkiye) İnsülin İndüklü Hipoglisemi (IIH) testi olacak 5 hastadan deri iletkenliği ve fotopletismografi sinyalleri alınmıştır. Elde edilen ilk sonuçlar fizyolojik değişkenlerdeki değişikliklerin birbiri ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Elde edilen öznel özellikler hipogliseminin önceden tespit edilebilmesinde kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Fotopletismografi Sinyali, Deri İletkenliği Seviyesi, Dead in Bed sendromu, İnsülin İndüklü Hipoglisemi testi(IIH)

Abstract

Hypoglycemia is an important complication of glucose-lowering therapy in patients with diabetes mellitus. The incidence rate of diabetes is increased rapidly worldwide. Therefore, incidence rate of hypoglycemia is increased. Short or long term complications of hypoglycemia can cause to

neurological damage, trauma, cardiovascular events or even death. Nocturnal hypoglycemia; which is also called “Dead in Bed Syndrome” in literature caused to death within hypoglycemic attack.

The purpose of this study is to evaluate the Photopletismography and Galvanic Skin Response signals associated with Hypoglycemia in order to develop systems for able to detect the occurrence of Hypoglycemia. To this end, Pulse Plethysmography and Galvanic Skin Response signals of 5 patients who required testing with Insulin-Induced Hypoglycemia in Clinics of Endocrinology and Metabolism Diseases of Bezmialem Vakıf University(Istanbul, Turkey), are obtained. Our preliminary results indicate that the changes in the physiological variables are compatible with each other. The obtained features can be used in early detection of hypoglycemia.

1. Giriş

Hipoglisemi plazmadaki glikoz seviyesinin anormal derecede, ani bir şekilde azalması ile ilişkili bir sendromdur [1, 2]. Düşük kan şekeri olarak bilinen Hipoglisemi, özellikle insülin enjekte etmek zorunda olan diyabetlilerde daha sık görülmektedir. Bilinç kaybı, koma, istemsizce kasılmalar, nöbetler ve ölüm olası sonuçları arasındadır [3].

Dead in Bed sendromu, Tip 1 Diyabetli genç kişilerin hipoglisemi neticesinde kalpte gerçekleşen anormal elektriksel aktivite sonucunda ani ölümlerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu sendrom hipoglisemi boyunca gerçekleşen kardiyak ritim bozukluğu ve Elektrokardiyografide (EKG) QT aralığının uzaması ile ortaya çıkmaktadır [4, 5]. Bu nedenle hipogliseminin önceden tespit edilebilmesi hayati öneme sahiptir.



Biyomedikal Ölçüm

3. Gün 27 Eylül 2014 Cumartesi (09.45-10.45)

Plazmada ki glikoz seviyesinin düşmesine karşı vücutta, Sempatik ve Parasempatik sinir sistemlerinin kontrolünde bazı değişiklikler meydana gelir. Bütün bu değişiklikler kalp atım hızı düzensizliğine ve EKG de QT dağılımı ve QT uzamasını içeren kardiyak repolarizasyonun değişmesine neden olur [6]. Bu nedenle literatürde EKG sinyalinin elde edilen Kalp Atım Hızı Değişkenliği (KAHD) sinyalinin analizi ve QT dağılımının hesaplanması ile hipoglisemi sendromunun önceden tespit edilebilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır [7].

Hipoglisemiye karşı düzenleyici olarak salgılanan hormonlar sadece EKG ve KAHD sinyallerinin özneliklerinin değişmesine neden olmaz. Aynı zamanda bu hormonların seviyesini gerektiği zaman arttıran sempatik sinir sisteminin kontrol ettiği kan damarları çeperlerinin genişliği, ter bezlerinin aktivasyon sıklığı, solunum sıklığı gibi fizyolojik değişikliklerin görülmesine de neden olmaktadır [4].

Damarların çeper genişliğini kontrol eden vazomotor aktivite sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Foto-pletismografi (PPG) sinyalinin genliğindeki azalış sempatik sinir sisteminin uyarımında artma olduğu ve bu sayede damar çeperlerinin daralarak parmak uçlarına daha az kan akışı sağlandığı bilgisini vermektedir [8].

Aynı zamanda PPG sinyallerinden de KAHD sinyallerinin bir türevi olan Pulse Rate Variability (PRV) sinyali olarak adlandırılan ve KAHD ile benzer şekilde frekansı kalp atım sıklığı ile değişen PRV sinyali elde edilebilmektedir. PPG sinyalinin tepe noktaları her kalp atımı ile arteriyel dokularda değişen kan hacim değişiminden ortaya çıkmaktadır ve kalp atım değişiminin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu tepe noktaları arasındaki zaman aralıklarının değişiminden pulse rate variability sinyali hesaplanabilmektedir [9]. Bu nedenle Hipoglisemi sendromunun PPG sinyalinden elde edilecek olan PRV sinyalinde oluşturacağı değişiklikler analiz edilerek sendromun önceden tespit edilebilmesinde kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.

Ter bezlerinin aktivasyon sıklığı da sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Ter bezlerinin aktif olması deri iletkenliğini artıracaktır. Galvanik deri iletkenliği cevabı olarak da tanımlanan deri iletkenliğindeki değişikliklere göre genliği değişen sinyalin analizi ile de sempatik sinir sisteminde görülen farklılıkların ter bezlerindeki etkisi değerlendirilebilir. Bu nedenle Hipoglisemi sendromunun deri iletkenliği sinyalinde oluşturacağı değişiklikler analiz edilerek sendromun önceden tespit edilebilmesinde deri iletkenliğinin kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.

Tıp literatüründe İnsülin İndüklü Hipoglisemi (IIH) testi bir fizyolojik stres testidir. Cushing Sendromu, Adrenal yetmezlik, büyüme hormonu eksikliğini teşhis etmek için, vücut hipoglisemiye sokularak bir fizyolojik stres oluşturulur ve bu strese vücudun vereceği tepki değerlendirilir [10]. Bu teste kişiye insülin verilerek hipoglisemi oluşturulur bu nedenle IIH testinin yapılması gerekli görülen hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Sinyallerin Kayıt Edilmesi

Deri iletkenliği seviyesi ve Fotopletismografi sinyalleri ortalama yaşları 49,2 olan ve Bezmialem Vakıf üniversitesinde IIH testi olacak olan 5 (3K, 2E) hastadan kayıt edilmiştir. Araştırma için etik kurul izin belgesi ve hastalardan gönüllü katılım onamı temin edilmiştir (71306642/050-01-04/219.).

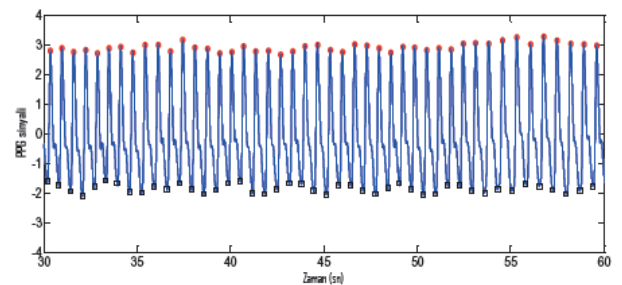
Fotopletismografi sinyal kaydı için BIOPAC sisteme ait PPG 100C kuvvetlendiricisi ve TSD200 dönüştürücüsü kullanılmıştır. TSD200'e ait olan verici ve alıcı 860nm +/- 60nm dalga boyunda çalışmaktadır. TSD200 sağ işaret parmağına bağlanmıştır.

Fotopletismografi sinyali ile benzer şekilde deri iletkenliği seviyesini ölçmek için sabit 0,5V kullanan GSR100C kuvvetlendiricisi ve TSD203 dönüştürücüsü kullanılmıştır. 6mm çapı olan ve içleri jel ile doldurulan dönüştürücüler sol el işaret ve orta parmaklara takılmıştır.

Kayıtlar hastalardan kendi yataklarında test başlamadan 30 dakika önce, test esnasında test ile eşzamanlı olarak ve test sonrası olmak üzere üç farklı durumda alınmıştır. IIH testinde hastalara vücut ağırlıklarının 0.15 katı kadar insülin enjekte edilmiştir. İnsülin enjekte edilmesi ile test başlatılmıştır ve sonrasında hastaların her 10 dakikada bir kan şekeri ölçülmüştür. Kan şekeri 40 mg/dl 'e ulaştığında test sonlandırılmıştır.

2.2. Sinyallerin Analizi

Fotopletismografi sinyalinin tepe noktaları MATLAB programı ile yazılan yerel maksimum ve minimum noktaları bulan algoritma ile tespit edilmiştir. (Şekil 1).



Şekil 1: Yerel maksimum ve minimumları bulunmuş örnek bir fotopletismografi sinyali.

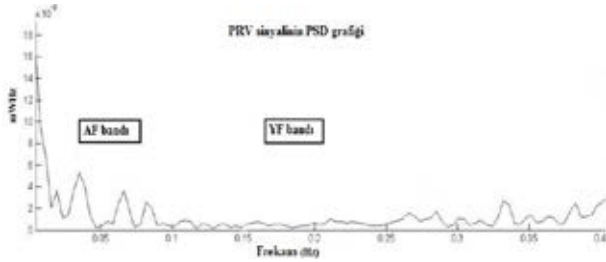
Ardı ardına gelen tepe noktalarının (PP) olduğu zaman değerleri arasındaki farklar hesaplanarak kalp atım sıklığı bilgisini ölçen bir seri elde edilmiştir. Bu zaman serilerinden uzunluğu 0.33 saniyeden az olanları ve 1,5 saniyeden fazla olanları hatalı kalp atım sıklığı olduğundan silinmiştir [9].

PP aralık serilerini analiz etmek için zaman ve frekans domenli teknikler kullanılmaktadır. Elde edilebilen bütün tepe noktaları ile oluşturulan PP aralık serileri aynı paralellikte örneklenmemiştir. Bu nedenle frekans domenli analiz yapılacağından, düzgün dağılımlı bir PP aralık serisi elde etmek için interpolasyon işlemi uygulanmıştır. İnterpolasyon işleminden sonra elde edilen sinyalin Güç Spektral Yoğunluk (GSY) grafiği elde edilerek spektral

Biyomedikal Ölçüm

3. Gün 27 Eylül 2014 Cumartesi (09.45-10.45)

analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda kübik interpolasyon 4Hz frekans değerinde uygulanmış olup, her bir sinyalin güç spektral yoğunlukları Welch metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Welch uygulanırken 256'lık Hamming penceresi kullanılmış ve her bir hesaplama için 128 örnekleme kaydırılarak yapılmıştır. Bu sayede 0,0156 Hz değerinde frekans çözünürlüğü elde edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: IIH testi öncesi kaydedilen sinyale ait Welch GSY eğrisi.

Her bir hasta için PRV sinyallerinin GSY grafikleri elde edilerek 0.04 - 0.15Hz frekans değerleri arası Alçak bant güç bileşeni (AF), 0.15 – 0.4 Hz frekans değerleri arası Yüksek bant güç bileşeni (YF) olarak hesaplanmıştır. Sempatovagal denge AF/ YF oranı ile hesaplanmıştır.

Deri iletkenliği seviyesinin ortalaması ise hipogliseminin oluşturacağı fizyolojik değişimleri analiz etmek için kullanılacak bir diğer öznitelik olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda 10 dakikada bir ölçülen kan şekeri ile deri iletkenliğindeki değişimi daha net görebilmek için, bu sinyal 10 dakikalık segmentlere ayrılmıştır ve ortalama genlik değerleri hesaplanmıştır.

3. Sonuçlar ve Tartışma

Bu çalışmada, hipogliseminin önceden tespit edilebilmesine yönelik çalışmalara katkı sağlamak amacıyla, IIH testi yapılması gerekli görülen hastalardan Fotopletismografi ve Deri iletkenliği sinyali alınmış ve bu iki sinyalde de sempatik sinir sisteminin uyarılması ile oluşan değişimler gösterilmiştir.

Test öncesinde, test esnasında ve sonrasında olmak üzere üç ölçüm zamanında kalp atım hızı değişkenliği sempatovagal dengenin belirlenmesi için MATLAB'de analiz edilmiştir.

Tablo 2: Hastaların kalp hızı değişkenliği parametreleri

| Aşama | AF/HF | ORTPP (sn) | STD PP (sn) | RMSPP (sn) |
|--------|-------|------------|-------------|------------|
| Önce | 2.40 | 0.66 | 0.07 | 0.66 |
| Esnası | 5.09 | 1.17 | 2.7 | 3.14 |
| Sonra | 5.22 | 2.61 | 5.9 | 6.6 |

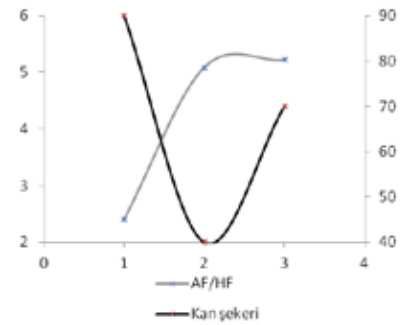
Hastalardan üç farklı aşamada kan şekeri ortalama 40 mg/dl' ye düşene kadar kayıt edilen fotopletismografi sinyallerine ait Welch GSY aracılığı ile hesaplanan AF/HF oranı ve ardi ardına gelen PP aralıkları arasında geçen sürelerin

ortalamaları, standart sapmaları ve RMS değerleri Tablo 1'de verilmektedir.

Test esnasında yani hipoglisemi yaşanırken ve test sonrasında AF/HF oranı daha yüksek bulunmuştur. PRV sinyalin düşük frekanslı bileşeni sempatik, yüksek frekanslı bileşeni parasempatik sinir sisteminin aktivasyonunu yansıtmaktadır [9]. Bu nedenle elde edilen sonuçlar beklenen bir durumdur, çünkü hipoglisemi ile artan sempatik aktivasyon PRV sinyalinin düşük frekanslı bileşenine yansımaktadır. Zaman domeninde hesaplanan ortalama PP aralık değerleri, standart sapması ve RMS değerleri yine test esnasında yani hipoglisemi yaşanırken ve test sonrasında artmıştır.

Test sonrasında yani hipoglisemi sonrasında AF/HF oranı artmaya devam etmiştir, bu da hipoglisemi ile oluşan fizyolojik stres etkisinin vücutta hala devam ettiğini göstermektedir.

Aynı zamanda düşen kan şekeri değerleri ile AF/HF oranları karşılaştırılmıştır. Test boyunca kan şekeri ortalama 40 mg/dl 'e kadar düşmüş ve test sonlandırılmıştır. Daha sonra kan şekerinin normal seviyelere gelmesi için hastaya dekstroz verilmiştir test sonrasında da bu nedenle kan şekeri artmıştır.



Şekil 3: Kan şekeri ve AF/HF oranının karşılaştırılması.

Kan şekeri en düşük değerini aldığı anda AF/HF oranı en yüksek değerini almıştır. Sonuçlardan anlaşılacağı üzere PRV sinyali hipogliseminin önceden tespit edilebilmesinde kullanılabilir bir sinyaldir fakat yine de daha fazla hasta üzerinde denenmelidir. Tablo 3'de test öncesi, esnası ve sonrası alınan sinyaller için deri iletkenliği seviyesinin ortalama değerleri görülmektedir.

Tablo 3: Deri iletkenliği seviyesinin ortalama değerleri.

| Aşama | ORT (uS) | STD |
|--------|----------|-----|
| Önce | 5.7 | 2.5 |
| Esnası | 7.7 | 2.7 |
| Sonra | 8.6 | 2.4 |

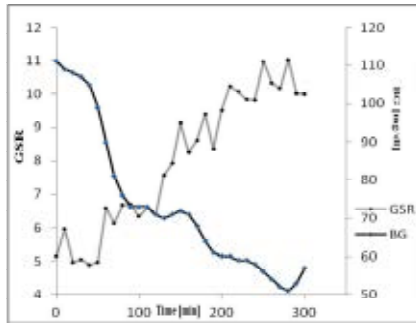
Tablodan da anlaşılacağı üzere hastalarda deri iletkenliği seviyesi test esnası yani hipoglisemi yaşanırken ve test sonrasında en yüksek değerine ulaşmıştır. Bu beklenen bir durumdur çünkü hipoglisemi sempatik sinir sisteminin

Biyomedikal Ölçüm

3. Gün 27 Eylül 2014 Cumartesi (09.45-10.45)

aktivasyonunu artırır ve bu durumda deri iletkenliğinin ortalama genlik değerini artırır. Hipoglisemi sonrasında da vücut fizyolojik bir stres yaşadığı için bunun etkisi hala sürmektedir bu nedenle test sonrasında da bu değerdeki artış devam etmektedir.

Aynı zamanda deri iletkenliği sinyali 10 dakikalık segmentlere bölünmüş ve ortalama genlik değerleri hesaplanarak, 10 dakikada bir ölçümü alınan kan şekeri değerleri ile karşılaştırılması yapılmıştır (Şekil 4).



Şekil 4: Kan şekeri ve deri iletkenliği seviyesinin karşılaştırılması.

Şekilde 4'de kan şekerinin düşmesi ile birlikte deri iletkenliğinin ters orantılı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Kan şekeri değerleri düzgün dağılımlı bir şekilde düşmemiştir fakat deri iletkenliği seviyesinde kan şekerindeki düşüşle orantılı bir artış görülmüştür. Kan şekerinin düşmesine karşın adrenerejik etki ile terleme artar ve bu da deri iletkenliğinin artmasına neden olur.

Çalışmada hipoglisemi sendromunun fotopletizmografi ve deri iletkenliği üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Hipoglisemi sendromunu sempatik sinir sistemini ve sempatoadrenal sistemi etkilemektedir ve bu etkiler de incelenen sinyallerde yansımaktadır. Sonuçlara göre fizyolojik değişkenlerdeki değişiklikler birbiri ile uyum göstermiştir, bu nedenle hipogliseminin önceden tespit edilebilmesinde kullanılabilir. Literatürde yer alan çalışmalarda etik kısıtlamalardan dolayı hasta sayısının hep sınırlı kaldığı görülmektedir. Bu nedenle hipogliseminin önceden tespit edilebilmesine yönelik çalışmalarda daha fazla sayıda hastadan kaydedilecek PPG ve GSR sinyallerinin etkinliğinin araştırılmaya devam edilmesi gerekmektedir.

Teşekkür

Çalışma süresince desteklerini esirgemeyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümü doktorları, hemşireleri ve personeline teşekkür ederiz.

4. Kaynakça

[1] Kalra, S., et al., Hypoglycemia: The neglected complication. Indian J Endocrinol Metab, 2013. 17(5): p. 819-34.

- [2] Cryer PE, D.S., Shamon H, Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care, 2003. 26: p. 1902-1912.
- [3] Christensen, T.F., Changes In Cardiac Repolazitaion During Hypoglycemia In Type 1 Diabetes, in Department of Health Science and Technology, Device Research & Innovation. 2010, Aalborg University.
- [4] Frier, B.M., G. Schernthaner, and S.R. Heller, Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes Care, 2011. 34 Suppl 2: p. S132-7.
- [5] Start, R.D., et al., The 'dead in bed syndrome'- a cause of sudden death in Type 1 diabetes mellitus. Histopathology, 2007. 51(6): p. 843-5.
- [6] TF Christensen, I Lewinsky, LE Kristensen, J Randløv, JU Poulsen, and C.P. E Eldrup, OK Hejlesen, JJ Struijk, QT Interval Prolongation during Rapid Fall in Blood Glucose in Type I Diabetes. Computers in Cardiology 2007. 34: p. 345-348.
- [7] Vlcek, M., et al., Heart rate variability and catecholamines during hypoglycemia and orthostasis. Auton Neurosci, 2008. 143(1-2): p. 53-7.
- [8] Şükrü Okkesim, S.K., Mehmet G Kaya and Musa H Asyali, , Analysis of coronary angiography related psychophysiological responses. BioMedical Engineering OnLine, 2011.
- [9] Parastoo Dehkordi, A.G., Member, IEEE, Walter Karlen, Member, IEEE, David Wensley, and a.G.A.D. J. Mark Ansermino, Fellow, IEEE, Pulse rate variability compared with heart rate variability in children with and without sleep disordered breathing. 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Osaka, Japan, 3 - 7 July, 2013.
- [10] Nye EJ, G.J., Hockings GI, Strakosch CR, Crosbie GV, Walters MM, Torpy DJ, Jackson RV., The insulin hypoglycemia test: hypoglycemic criteria and reproducibility. J Neuroendocrinol, 2001. 13(6): p. 524-30.