

TALLINNA TEHNIKAÜLIKOOL  
Infotehnoloogia teaduskond

Deniss Karai 204051IAHM

**Neeruasendusravi kvaliteedi optilise  
multikomponentsensori tehnoloogia arendus  
ning kliiniline valideerimine**

Magistritöö

Juhendaja: Ivo Fridolin

PhD, professor

Kaasjuhendaja: Joosep Paats

MSc, doktorant-nooremteadur

Tallinn 2022

## **Autorideklaratsioon**

Kinnitan, et olen koostanud antud lõputöö iseseisvalt ning seda ei ole kellegi teise poolt varem kaitsmisele esitatud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on töös viidatud.

Autor: Deniss Karai

23.05.2022

## Lõputöö ülesande püstitus

Käesoleva töö peamiseks eesmärgideks oli neeruasendusravi kvaliteedi optilise multikomponentsensori tehnoloogia arendus ning kliiniline valideerimine.

Lähtuvalt töö peaesmärgist olid alameesmärgideks: (1) välja töötada miniatuurse optilise neeruasendusravi sensori juhtimise ja andmehõive tarkvara; (2) implementeerida reaajas töötava signaalitöötuse algoritm ning (3) viia läbi mõõtmised ja teha andmeanalüüs.

Töö eesmärkide täitmiseks püstitati järgnevad ülesanded:

- täiendada graafilist kasutajaliidest seadme juhtimiseks, andmehõiveks ning signaalide salvestamiseks;
- implementeerida reaajas töötav signaalitöötusalgoritm, mis siluks signaale ning väljastaks kliinilised väärtused;
- hinnata sensoriga patsientide neeruasendusravi kvaliteeti haiglatatingimustes;
- analüüsida saadud tulemusi.

## Annotatsioon

**Märksõnad:** hemodialüüs, krooniline neeruhaigus, ureemilised toksiinid, urea, kusihape ja  $\beta$ 2-mikroglobuliin, ultraviolett kiirgus, fluorestsents, andmehõive, kasutajaliides, signaalide töötlus, katsete läbiviimine haiglas.

### Lühikirjeldus:

Käesoleva magistritöö peamiseks eesmärgideks oli neeruasendusravi kvaliteedi optilise multikomponentsensori tehnoloogia arendus ning kliiniline valideerimine. Töö on autori bakalaureusetöö [1] edasiarendus. Ettevõtte Optofluid Technologies OÜ arendatav neeruasendusravi jälgimiseks mõeldud optiline sensor võimaldab hinnata valguse neelduvuse ja fluorestsentsi põhjal dialüsaadi koostist ning määrata ureemiliste toksiinide urea, kusihape ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini eemaldamist verest. Käesoleva töö raames töötati optilisele sensorile välja kasutajaliides kliinilise personali jaoks, mis kuvab arvutatud kliinilisi parameetreid reaalajas. Realiseeriti ning valideeriti reaalajas töötav signaalide töötamise algoritm. Lisaks loodi kasutajaliidesed inseneridele ning võimalus raviseansi järelvaatamiseks. Töö autor osales kliiniliste uuringute läbiviimises haiglates, mille käigus saadud salvestusi analüüsiti ning salvestatud signaalidel põhinevaid tulemusi võrreldi laboratoorsete tulemustega. Välja töötatud programmid osutusid töökindlateks ning võimaldasid läbi viia 388 uuringut neljas erinevas haiglas. Tulemuste analüüsi käigus selgus, et optiline sensor suudab mõõta ja arvutada urea, kusihape ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini eemaldamist, hinnatud parameetri RR (*Reduction Ratio*) näitel, verest võrreldaval tasemel laboriga. Optilise sensori RR väärtuste süstemaatiline ja juhuslik viga võrreldes laboriga olid Põhja-Eesti Regionaalhaiglas sooritatud dialüüsravi protseduuride lõpus ajahetkel 240 minutit  $-1 \pm 6\%$  ureale (N=60 dialüüsravi protseduuri),  $-5 \pm 9\%$  kusihappele (N=55) ja  $-2 \pm 11\%$   $\beta$ 2-mikroglobuliinile (N=54).

Samuti selgitati välja teatud parendamist vajavad momendid, näiteks sensori mittepiisav termokalibreerimine, mis oleksid järgnevate teadus- ja arendustööde suunaks.

Lõputöö on kirjutatud eesti keeles ning sisaldab teksti 41 leheküljel, 6 peatükki, 29 joonist, 4 tabelit.

**Abstract**

**Technology Development and Clinical Validation of an  
Optical Multi-Component Sensor for Renal Replacement  
Therapy**

The aim of this master thesis was the development and clinical validation of optical multicomponent sensor technology for renal replacement therapy. This work is a further development of the author's bachelor's thesis [1]. An optical sensor has been developed by Optofluid Technologies OÜ for monitoring renal replacement therapy that allows to assess the composition of the dialysate and to evaluate the removal of urea, uric acid and  $\beta$ 2-microglobulin from the blood, based on light absorption and fluorescence. In the framework of this work, a user interface was implemented for clinical staff that displays the calculated clinical parameters in real time. A real-time signal processing algorithm was implemented and validated. Interfaces for engineers and for treatment monitoring were implemented additionally. The author participated in carrying out clinical trials in hospitals, analysis of recordings of sensors from clinical trials, and comparison of results from sensor with laboratory results. The programs that were developed proved to be reliable and allowed 388 studies to be performed in four different hospitals. Analysis of the results showed that the optical sensor can measure and evaluate the removal of urea, uric acid and  $\beta$ 2-microglobulin from the blood at a laboratory-comparable level.

The systematic and random error of the RR values of the optical sensor compared to the laboratory at the end of dialysis procedures performed at the North-Estonian Regional Hospital at 240 minutes was  $-1 \pm 6\%$  for urea (N = 60 dialysis procedures),  $-5 \pm 9\%$  for uric acid (N = 55) and  $-2 \pm 11\%$  for  $\beta$ 2-microglobulin (N = 54).

Certain shortcomings were also identified, such as insufficient thermal calibration of the sensor, which should be addressed in subsequent research and development.

The thesis is in Estonian and contains 41 pages of text, 6 chapters, 29 figures, 4 tables.

## Lühendite ja mõistete sõnastik

DLL ( <i>Dynamically Linked Library</i> )	Dünaamiliselt lingitav teek
HD ( <i>Hemodialysis</i> )	Hemodialüüs
LED ( <i>Light-Emitting Diode</i> )	Valgusdiood
OEM ( <i>Original Equipment Manufacturer</i> )	Algupärane tootja
OS ( <i>Operating system</i> )	Operatsioonisüsteem
PD ( <i>Photo Diode</i> )	Fotodiod
RR ( <i>Reduction Ratio</i> )	Ureemiliste jääkaine eemaldamise määr
TRS ( <i>Total Removed Solute</i> )	Eemaldatud ureemilise jääkaine koguhulk
USB ( <i>Universal Serial Bus</i> )	Universaalne jadasiin
UV ( <i>Ultraviolet</i> )	Ultraviolettkiirgus
VI ( <i>Virtual Instrument</i> )	Virtuaalne Instrument
WHO ( <i>World Health Organization</i> )	Maailma Terviseorganisatsioon

## Sisukord

Autorideklaratsioon .....	2
Lõputöö ülesande püstitus .....	3
Annotatsioon.....	4
Abstract Technology Development and Clinical Validation of an Optical Multi- Component Sensor for Renal Replacement Therapy .....	6
Lühendite ja mõistete sõnastik .....	7
Sisukord.....	8
Jooniste loetelu .....	10
Tabelite loetelu .....	12
1 Sissejuhatus .....	13
2 Kirjanduse ülevaade .....	14
2.1 Neerud ja hemodialüüs .....	14
2.2 Optilise signaali mõõtmise füüsikalised alused.....	18
2.2.1 Optilise kiirguse neeldumine ja fluorestsents heitdialüsaadis .....	19
2.3 Ureemiliste toksiinide: urea, kusihappe, $\beta$ 2-mikroglobuliini ülevaade.....	20
3 Materjalid ja meetodid.....	21
3.1 Optiline dialüüsravi monitooringu sensor .....	21
3.2 Kasutajaliides.....	22
3.2.1 Seadme juhtimine, seadistamine ja andmehõive .....	22
3.2.2 Programmi seisundi talletamine .....	25
3.2.3 Kliiniliste parameetrite kuvamine .....	25
3.2.4 Inseneri vaade .....	26
3.2.5 Signaalide järelvaatamise moodul .....	27
3.2.6 Simulaator.....	28
3.2.7 Salvestuste tulemuste edastamine.....	28
3.3 Signaalitöötlemise algoritm.....	28
3.4 Signaalitöötlemise algoritmi implementeerimine ja testimine .....	31
3.5 Andmete kogumine ja süstematiseerimine .....	32



3.6 Süsteemi katsetamine haiglas .....	33
4 Tulemused .....	37
4.1 Signaalitöötuse algoritmi implementatsiooni valideerimine .....	37
4.2 Optiliste signaalide registreerimine erinevate dialüüsimasinatega.....	39
4.3 Sensori signaalide põhjal arvatud RR tulemused .....	40
4.4 Parameetri RR optilise sensori ja laboratoorsed tulemused .....	43
4.5 Uurea, kusihappe ja $\beta$ 2-mikroglobuliini tulemuste võrdlus .....	43
5 Arutelu.....	51
5.1 Tulemuste salvestamine.....	51
5.2 Tarkvara realisatsioon.....	52
5.3 Algoritmi valideerimine .....	53
5.4 Optiliste signaalide analüüs erinevate dialüüsimasinade puhul .....	53
5.5 Tulemuste analüüs .....	54
6 Kokkuvõte .....	55
Kasutatud kirjandus .....	56
Lisa 1 – Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks .....	59
LISA 2 Veakoodid.....	60
LISA 3 Salvestuse logi .....	61
LISA 4 Kuvatõmmised kasutajaliidesest.....	62
LISA 5 Meta-data faili näidis .....	63
LISA 6 Optiliste signaaliandmete formaat faili salvestamisel .....	64

## Jooniste loetelu

Joonis 1. Neerude ristlõige. ....	14
Joonis 2. Hemodialüüsi reaalajas jälgimise süsteem. ....	16
Joonis 3. Skemaatiline vere, heitdialüsaadi ja UV neelduvuse parameetrite muutumine hemodialüüsi jooksul. ....	17
Joonis 4. Valguse läbimine läbi vedelikuga täidetud küveti. ....	19
Joonis 5. <i>Moore Machine</i> plokkskeem. ....	22
Joonis 6. Programmi plokkskeem. ....	24
Joonis 7. Teegi funktsiooni "get_status" väljakutsumise koodinäidis. ....	24
Joonis 8. Sensori kasutajaliidese ekraanitõmmis koos arvutatud parameetritega ureemilise toksiooni urea näitel. ....	25
Joonis 9. Sensori tarkvara inseneri vaade. ....	27
Joonis 10. Salvestatud signaalide järelvaatamise programm. ....	28
Joonis 11. OÜ Optofluid Technologies signaalitöötamise algoritmi plokkskeem, sisedokument, 2020. ....	30
Joonis 12. Haiglas uuringu läbiviimisel kasutatud seadmete ühendusskeem. ....	34
Joonis 13. Süsteemi ühendus dialüüsravi seadmega. ....	35
Joonis 14. LabVIEW ja MATLAB algoritmi implementatsioonide võrdlus. ....	37
Joonis 15. MATLABi (järeltöötamise) ja LabVIEW (reaalaja) algoritmide erinevus. ....	38
Joonis 16. Summaarne erinevus kahe algoritmi vahel 81 analüüsitud signaali puhul. ..	38
Joonis 17. Lainepikkusel L4 masinal Fresenius 5008 mõõdetud neelduvuse signaali näidis. ....	39
Joonis 18. Lainepikkusel L4 masinal Nipro Surdial X mõõdetud neelduvuse signaali näidis. ....	40
Joonis 19. Fresenius 5008 masina dialüüsravi protseduuril mõõdetud sensori signaali põhjal arvutatud urea RR. ....	41
Joonis 20. Urea RR arvutatud reaalajas töötava programmi abil. ....	41
Joonis 21. Nipro Surdial X masina dialüüsravi protseduuril mõõdetud sensori signaali põhjal arvutatud urea RR ( <i>Reduction Ratio</i> ). ....	42

Joonis 22. Uurea RR ( <i>Reduction Ratio</i> ) tulemuste võrdlus laboratoorsete analüüside ja sensori salvestuse põhjal ühe dialüüsravi protseduuri näitel. ....	43
Joonis 23. Uurea RR ( <i>Reduction Ratio</i> ) tulemuste võrdlus laboratoorsete analüüside ja optilise sensori vahel (dialüüsravi seansside arv N=60).....	44
Joonis 24. Kusihappe RR ( <i>Reduction Ratio</i> ) tulemuste võrdlus laboratoorsete analüüside ja optilise sensori vahel. ....	45
Joonis 25. $\beta$ 2-mikroglobuliini RR ( <i>Reduction Ratio</i> ) tulemuste võrdlus laboratoorsete analüüside ja optilise sensori vahel. ....	46
Joonis 26. Bland-Altman graafik labori ja optilise sensori uurea (A), kusihappe (B) ka $\beta$ 2-mikroglobuliini (C) RR ( <i>Reduction Ratio</i> ) tulemuste võrdlus ajahetkel 60. minutit peale dialüüsravi algust. ....	48
Joonis 27. Bland-Altman graafik labori ja optilise sensori uurea (A), kusihappe (B), $\beta$ 2-mikroglobuliini (C) RR ( <i>Reduction Ratio</i> ) tulemuste võrdlus ajahetkel 240 minutit peale dialüüsravi algust.....	50
Joonis 28. Uurea kontsentratsiooni muutusi kuvav joonis. ....	62
Joonis 29. Inseneri vaate näidis. ....	62

## Tabelite loetelu

Tabel 1. Erinevates haiglates tehtud uuringute arv.....	33
Tabel 2. Patsientide kliinilised andmed.....	33
Tabel 3. Uurea, kusihappe ja $\beta$ 2-mikroglobulin tulemused 60 ja 240 minutil. RR ( <i>Reduction Ratio</i> ).....	43
Tabel 4. Andmete faili formaat. ....	64

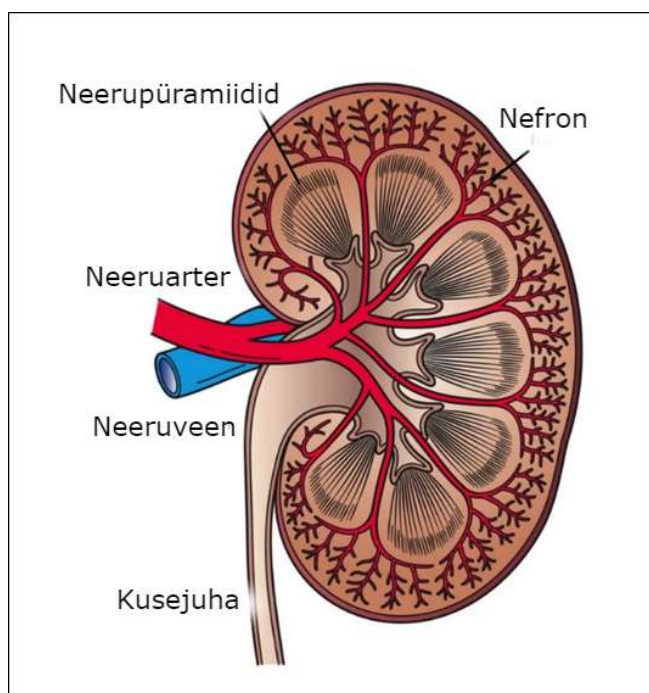
# 1 Sissejuhatus

Neerupuudulikkus on ülemaailmne terviseprobleem, mille tõttu suri 2015. aastal WHO (*World Health Organization*) andmetel ülemaailmselt ligikaudu 1.2 mln inimest. Seejuures oli võrreldes 2005. aastaga 2015. aastaks neerupuudulikkusega patsientide arv suurenenud 32% võrra. [2]. Neerupuudulikkus suurendab kaudselt haigestumist diabeeti, hüpertensiooni ja südame-veresoonkonna haigustesse ja nendega seotud suremust [2]. Mõned avaldatud publikatsioonid [3] seostavad COVID-19 ning neeruprobleemide süvenemist. Neerupuudulikkusega diagnoositud Patsientidel kellel on diagnoositud neerupuudulikkus ja ligipääs dialüüsravile, teostatakse seda ravi 3 kuni 4 korda nädalas. Dialüüsravi protseduur kestab tavaliselt seejuures neli kuni viis tundi. Protseduur on patsiendile füüsiliselt koormav ning piirab oluliselt tema töövõimekust. Dialüüsravi efektiivsuse hindamiseks võetakse lisaks muudele analüüsidele patsiendilt vähemalt korra 3 kuu jooksul vereproove vereanalüüside tegemiseks, mis täiendavalt patsiente koormab. Vereproovide analüüsi tulemused annavad aga piiratud ülevaate dialüüsi käigust. Olukorra parendamiseks on Tallinna Tehnikaülikoolis pikaajaliselt tegeletud optilise tehnoloogia arendamisega, millega hinnata dialüüsi efektiivsust kirjeldavaid traditsioonilisi neeruasendusravi kvaliteedi parameetreid reaajas heitdialüsaadi neelduvussignaali mõõtmiste põhjal [4]. Tehtud teadus-arendustöö käigus on välja arendatud optiline sensor, mille abil on võimalik mõõta heitdialüsaadi fluorestsentsi ja neelduvust erinevatel lainepikkustel. Kasutades mudeleid ja signaalitöötlus algoritme, suudab võimaldab sensor kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt määrata erineva molekulaaluga jääkainete elimineerimist neeruasendusravil [3]. Teadustöö tulemusena leiti, et ureemiliste toksiinide urea, kusihappe ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini eemaldamise tase RR (*Reduction Rate*) kirjeldab üsna täpselt dialüüsi protseduuri efektiivsust [5], [6], [7]. Käesoleva töö raames eesmärgiks oli realiseerida tarkvara miniatuurse optilise neeruasendusravi sensoriga uuringute läbiviimiseks haiglas, mis väljastaks optilise sensoriga mõõdetud signaalide põhjal kliinilisi parameetreid. Töö eesmärgiks oli samuti realiseerida ning valideerida reaajas töötava signaalitöötluse algoritm ja võrrelda sensoriga saadud tulemusi laboratoorsete tulemustega.

## 2 Kirjanduse ülevaade

### 2.1 Neerud ja hemodialüüs

Neerud on elundid, mis reguleerivad kehavedelike koostist. Nad tagavad rakke ümbritseva ekstratsellulaarse vedeliku konstantse koostise ja püsiva ruumala ning garanteerivad sel teel võimalikult optimaalsed tingimused organismi kõikide rakkude talituseks [8]. Neerude mass on ligikaudu 300 g. Iga neer sisaldab ligikaudu 1,2 miljonit nefronit. Nefronid on neeru funktsionaalsed alamüksused, mis kollektiivselt kontsentreerivad uriini.



Joonis 1. Neerude ristlõige [9].

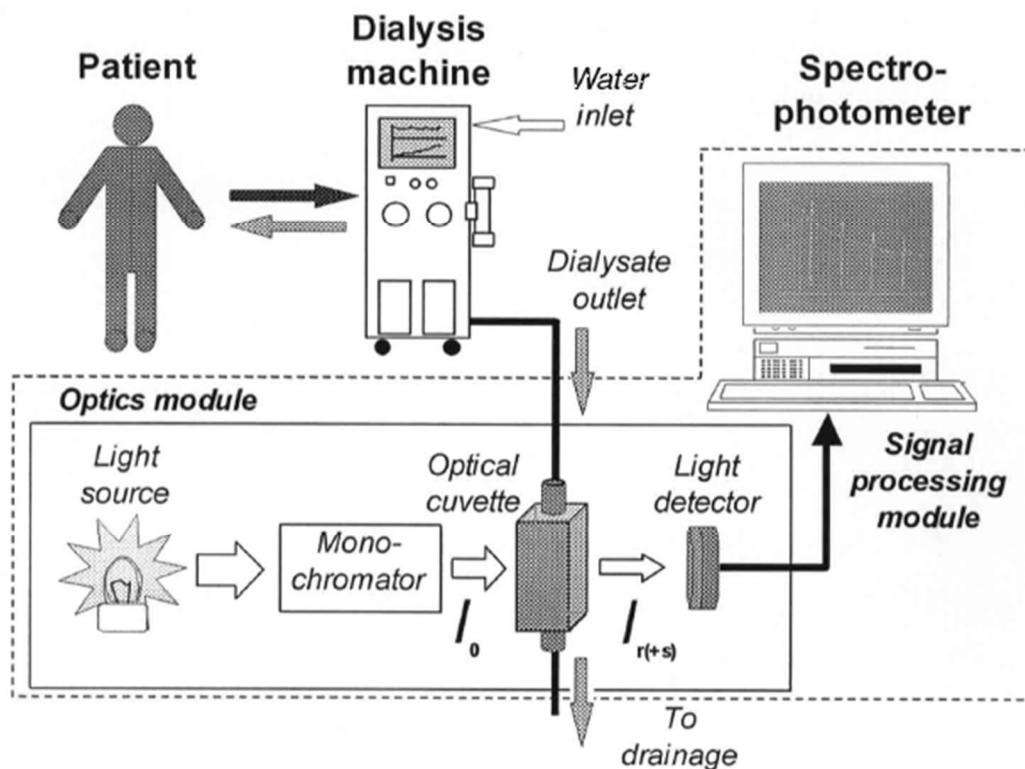
Vere jääkainete ja üleliigse vedeliku eemaldamise eelduseks neerude poolt on glomerulaarfiltraadi ehk esmauriini (GF) tootmine nefronites. Ööpäevas toodavad neerud ca 170 L GF, millest eritatakse 1 kuni 2 L uurini [8]. GF tootmise vähenemisel kriitiline piirini kujuneb patsiendil välja neerupuudulikkus. Neerupuudulikkusega Patsiendil on häiritud vee-, elektrolüütilise- ja muu ainevahetusega seotud mehhanismid. Neerupuudulikkusega patsientidel võib olla äge või krooniline neerupuudulikkus. Äge

neerupuudulikkus on lühiajaline ning seda võivad põhjustada vigastused, nefroisheemia ja nefrotoksiinid. Krooniline neerupuudulikkus areneb aga aastate jooksul, ning on tihti erinevate haiguste tagajärg, nt suhkurtõbi või veresookonna haigused [8].

Neeruasendusraviks kasutatakse meditsiinis kolme erinevat meetodit: neerutrantsplantaatsioon, peritoneaaldialüüs ja hemodialüüs (HD). Neerutrantsplantaatsiooni puhul on peamiseks probleemiks sobiva neerudoonori leidmine [10]. HD on neeruväline verepuhastuse meetod ägeda ja kroonilise neerupuudulikkuse raviks. HD jooksul toimub ureemiliste toksiinide (nt, urea, kusihappe ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini ja kreatiniini) ja üleliigse vedeliku organismist eemaldamine ning elektrolüütilise tasakaalu taastamine. Dialüüsi jooksul juhitakse patsiendi veri mööda ühte vereliini organismist HD aparati, kus toimub vere puhastamine ureemilistest jääkainetest ja vedelikust. Seejärel suunatakse puhastatud veri mööda teist vereliini aparaadist tagasi organismi [11]. Patsientidele teostatakse dialüüsravi protseduuril 3-4 korda nädalas ja ühe protseduuri kestvus on ligikaudu 4-5 tundi.

Tõhusa ravi osutamiseks on vaja hinnata hemodialüüsravi efektiivsust. See võimaldab saada infot, kas veri on piisavalt ureemiliste toksiinidest puhastatud ning kas dialüüsi parameetrid on selleks optimaalsed. HD kvaliteedi hindamiseks on kasutusel kaks lähenemist: (1) klassikaline vereproov või (2) heitdialüsaadi analüüs reaajas. Esimesel juhul võetakse patsiendilt vereproove dialüüsravi protseduuri alguses ning lõpus, mis on patsiendile koormav.

Teiseks lähenemiseks on heitdialüsaadi reaajas toimuv analüüs, mille väljatöötamisega on aktiivselt tegeldud üle kahekümne aasta. Kliinilises keskkonnas optiliselt hemodialüüsravi efektiivsust hindavat originaalset süsteemi tutvustati esmakordselt 2002. aastal [4], mis sisaldas HD seadmele lisatud optilist- ja signaalitöötluse moodulit (vt. Joonis 2). Heitdialüsaadi analüüsiti optiliselt ning mõõtmise toimus mitteinvasiivselt ehk see ei avaldanud mõju hemodialüüsravi protsessile.



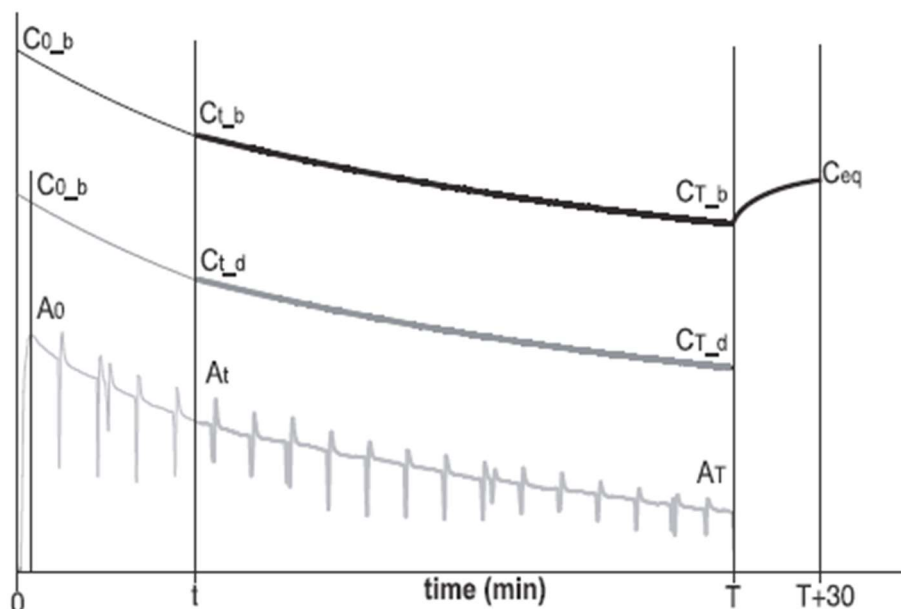
Joonis 2. Hemodialüüsi reaalajas jälgimise süsteem [4].

Mainitud töö väljakutseks osutus optilise meetodiga erinevate jääkainete identifitseerimine ning nende ainete kontsentratsioonide määramine reaalajas. Patsiendilt kogutud biovedelikes, sh heitdialüsaadis, sisalduvate jääkainete identifitseerimiseks kasutatakse erinevaid referentsmeetodeid, nt mass-spektromeetriat, flourestentspektromeetriat, vedelikkromograafiat. Teades heitdialüsaadis leiduvate jääkainete sisaldust, on võimalik välja töötada optiline mõõtmismeetodika ainete kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks. Seejärel on võimalik välja töötada optiline sensor, mis on optimeeritud teatud jääkainete tuvastamiseks.

Teades jääkainete neelduvus/emissiooni spektreid, on võimalik valida kohased valgusallikad ning valgusdetektorid. Käesoleva töö raames kasutati prototüüpi, mis sisaldas valgusallikana ultraviolet (UV)-valgusdiodi (LED) ning vastuvõtjana fotodiodi (PD). Valgusallikate ja -detektorite lainepikkused ning valgusfiltrid olid valitud selliselt, et oleks võimalik hinnata urea, kusihappe ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini, kontsentratsiooni heitdialüsaadis.



Hiljuti TTÜ-s kaitstud doktoritöös näidati, et kusihape ning kreatiniin on olulised HD kvaliteedi markerid, mille sisaldust on spektrofotomeetri abil võimalik reaalselt mõõta [5], [6].



Joonis 3. Skemaatiline vere, heitdialüsaadi ja UV neelduvuse parameetrite muutumine hemodialüüsi jooksul.  $A_0$  – UV neelduvus,  $C_{0\_b}$  (hall) – kusihape kontsentratsioon dialüsaadis,  $C_{0\_b}$  (must) – kusihape kontsentratsioon veres [7].

Jooniselt 3 on näha vastavasisuline näide, kus HD käigus väheneb heitdialüsaadi valguse neelduvus samaaegselt kusihape kontsentratsiooniga heitdialüsaadis (Joonis 3). Jääkainete kontsentratsiooni vähenemisega heitdialüsaadis puhastatakse samaaegselt jääkainetest ka patsiendi veri. Joonisel nähtavad järsud neelduvuse signaali muutused on seotud hemodialüüsimasina omapäraga, mis seisneb seadme automaatses perioodilises kalibreerimises, mille ajaks dialüsaadi ringlemine peatatakse. Samas pumbad, mis pumpavad patsiendi verd, ei peatu ning pumpavad verd konstantse kiirusega edasi. Signaali järsk langus on seotud klappide sulgemisega ning optilisse seadmesse jõuab puhtam dialüsaat. Jooniselt nähtav signaali kiire tõus on seotud sensorit läbivate jääkainete kontsentratsiooni tõusuga, mis filtrist vabanevad pärast dialüsaadipumba sisselülitamist.

Tänapäeval hinnatakse HD kvaliteeti ainevahetuse jääkainel ureal põhineva dialüüsravi hindamise parameetriga  $Kt/V$  [12], mis arvutatakse järgnevalt:

$$\frac{Kt}{V} = -\ln\left(\frac{C_T}{C_0} - 0.008T\right) + \left(4 - 3.5\frac{C_T}{C_0}\right) * \frac{\Delta BW}{BW_{\text{post}}}. \quad (1)$$

kus  $Kt/V$  on ühikuta suurus,  $K$  – ureast puhastatud vereplasma kogus minutis [V/min],  $t$  – HD kestvus [min],  $V$  – urea jaotusruumala,  $C_0$  – urea kontsentratsioon enne dialüüsi [mmol/l],  $C_T$  – urea kontsentratsioon pärast HD protseduuri [mmol/l],  $T$  - HD kestvus [tund],  $\Delta BW$ - kehamassi kaotus HD käigus [kg],  $BW_{\text{post}}$  – kehamass pärast HD protseduuri.

## 2.2 Optilise signaali mõõtmise füüsikalised alused

Optiline mõõtmisüsteem koosneb lihtsustatult kolmest põhiosast: valgusallikast, mõõdetavast objektist (nt bioloogiline vedelik) ning valgusdetektorist. Valgusallikast emiteeritud footonite levikut, mis on suunatud bioloogilisele vedelikule, võib kirjeldada järgnevalt. Vedeliku tasapinnal footonid peegelduvad tasapinnalt või levivad edasi vedelikku [13]. Vedeliku sees: footonid neelduvad, hajuvad või peegelduvad sisemiselt [14]. Vedeliku läbimisel: footonid levivad edasi hajumata [13], levivad edasi madalama intensiivsusega osaliselt neeldudes ja hajudes.

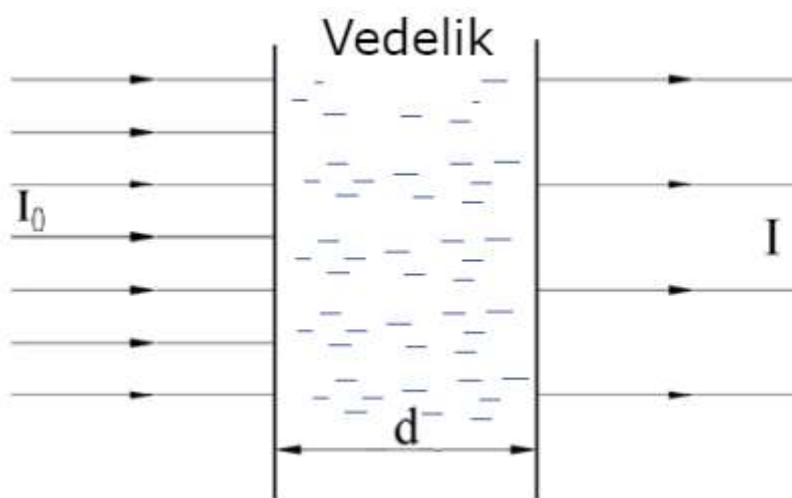
Kui optilise mõõtmisüsteemiga uuritavaks objektis on heitdialüsaat, mis on optilises diapsoonis nähtavale valgusele suhteliselt läbipaistev vedelik, saab footonite levikut heitdialüsaadis kirjeldada footonite neeldumise ja peegeldumise kaudu; samas kui footonite hajumine on vähetähtis [14].

### 2.2.1 Optilise kiirguse neeldumine ja fluorestsents heitdialüsaadis

Vähese fotonite hajuvusega keskkonnas kirjeldab valguse neeldumist proovis Beer-Lamberti seadus, mille järgi valguse intensiivsus väheneb eksponentsiaalselt optilise teepikkusega (proovi paksusega) ja siseneva valguse neeldumine on võrdeline neelduva materjali hulgaga (st aine kontsentratsioon):

$$I = I_0 e^{-\alpha d C} \quad (2)$$

kus  $I_0$  on proovile langeva kiirguse intensiivsus ja  $I$  on proovi läbinud valguse intensiivsus.  $\alpha$  on molaarne neeldumistegur [ $\text{m}^{-1} (\text{mol/L})^{-1}$ ],  $d$  on optilise tee pikkus [m] ja  $C$  on neelduva aine kontsentratsioon [mol/L].



Joonis 4. Valguse läbimine läbi vedelikuga täidetud küveti.

Beer-Lamberti seadust kasutades on võimalik hinnata erinevate ureemiliste jääkainete sisaldust heitdialüsaadis [15], [16].

Teine optiline nähtus, mida kasutatakse heitdialüsaadi uurimiseks on fluorestsents [17]. Heitdialüsaadi fluorestsents on optiline nähtus, mis tekib molekulide UV kiirgusega ergastamisel. Pärast ergastamist kiirgavad heitdialüsaadi molekulid saadud energia pikemal lainepikkusel uuesti välja. Erinevat tüüpi molekulidel on neile iseloomulikud energianivood, mis tulenevad molekuli elektronide energiast. Kõige madalamal energianivool on molekuli elektronid põhiolekus. Pärast UV kiirgusega ergastamist molekuli energianivoo tõuseb, ning molekul saavutab selle tulemusel ebastabiilse oleku.

Aja möödudes annab molekul osa saadud energiast teistele molekulitele ning liigub põhiolekusse tagasi. Selle liikumise käigus kiirgab molekul välja väiksema energiaga footoni (emissioonikiirgus), kui ergastamiseks kulunud foton. Kiiratud footonil on vastavalt väiksem sagedus ning pikem lainepikkus. Emissioonikiirgust on võimalik registreerida nii kvalitatiivselt kui ka kvantitatiivselt.

Heitdialüsaadi fluorestsentsi on võimalik reaalajas mõõta ja selle tulemusena saadakse reaalajas muutuv optiline signaal, mis on seotud heitdialüsaadis sisalduvate fluorestseeruvate ainete ehk fluorofooride elimineerimisega verest heitdialüsaati [17], [18], [19].

### **2.3 Ureemiliste toksiinide: urea, kusihape, $\beta$ 2-mikroglobuliini ülevaade**

Urea on väikese molekulaarmassiga vees lahustuv ureemiline toksiin. See on levinuim dialüüsi kvaliteedi hindamiseks marker. Urea on peamine valkude katabolismi reaktsioonide lõpp-produkt ja esmane orgaaniline aine, mis ilmub veres neerupuudulikkusega patsientidel [20], [21].

Kusihape on puriinide metabolismi lõpp-produkt ja oluline bioloogiline molekul, mis esineb kehavedelikes. Puriinid mängivad eriti tähtsat rolli inimese ainevahetuses: neid on vaja geneetilise informatsiooni edasikandmiseks ja salvestamiseks ja energiaallikana. Hiljutised uuringud näitavad, et kusihape kõrgenenud tase võib mängida olulist rolli hüpertensiooni, kardiovaskulaarsete ja neeruhaiguste süvenemisel [22].

$\beta$ 2-mikroglobuliin on oma kineetilise käitumise tõttu ideaalne marker keskmise suurusega molekulide omaduste uurimiseks.  $\beta$ 2-mikroglobuliini eemaldamine kirjeldab ureast sõltumatult hemodialüüsravi kvaliteeti ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini taset tuleks dialüüsi saavatel patsientidel regulaarselt jälgida [23], [24].

## **3 Materjalid ja meetodid**

### **3.1 Optiline dialüüsravi monitooringu sensor**

Optilisel meetodil põhinev dialüüsravi efektiivsuse hindamise multikomponentsensor (edaspidi „sensor“) valmis ettevõtte Optofluid Technologies OÜ, Tallinna Tehnikaülikooli Tervisetehnoloogiate instituudi ja ArtecDesign koostöö tulemusena. Tallinna Tehnikaülikoolis toimus seadme projekteerimine, testimine ja kasutajaliidese loomine. Mainitud arendustöö teostati osaliselt käesoleva magistritöö raames. Artec Design roll oli elektroonika arendus, sardtarkvara loomine, komponentide tellimine ning väikeseeria tootmine.

Sensor koosneb kvartsklaasist torust, metallist tehtud sisemisest korpusest, valgusdiodest, fototransistoritest, juhtivast elektroonikast ning plastikust välimisest korpusest. Seade on voolikute abil ühendatud dialüüsiaparaadi heitdialüsaadi voolikuga. Sensor mõõdab heitdialüsaadi fluorestsentsi ja neelduvust neljal erineval lainepikkusel (L1, L2, L3, L4). Samuti registreeritakse sensoriga keskkonna temperatuuri. Andmed edastatakse arvutisse, kus neid töödeldakse ja salvestatakse. Elektriline toide, juhtimine ja andmevahetus tagatakse USB juhtme abil.

Sensori valgusdiodide lainepikkused olid valitud põhinedes eelnevale eelnevalt tehtud teadustööle [5].

Sensoril on sisemine mälu kuhu salvestati seadme spetsiifilised parameetrid ning termokalibreerimise andmed.

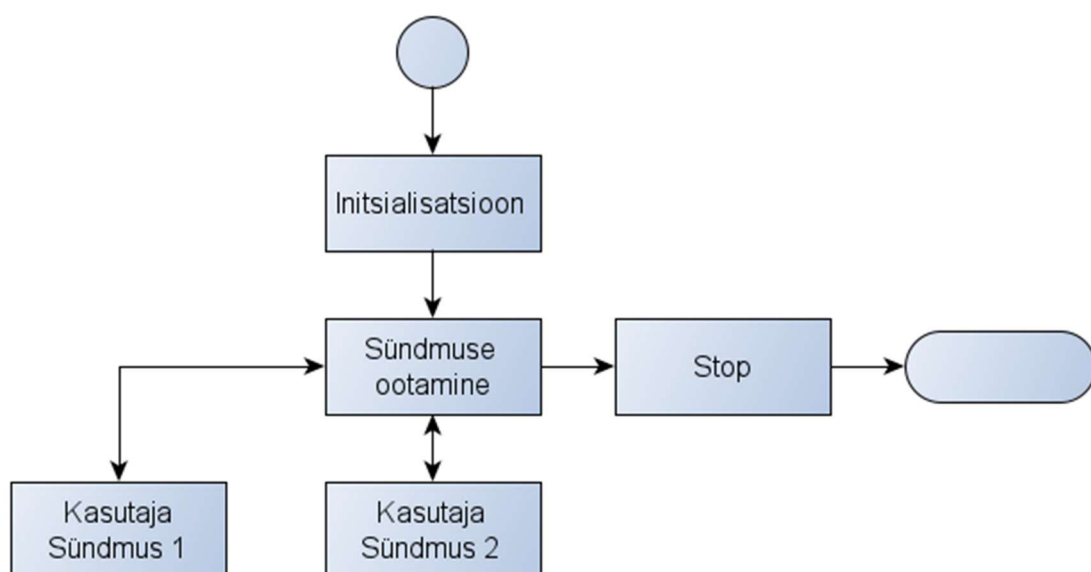
## 3.2 Kasutajaliides

Kasutajaliides töötati välja täies mahus antud töö autori poolt. Töös kasutati firma National Instruments LabVIEW 2020 SP1 tarkvara. Kasutajaliides koosneb järgnevatest alammodulitest:

- juhtmoodul - seadistamine ja andmehõive tehakse firma Artec Design poolt arendatud DLL abil;
- signaalitöötlusmoodul - kliiniliste parameetrite arvutamine toimub autori poolt implementeeritud reaajas töötava algoritmi kaudu;
- toorsignaalide kuvamise moodul - arvutatud kliiniliste parameetrite kuvamine
- signaalide salvestamise moodul - signaalide salvestamiseks kasutati klassikalist ASCII teksti faili;
- programmi seisundi talletamise moodul andmete edasiseks analüüsiks.

### 3.2.1 Seadme juhtimine, seadistamine ja andmehõive

Kasutajaliides implementeeriti kasutades *Moore machine* põhimõtet. Antud lähenemine võimaldas hõlpsasti täiendada tarkvara koodi ja muuta koodi täitmise järjekorda säilitades programmi põhistruktuuri. Sarnane lähenemine oli kasutusel ka autori eelnevas töös [1].



Joonis 5. Moore Machine plokk skeem.

Programmi sisemiseks andmevahetuseks kasutatakse *Queue* puhvermälu meetodid. Meetod on realiseeritud FIFO (*First In First Out*) põhimõttel, milles puhver automaatselt muudab oma suurust vastavalt vajadusele. *Queue* meetod garanteerib andmete säilivuse ning kaitseb üle kirjutamise eest. Signaalide kuvamine graafilises liideses on programmiliselt eraldatud andmehõivest ning signaalide salvestamisest. Juhul, kui tekib minge tõrge signaalide kuvamises, ei mõjuta see andmehõivet.

Allpool toodud joonisel (Joonis 6) on toodud tarkvara plokkskeem. Programmi käivitamisel tehakse erinevad kontrollid (signaalide salvestamiseks kausta olemasolu, vabaruumi maht kõvakettal, optilise sensoriga arvutiga on ühenduse ning veakoodide esinemise kontroll). Järgnevalt käivitatakse LED-ide eelsoojenduse alamoodul. Pärast LED-ide eelsoojendust käivitatakse ooterežiim kestvusega 30 minutit. Kui antud aja jooksul operaator pole andmete salvestamist alustanud, siis programm lõpetab oma töö.

Pärast „Start“ nupu vajutamist algab salvestamine kestvusega kuni 7,5 tundi (tavaliselt ligikaudu 4 tundi). Salvestuse jooksul võendab programm signaale võendamissagedusega  $F_s=1,492$  Hz. Kuna dialüüsiravi protsessid on üsna aeglased, siis võendamissagedus 1 kuni 2 Hz on piisav. Antud võendamissagedus oli etteantud seadme arendaja poolt ning on seotud mikrokontrolleri spetsifikatsiooniga. Signaalid salvestatakse ja töödeldakse reaajas (vt. 3.3) ning visualiseeritakse graafiliselt ja numbrilisel kujul (vt 3.2.3). Pärast salvestuse lõppu kopeeritakse salvestatud andmed ja logid OneDrive kausta. Kuna seadme juhtarvuti on ühendatud arvutivõrku, siis OneDrive kasutamine võimaldab telemeetrilist ligipääsu andmetele ning logidele koheseks diagnostikaks ja personali juhendamiseks probleemide korral.



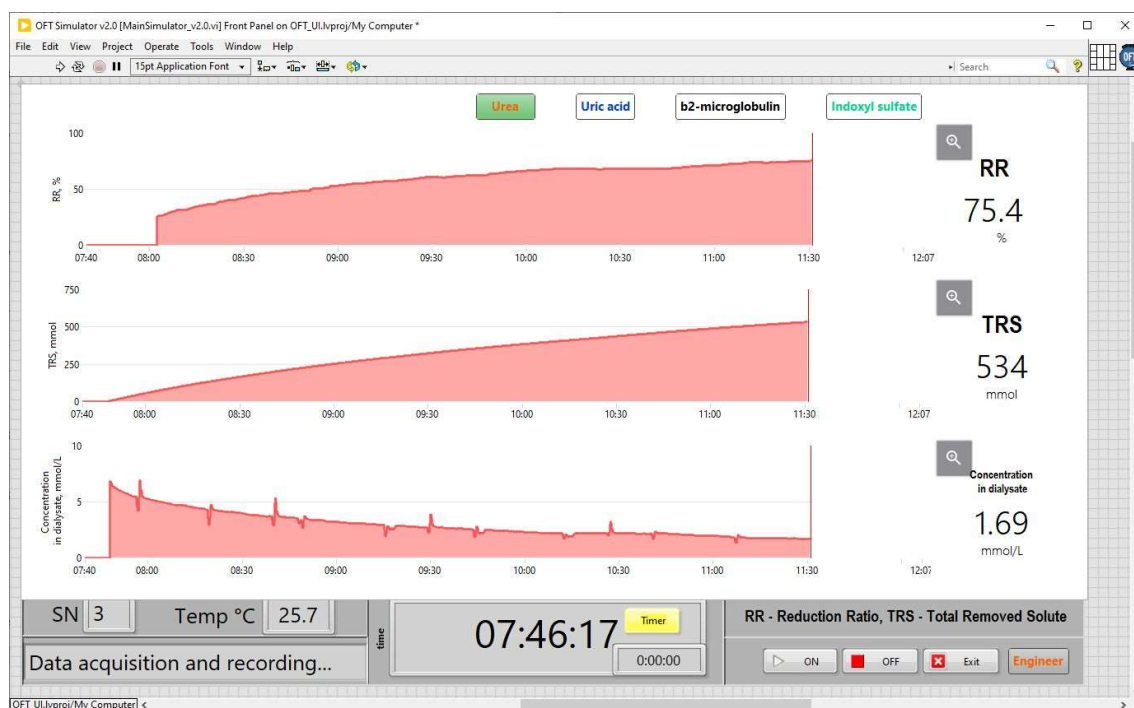


### 3.2.2 Programmi seisundi talletamine

Süsteemi seisundi talletamise alamoodul aitab tagada arendatava süsteemi raudvara ja tarkvara töö läbipaistvuse ja selguse. Neid andmeid analüüsides on võimalik tuvastada vead, mis võivad tekkida kliiniliste salvestamise käigus. Lisades (vt. LISA 3) on toodud ühe tüüpilise salvestuse logi.

### 3.2.3 Kliiniliste parameetrite kuvamine

Järgneval joonisel (vt. Joonis 8) on toodud kliinilise personalile mõeldud kasutajaliidese ekraanitõmmis ureale. Kasutajaliides võimaldab kuvada nelja ureemilise jääkaine: urea (*urea*), kusihappe (*uric acid*),  $\beta$ 2-mikroglobuliini ( *$\beta$ 2-microglobulin*) ja indoksüülsulfaadi (*indoxyl sulfate*) heitdialüsaadist määratud kontsentratsioonide põhjal arvutatud parameetrid. Kasutaja saab valida, millist ureemilist jääkainet soovib ta jälgida ning vajadusel on võimalus kasutada ka joonise suurenduse funktsiooni (vt LISA 4).



Joonis 8. Sensori kasutajaliidese ekraanitõmmis koos arvutatud parameetritega ureemilise toksiooni urea näitel.

Kliinilised parameetrid arvutatakse valemite (valem 2, 3 ja 4) järgi. Kliinilised HD efektiivsust hindavad parameetrid ureemiliste jääkainete eemaldamise määr ehk  $RR$  (*Reduction Ratio*) ja eemaldatud ureemilise jääkaine koguhulk  $TRS$  (*Total Removed Solute*) arvutatakse järgmiste valemite järgi:

$$RR_{\text{urea}} = \frac{(C_0 - C_T)}{C_0} \cdot 100 \quad (3)$$

$$TRS_{\text{urea}}(n) = \frac{Q_d + UF_{\text{rate}}}{1000} \cdot \sum_{i=1}^n C_{\text{urea}}(i) \cdot \frac{\Delta t}{60} \quad (4)$$

kus  $C_0$  – ureemilise jääkaine kontsentratsioon enne dialüüsi (n uureale [mmol/l]),  $C_T$  – ureemilise jääkaine kontsentratsioon pärast HD protseduuri (n uureale [mmol/l]),  $Q_d$  - dialüsaadivoolu kiirus [l/min],  $\Delta t$  - kahe järgneva võendi vaheline ajavahemik [min],  $UF_{\text{rate}}$ - ultrafiltratsiooni määr e kehas oleva vedeliku kaotus HD käigus ultrafiltratsiooniga minuti jooksul [l/min]. Ureemiliste toksiinide kontsentratsioon dialüsaadis (*Concentration in Dialysate*) arvutatakse järgmise valem [25]

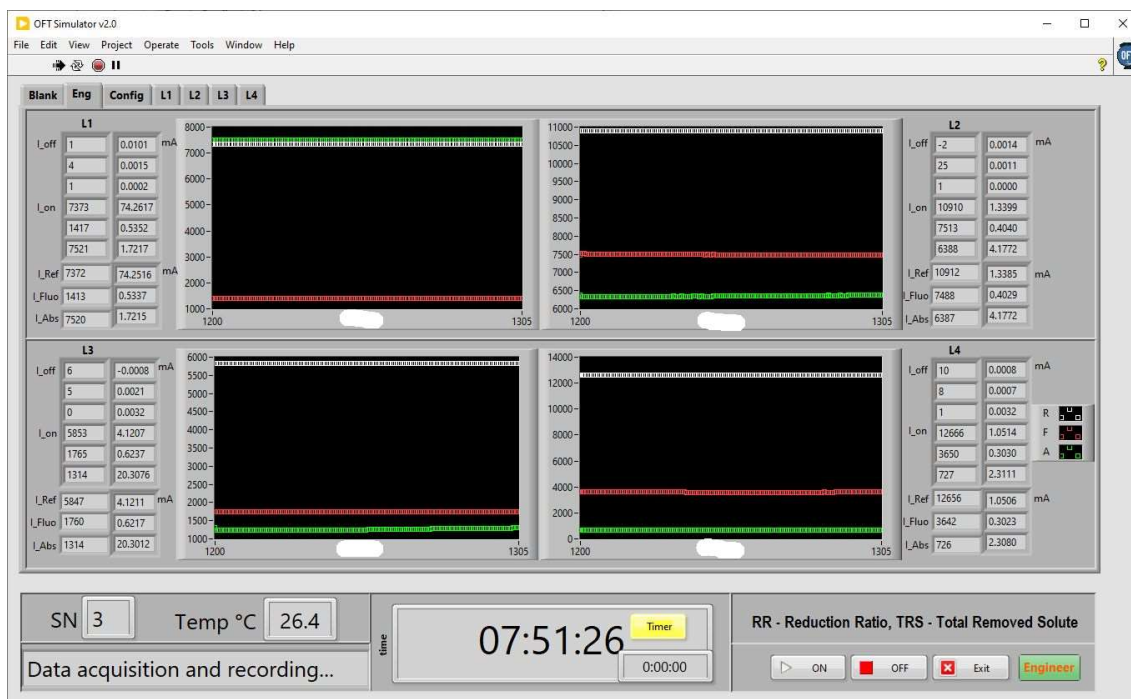
$$Y = \sum_{i=0}^N a_i * A(\lambda_i) + \sum_{i=0}^M b_i * F(\lambda_i) \quad (5)$$

kus a ja b on koefitsiendid,  $A(\lambda)$  on UV-kiirguse neeldumine väärtus teatud lainepikkusel [nm] ja  $F(\lambda)$  on fluorestsentsintensiivsuse väärtus teatud ergastus ja emissiooni lainepikkustel [nm].

Kasutajaliidese poolt kuvatakse samuti kuvatakse seadme number, seadmesisene temperatuur, jooksev aeg, taimer aeg ning seisundi rida. Juhtimisnuppude abil on võimalik alustada ja lõpetada salvestamist, väljuda programmist või valida inseneri vaade (*Engineer*).

### 3.2.4 Inseneri vaade

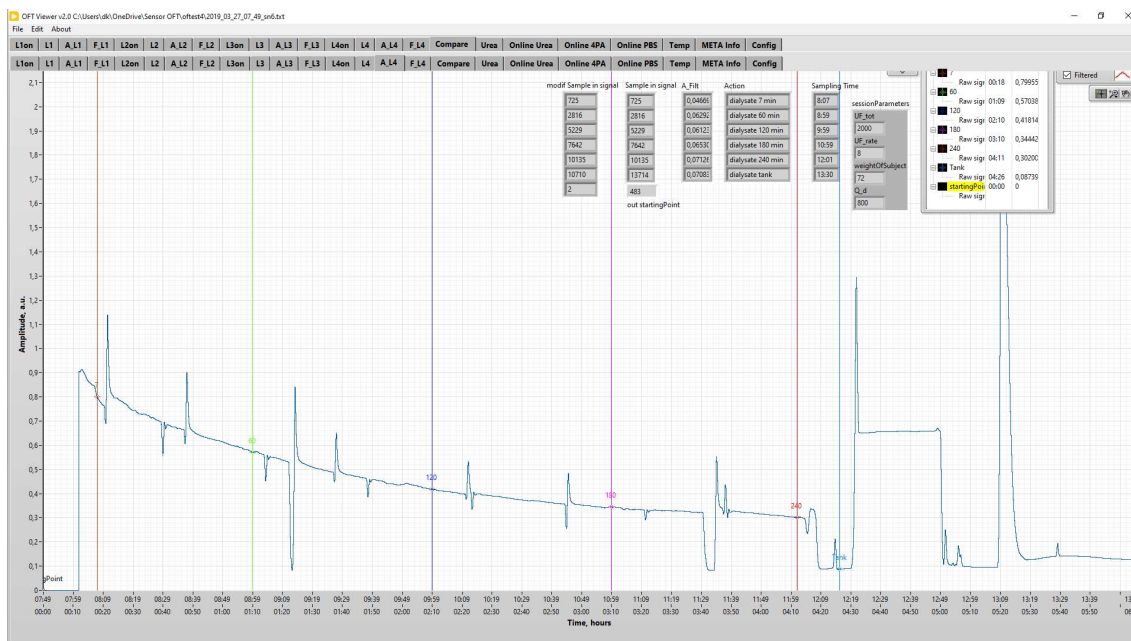
Antud vaade realiseeriti võendatud signaalide visualiseerimiseks arendusinseneridele. Allpool toodud joonisel (vt. Joonis 9) on ekraanitõmmis reaalsest signaalist. Insener saab jälgida pimevoolu ( $I_{\text{off}}$ ) ning mõõtevoolu ( $I_{\text{on}}$ ) võendatud diskreetseid väärtusi. Samuti kuvatakse vool, mis on ümberarvutatud mA-sse. Kuvatakse voolud neljal lainepikkusel (L1, L2, L3, L4) ning iga lainepikkusel referents-, fluorestsents- ja neelduvuse kanalid. LISA-s 4 on toodud tarkvara ekraanitõmmis, kus kuvatakse kogu võendatud signaal.



Joonis 9. Sensori tarkvara inseneri vaade.

### 3.2.5 Signaalide järelvaatamise moodul

Autori poolt kirjutatud programm „OFT\_VIEW“ võimaldab visualiseerida salvestatud signaale ning dialüsaadiproovide võtuaegu. Viimane on oluline, et oleks võimalik kontrollida, kas proov ei olnud võetud dialüüsimasina pumpade kalibreerimise ajal. Proovi võtmine ebasobival ajal võib põhjustada vigu tulemustes. Programmi on integreeritud analüüsi algoritm (3.3), mis võimaldab korruga vaadata toorsignaali ning kliinilist signaali. Proovivõtu aegu laeb programm sisse Microsoft Exceli failist CLAUDIE\_xslx (v1.4.4.6 by ATEsystem, BSD litsents) tarkvara abil. Allpool (vt. Joonis 10) on toodud järelvaatamise programmi ekraanitõmmise näidis.



Joonis 10. Salvestatud signaalide järelvaatamise programm.

### 3.2.6 Simulaator

Kasutajaliidese töö testimiseks väljaspool haiglat ning signaalitötluse algoritmi demonstreerimiseks loodi simulaatori moodul. Moodul loeb sisse eelnevalt salvestatud signaalid ning simuleerib tarkvara käitumist reaalsete signaalidega. Mooduli välimus on identne kasutajaliideselega (vt. Joonis 8).

### 3.2.7 Salvestuste tulemuste edastamine

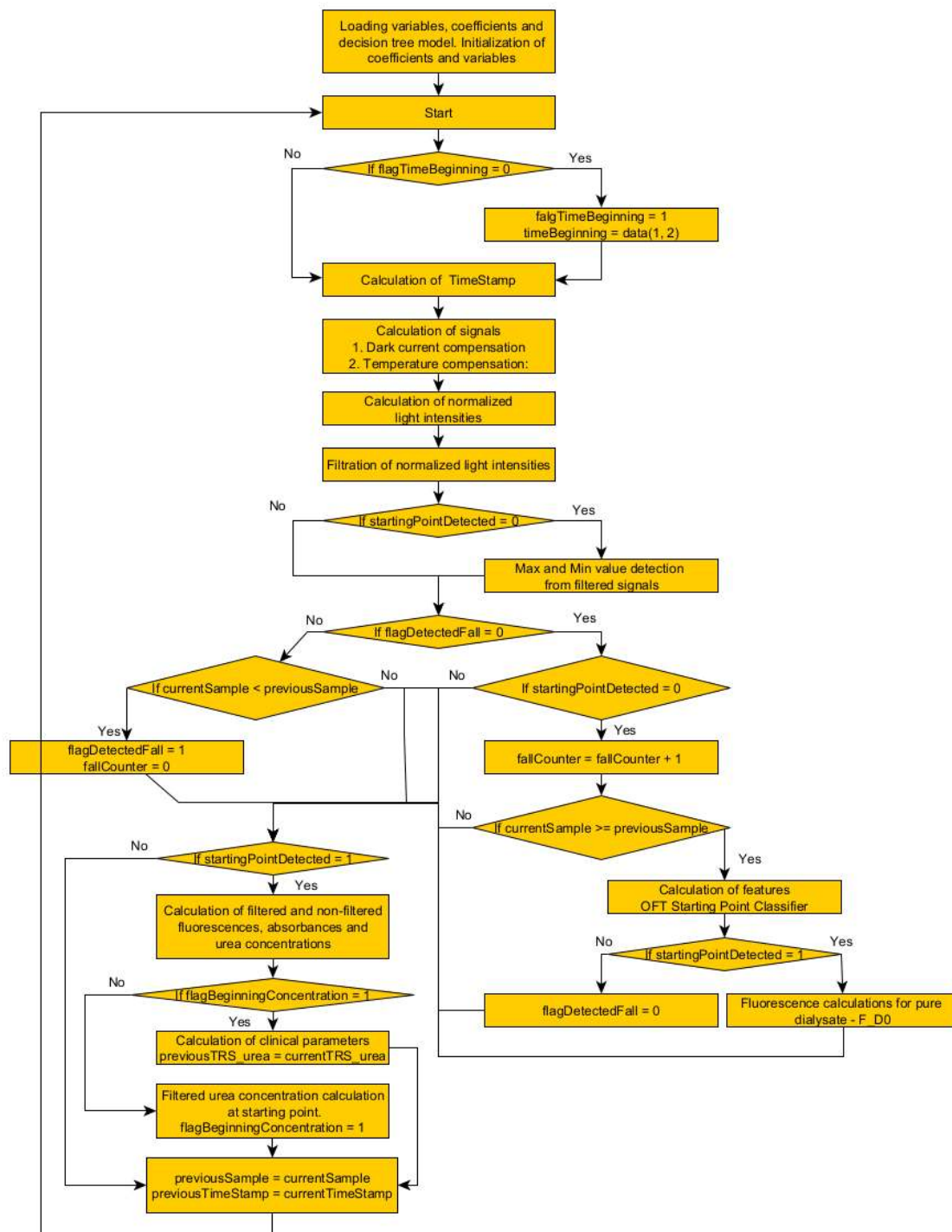
Nagu varem mainitud (vt. 3.2.1), siis signaalide, meta-andmete (seadme põhised parameetrid, mis võivad muutuda ajas (vt. LISA 5)) ja logide salvestamiseks kasutatakse nii lokaalset ketast, kui Microsoft OneDrive kausta. Selle tehnoloogia abil on need kättesaadavad ka teistele kasutajatele.

## 3.3 Signaalitötluse algoritm

Algoritm kasutab kliiniliste tulemuste arvutamiseks Optofluid sensoriga registreeritud signaale. Originaalalgoritm arendati välja Optofluid Technologies OÜ poolt, kasutades firma MathWorks MATLAB tarkvara. Arenduses kasutati otsustuspuu meetodikat ja signaalide filtreerimist.

Allpool on toodud algoritmi põhietapid:

- pimevoolu kompenseerimine;
- temperatuuri kompenseerimine;
- fluorestsentsi ja neelduvuse signaalide normeerimine;
- fluorestsentsi ja neelduvuse signaalide filtreerimine;
- dialüüsi alguspunkti detekteerimine;
- primaarse sisefiltri efekti korrigeerimine;
- ainete kontsentratsiooni arvutamine.



Joonis 11. OÜ Optofluid Technologies signaalitötluse algoritmi plokk skeem, sisedokument, 2020.

### 3.4 Signaalitöötlemise algoritmi implementeerimine ja testimine

Töö käigus modifitseeriti järeltöötlemise algoritm reaajas töötavaks algoritmiks. Algoritm realiseeriti National Instruments LabVIEW 2020 tarkvaras. LabVIEW oli valitud PeMATLAB asemel valiti LabVIEW, kuna prototüübi arenduse etapis on seda oluliselt mugavam kasutada reaajas töötavate süsteemide jaoks. Teisteks olulisteks momentideks oli lihtsam välise DLL-i kasutamine ja taustaprotsesside käivitamine. Samuti ei olnud otsene MATLAB-i koodi integreerimine LabVIEW-sse MATLAB Script mooduli jaoks optimaalseim lähenemine. See oleks nõudnud MATLAB-i litsentsi igasse arvutisse, mis on majanduslikult kulukas. Samuti osutuks probleemiks algoritmi täiendamine. Kasutusele võeti nõndanimetatud *point-by-point* lähenemine. Pärast uue diskreedi saabumist toimus kohene töötlemine ning tulemuse väljastamine. Algoritm oli realiseeritud eraldiseisva moodulina. Moodulit on võimalik kasutada nii reaajas, kui järeltöötlemises. Kuna töö käigus realiseeritud moodulit kasutati edukalt erinevates programmides, siis tõestas see, et moodulaarne lähenemine õigustab end täielikult. Üheks märkimist väärivat momentideks on elementide nummerdamine massiivides. MATLAB-is esimene element omab järjekorranumbrit „1“, aga LabVIEW kasutab klassikalist C-keele lähenemist, kus esimene massiivi element on „0“. Teatud momentides, eriti otsustuspuu mooduli realiseerimises oli see ülioluline.

Osa algoritmi oli võimalik üle kanda kasutades „Formula Node“ LabVIEW alamprogrammi. See võimaldab teha lihtsamaid matemaatilisi arvutusi süntaksiga, mis on väga sarnane C-keelele kuid omab olulisi piiranguid, nt alamfunktsioonide kasutamise võimaluse puudumine. Algoritm kasutab eelnevaid väärtusi ning vajab suuremahulisi mäluühikuid. Nende kasutamiseks VI tuleb käivitada valik *Preallocated clone reentrant execution*. Raviseansi algushetk määrati algoritmiga, mis tuvastas heitdialüsaadi neelduvuse signaali järsu muutuse raviseansi alguses (vt. Joonis 17). Esialgu voolab läbi sensori pöördosmoosiga puhastatud vesi ning pärast raviseansi algust heitdialüsaat, mille jõudmisel sensorini muutub sensoriga mõõdetav neelduvusignaal märkimisväärselt. Stardikoha detekteerimiseks kasutati otsustuspuul põhinevat klassifikaatorit, mille parameetrid olid välja arvutatud MATLAB-is.

Algoritme võrreldi kasutades haiglas tehtud salvestusi. Signaalitöötlemise algoritmi implementatsiooni valideerimisel võrreldi omavahel varasemalt sensori signaali järeltöötlemiseks loodud MATLAB versiooni tarkvara (*post-processing*) väärtusi käesolevas töös realiseeritud reaalsajas mõõdetud sensori signaalidele loodud LabVIEW versiooni tarkvara võendite väärtustega.

Tulemuste võrdlemisel arvutati signaalide diferents võendi kaupa ning absoluutne diferentsi väärtus summeeriti.

$$D = \sum_i^n \sum_j^m |x_j - y_j| \quad (6)$$

$n$  – võrreldavate signaalide arv,  $m$  – võendite arv salvestuses,  $x$  – LabVIEW versiooni võendi väärtus,  $y$  – MATLAB versiooni võendi väärtus.

### 3.5 Andmete kogumine ja süstematiseerimine

Andmed salvestati kõvakettale ning salvestuse lõpus kopeeriti OneDrive kausta. Andmete faili formaat on toodud LISA-s 6. Iga salvestuse kohta tekitati andmefail (.txt) ja metaandmete fail (.met). Failid salvestati kasutades järgmist maski: aaaa\_kk\_pp\_tt\_mm\_seadme number. Näidis: 2018\_02\_14\_07\_49\_sn4.txt

Erinevad seadmed salvestasid failid kaustadesse vastavalt arvutinimele: %USERPROFILE%\OneDrive\Sensor Data\arvutinimi.

Salvestatud signaalid vaadati üle kasutades järelvaatuse programmi (vt. 3.2.5). Uuritud patsiendi andmed (ID, vanus, sugu, kaal, kasv), kliinilised andmed ja laboratoorsete analüüside tulemused sisestati Microsoft Excel tabelisse. Patsientide isiklikud andmed olid kättesaadavad ainult kliinilisele personalile, millega oli tagatud patsientide anonüümsus ning signaale seostamatus konkreetse isikuga.



### 3.6 Süsteemi katsetamine haiglas

Sensorit koos tarkvaraga katsetati laboratoorsetes tingimustes ja haiglates kahes katseseerias. Väikesemahuline uuring toimus Tallinnas SA Põhja Eesti Regionaalhaiglas ning Linköpingis Linköpingi ülikoolihaigla (Rootsi). Mõlemas haiglas tehti 47 neljatunnilist mõõtmist, kokku 94 salvestust. Suuremahulises uuringus osales neli haiglat: Tallinnast SA Põhja Eesti Regionaalhaigla, Linköpingist (Rootsi) Linköpingi ülikoolihaigla, Gent (Belgia) Genti ülikoolihaigla ja Madridist (Hispaania) Fundación Jiménez Díaz ülikoolihaigla. Kokku tehti salvestusi 294 dialüüsravi seansil. Väikse- ja suuremahulise uuringu käigus kokku tehti 388 salvestust. Järgnevas tabelis (vt. Tabel 1) on toodud uuringute arvud erinevates haiglates.

Tabel 1. Erinevates haiglates tehtud uuringute arv.

Väikesemahuline uuring	
Tallinn	47
Linköping	47
<b>Kokku</b>	<b>94</b>
Suuremahuline uuring	
Tallinn	86
Linköping	78
Gent	56
Madrid	74
<b>Kokku</b>	<b>294</b>

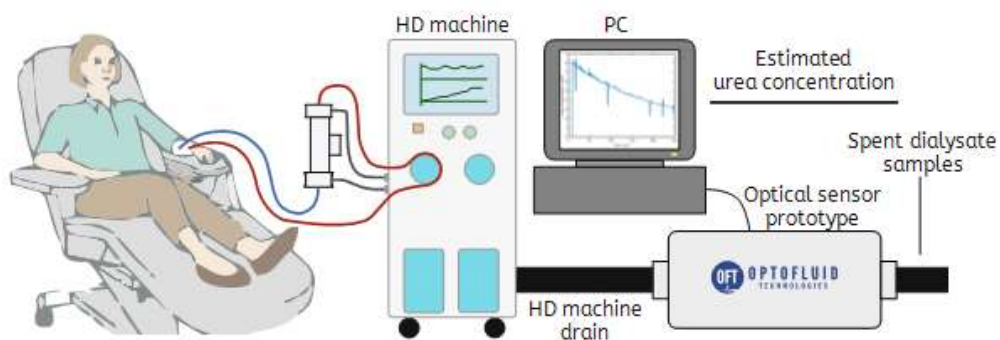
Kliinilised katsed haiglates viidi läbi joonisel (Viide) toodud seadmete ühendusskeemi järgi.

Dialüüsravi efektiivsuse hindamise parameetri RR sensori ja laboratoorsete tulemuste analüüsiks kasutati väiksemahuline ja suuremahuline uuringu käigus Tallinnas SA Põhja Eesti Regionaalhaiglas tehtud salvestusi .

Tabel 2. Patsientide kliinilised andmed.

Patsiendid	Väikesemahuline	Suuremahuline
Dialüüside arv	47	82
Sugu	M (6), N (4)	M (17), N (5)
Vanus, aastat	56 ± 22	55 ± 18
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24,7 ± 4,0	28,1 ± 6,1

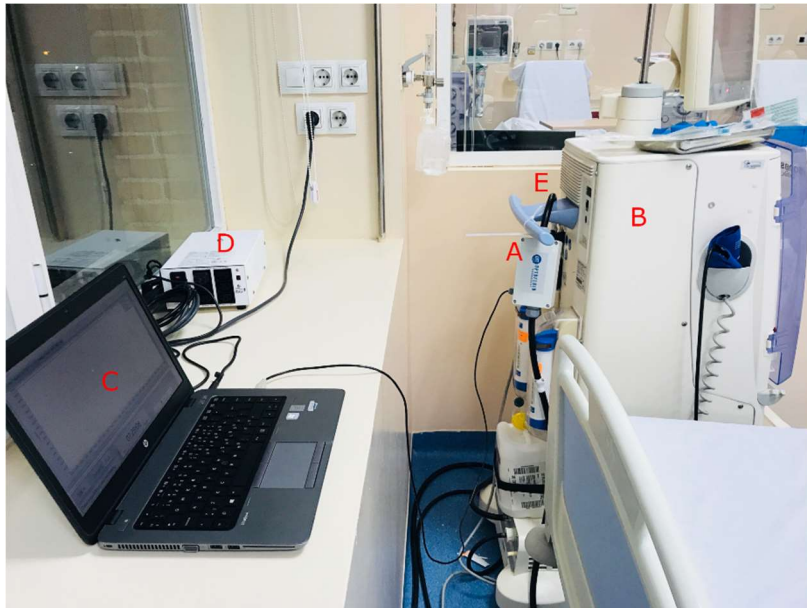
Vere- ja dialüsaadi proovid analüüsiti SYNLAB laboratooriumis, mille käigus määrati urea, kusihappe ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini kontsentratsioonid. Dialüsaadi proovid võeti iga salvestuse puhul ajahetkedel 7, 60, 120, 180, 240 minutit dialüüsiseansi algusest. Vereproovid võeti vastavalt 0, 60 ja 240 minutil. Tavalise dialüüsiprotesduuri käigus võetakse vereproov alguses ning lõpus. RR arvutamiseks kasutati valemit 2.



Joonis 12. Haiglas uuringu läbiviimisel kasutatud seadmete ühendusskeem [26].

Patsient oli ühendatud dialüüsimasina vereliinidega (Joonis 12), mille heitdialüsaadi väljundisse ühendati optiline sensor. Signaalid koguti ja kuvati sensori külge ühendatud arvutiga.

Allpool toodud joonisel (vt. Joonis 13) on näidatud süsteemi seadistus haiglas.



Joonis 13. Süsteemi ühendus dialüüsravi seadmega.

Sensor (A) on ühendatud dialüüsimasina (B) heitdialüsaadi voolikuga (E). Sensor ja arvuti (C) on ühendatud USB-juhtmega. Arvuti on ühendatud elektrivõrguga läbi eraldustrafo (D), et tagada elektriline ohutus.

Patsiendi andmeid programmi ei sisestatud ning salvestused jäid täielikult anonüümseteks. Tarkvara uuendus, arvutite kaughaldus toimus firma TeamViewer GmbH tarkvara abil.

Seadme/tarkvara kasutamise lihtsustamiseks seadistati arvutid automaatse sisselogimisega koos peakasutaja õigustega ning aktiveeritud automaatse *Windows Update*-iga. Arvutid olid ühendatud väljaspool kontrolli olevatesse võrkudesse erinevate liideste abil (LAN, Wi-Fi, GSM). Vaatama ülaltoodud riskidele näitas programm väga kõrget stabiilsust. Mitte ühegi mõõtmise puhul ei tekkinud juhust, et programm oleks töö katkestanud või tulemused oleksid kaduma läinud. Tarkvara töötas edukalt erinevate Microsoft Windows 10 versioonidega (alates 16299 kuni 19043). Katsed erinevates haiglates näitasid, et loodud tarkvara saab suurepäraselt sellele püstitatud tööülesannetega hakkama.

Sensoriga hinnatud kliiniliste tulemuste täpsuse võrdlemiseks laboritulemustega kasutati Bland-Altmani analüüsi, hinnates sensori ja laboritulemuste residuaalide süstemaatilist (*BIAS*) ja juhuslikku viga (*SE*). Töös toodud joonistel Joonis 26, Joonis 27 on Bland-Altmani joonist kasutatud kahe meetodi võrdluseks (labor ja reaalselt töötav optiline sensor). Vea piirid on näidatud erinevate joontega. Joonistel on kasutatud parameetrit *BIAS*, mis on leitud järgnevalt:

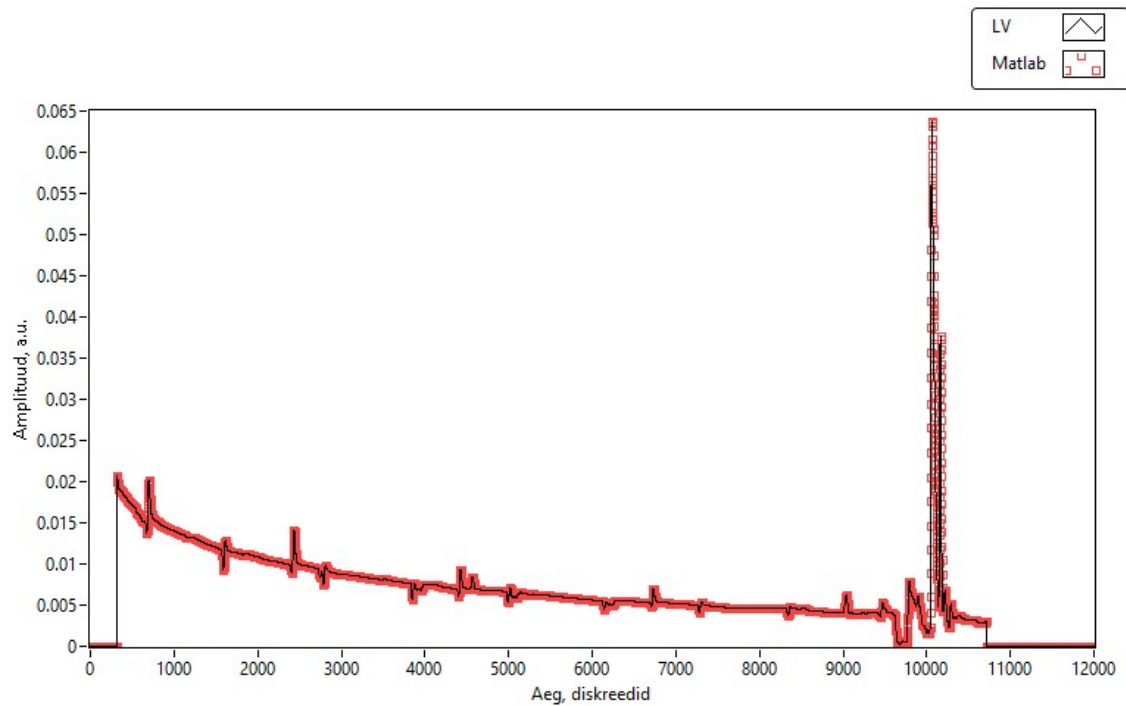
$$BIAS = \frac{\sum_{i=1}^N (Ref_i - Test_i)}{N} \quad (7)$$

kus  $Ref_i$  referentsmeetodiga mõõdetud väärtus,  $Test_i$  testitava süsteemi mõõdetud väärtus. Bland-Altmani graafikul on X-teljel referentsmeetodi ja testitava meetodi keskvärtus:  $X = \frac{Ref_i + Test_i}{2}$  (8), Y-teljel residuaalid  $Y = e_i = Ref_i - Test_i$  (9), vea piirid on näidatud erinevate joontega. *BIAS* on näidatud oranži pidevjoonega, (punase alumise punktiirjoonega on näidatud  $BIAS - 1,96 * SD[(Ref_i - Test_i)]$  vea piir (10), punase ülemise punktiirjoonega  $BIAS + 1,96 * SD[(Ref_i - Test_i)]$  vea piir (11). Residuaalide *BIAS* väärtus hindab võrreldavate meetodite vahelist süstemaatilist ja juhuslikku viga vaadeldavale parameetrile.

## 4 Tulemused

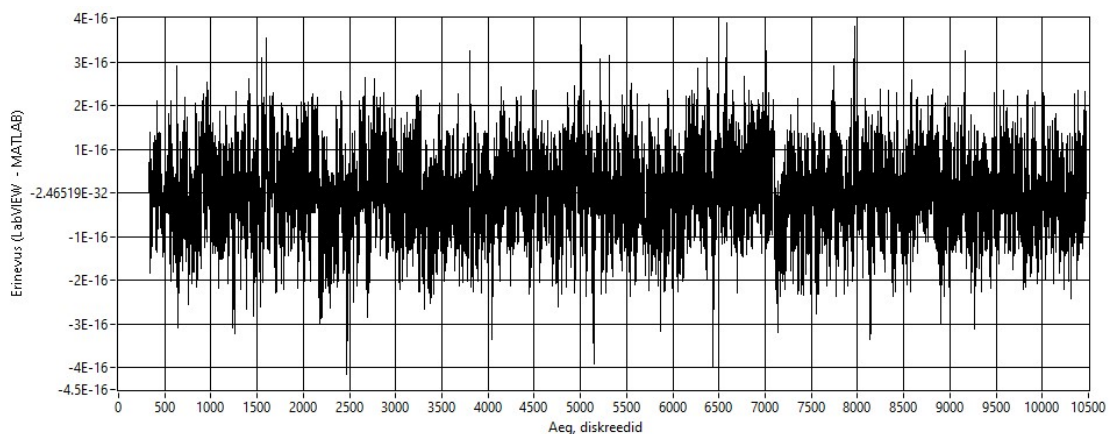
### 4.1 Signaalitöötlemise algoritmi implementatsiooni valideerimine

Algoritmi valideerimiseks kasutati 81 salvestust suuremahulisest uuringust. Iga salvestuse puhul võrreldi 44 signaali erinevatest algoritmi etappidest. Järgneval joonisel (vt. Joonis 14) on toodud signaal, mis on arvutatud nii LabVIEW-s, kui MATLAB-is.



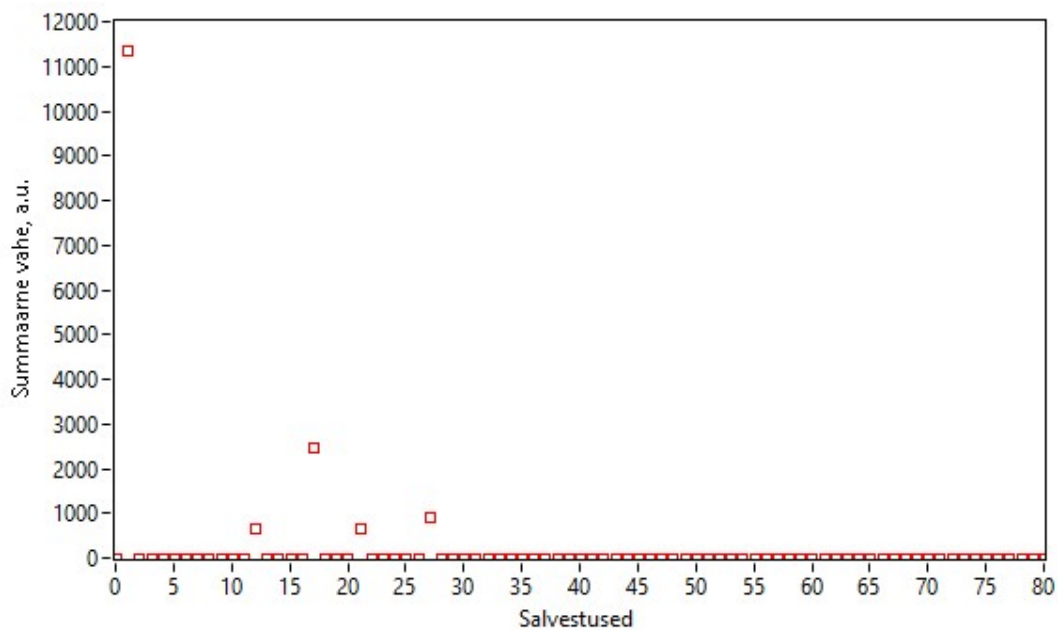
Joonis 14. LabVIEW ja MATLAB algoritmi implementatsioonide võrdlus.

Ülaltoodud joonisel (vt. Joonis 15) on kuvatud kahe algoritmi realisatsiooni võendi kaupa arvutatud erinevused.



Joonis 15. MATLABi (järeltötluse) ja LabVIEW (reaalaja) algoritmide erinevus.

Allpool toodud joonisel (vt. Joonis 16) on näidatud summaarne erinevus kahe algoritmi vahel 81 analüüsitud signaali puhul. Jooniselt on näha, et viie signaali puhul reaalaja algoritmi väljund erines järeltötluse versioonist.

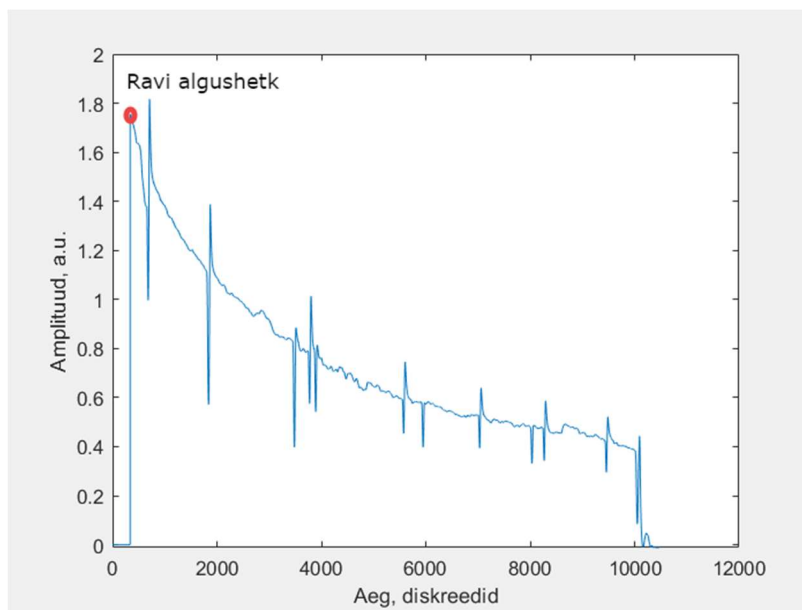


Joonis 16. Summaarne erinevus kahe algoritmi vahel 81 analüüsitud signaali puhul.

## 4.2 Optiliste signaalide registreerimine erinevate dialüüsimasinatega

Kuna neeruasendusravi tehakse patsientidele erinevate tootjate dialüüsimasinatega ehk kunstneeruaparaatidega, siis on oluline näidata, et optiline sensor on võimeline registreerima ja kuvama erinevate dialüüsimasinatega tehtud dialüüsiseansside reaalaajalist optilist väljundsignaali.

Allpool toodud joonisel (vt. Joonis 17) on toodud neelduvussignaali lainepikkusel L4, kui sensor oli ühendatud Fresenius 5008 masina heitdialüsaadi väljundisse.

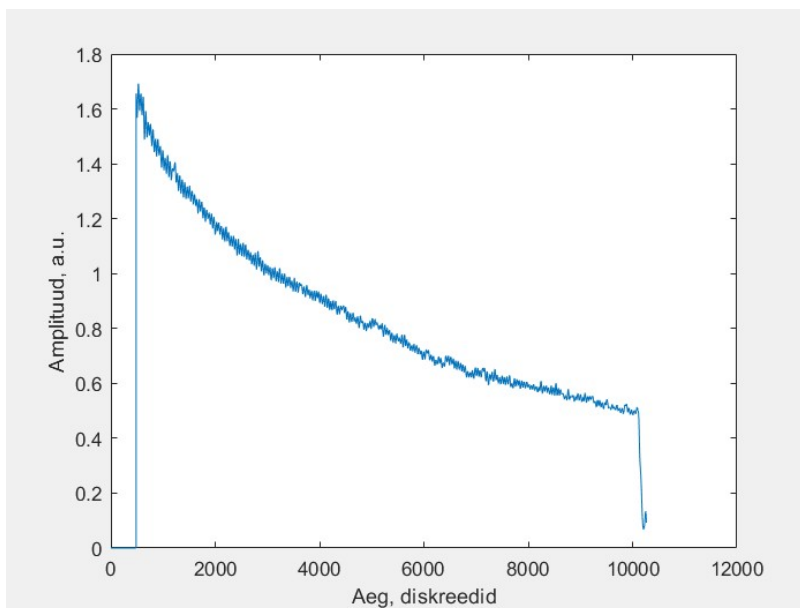


Joonis 17. Lainepikkusel L4 masinal Fresenius 5008 mõõdetud neelduvuse signaali näidis.

Fresenius dialüüsimasinal on järgnev eripära: seadmed muudavad automaatselt voolukiirust. Selle tõttu neelduvus ajutiselt oluliselt muutub ning pärast voolukiiruse taastamist taastub ka signaali tase. Optofluidi sensor andmeid voolukiiruse muudatuste kohta ei saa ning artefaktide eemaldamiseks kasutatakse signaali silumist. Silumine toimus ka kalibreerimise episoodide jooksul. Silutud urea RR tulemus on toodud allpoololeval joonisel (vt. Joonis 19).

Allpool toodud joonisel (vt. Joonis 18) on toodud neelduvussignaali lainepikkusel L4, kui sensor oli ühendatud Nipro masina heitdialüsaadi väljundisse. Nipro seadmete eripära on, et puhtast dialüsaadist eemaldatud gaasid suunatakse heitdialüsaati. Õhumullid aga muudavad heitdialüsaadi neelduvust ja fluorestsentsi, seda eriti pikematel lainepikkustel.

See väljendub joonisel kõrgema sagedusega mürana võrreldes jääkainete elimineerimise vähenemise signaali muutusega.



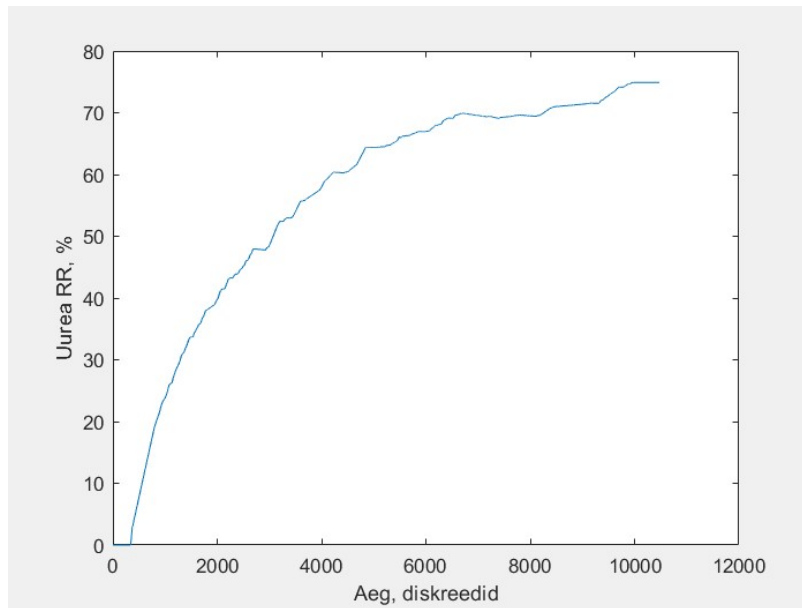
Joonis 18. Lainepikkusel L4 masinal Nipro Surdial X mõõdetud neelduvuse signaali näidis.

Ülaltoodud joonised demonstreerivad selgelt, et sensor koos kasutajaliidesega registreeris ja kuvas edukalt erinevate dialüüsimasinatega tehtud dialüüsiseansside reaalajalist väljundsignaali, mis võimaldab iseloomustada erinevate ureemiliste toksiinide elimineerimist patsiendi verest heitdialüsaati.

### 4.3 Sensori signaalide põhjal arvutatud RR tulemused

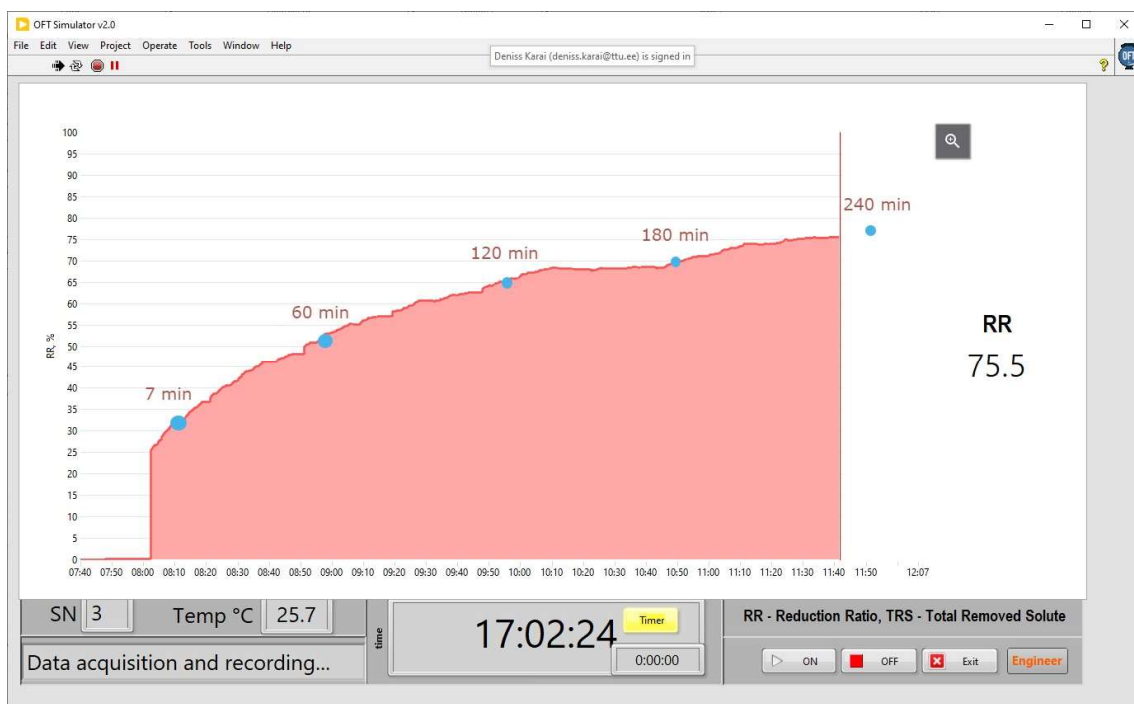
Järgneval joonisel (Joonis 19) on toodud optilise sensori toorsignaalist MATLAB-iga arvutatud RR kõrvera näidis. Sensori signaal on salvestatud Fresenius 5008 masinaga tehtud dialüüsravi protseduuril.





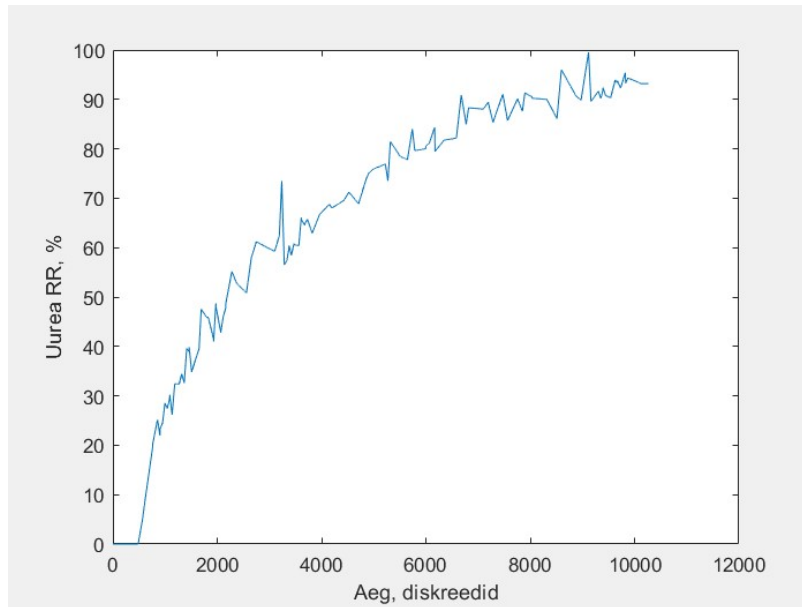
Joonis 19. Fresenius 5008 masina dialüüsravi protseduuril mõõdetud sensori signaali põhjal arvutatud urea RR.

Järgneval joonisel (vt. Joonis 20) on toodud reaajas töötava programmi abil arvutatud urea RR väärtused eelnevalt silutud signaalile. Siniste punktidega on näidatud heitdialüsaadi proovivõtu ajad.



Joonis 20. Urea RR arvutatud reaajas töötava programmi abil.

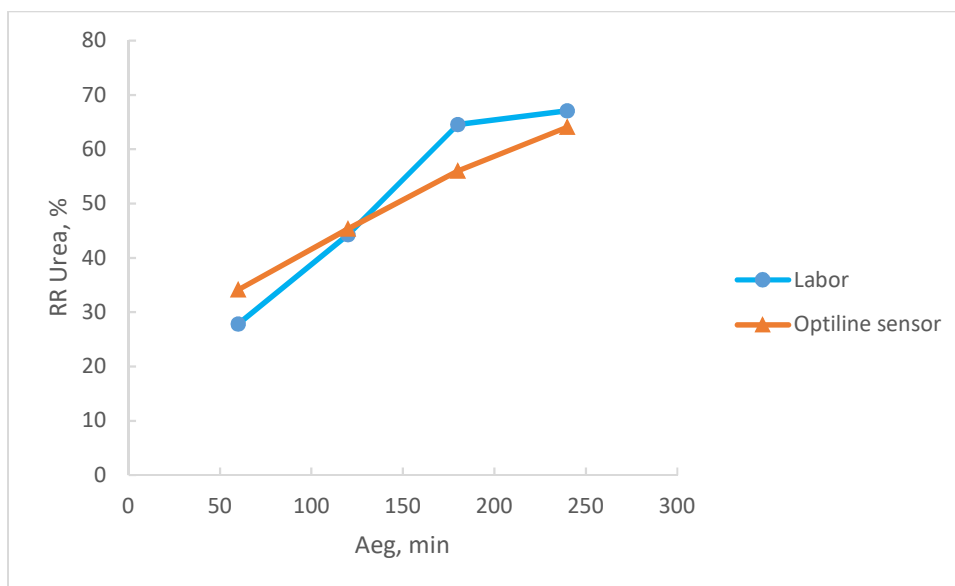
Järgneval joonisel (Joonis 21) on toodud optilise sensori toorsignaalist MATLAB-iga arvutatud RR kõrvera näidis, kui signaal on salvestatud Nipro masinaga tehtud dialüüsravi protseduuril. On näha, et algoritm vajab täiendavat töötlust mürade vähendamiseks, kuid RR tulemuse suurusjärg on võrreldav Fresenius 5008 tulemusega.



Joonis 21. Nipro Surdial X masina dialüüsravi protseduuril mõõdetud sensori signaali põhjal arvutatud urea RR (*Reduction Ratio*).

#### 4.4 Parameetri RR optilise sensori ja laboratoorsed tulemused

Järgneval joonisel (vt. Joonis 22) on toodud heitdialüsaadi analüüsil põhineva urea RR muutumine ühe dialüüsravi protseduuri käigus neljal erineval ajahetkel.



Joonis 22. Uurea RR (*Reduction Ratio*) tulemuste võrdlus laboratoorsete analüüside ja sensori salvestuse põhjal ühe dialüüsravi protseduuri näitel.

Joonisel on näha, et „Optiline sensor“ näitab monotoonselt kasvavat tulemust samas kui labori tulemus ei kasva monotoonselt.

#### 4.5 Uurea, kusihappe ja $\beta$ 2-mikroglobuliini tulemuste võrdlus

Uurea, kusihappe ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini tulemuste analüüsis on kasutatud erinevat arvu salvestusi suuremahulisest uuringust (vt. Tabel 3). Kõik salvestused on tehtud ühe seadmega. Osa salvestusi ei olnud võimalik kasutada, kuna heitdialüsaadi proov oli võetud pumba kalibreerimise ajal ning tulemus on selle tõttu oluliselt erinev.

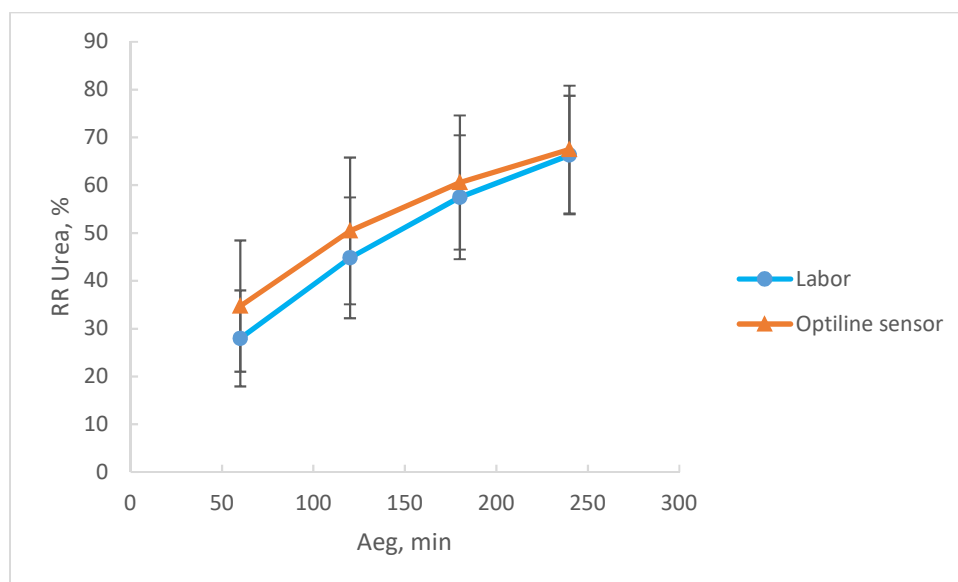
Tabel 3. Uurea, kusihappe ja  $\beta$ 2-mikroglobuliini tulemused 60 ja 240 minutil. RR (*Reduction Ratio*)

Ureemiline toksiin	Seade	Salvestuste arv	RR, 60 min	RR, 240 min
Uurea	Sensor	60	34,7 ± 13,7%	67,5 ± 13,4%
Uurea	Labor	60	28,0 ± 10,0%	66,3 ± 12,4%
Kusihape	Sensor	55	34,9 ± 13,3%	69,4 ± 13,3%
Kusihape	Labor	55	31,0 ± 10,8%	64,0 ± 9,8%
$\beta$ 2-mikroglobuliin	Sensor	54	45,6 ± 12,3%	75,8 ± 7,8%
$\beta$ 2-mikroglobuliin	Labor	54	42,5 ± 9,8%	73,6 ± 11,9%

Osadel salvestusetel oli puudulik protokoll ning esinesid kliinilised kõrvalekalded tavalisest dialüüsi protseduurist. Osa salvestusi jäeti kõrvale seoses laboratoorsete tulemuste puudumisega ja ainete kontsentratsiooni määramise täpsuse piirangutega (ainete kontsentratsioon oli alla laborimetoodika määramistaset).

Tabelis (vt. Tabel 3) on toodud kõikide analüüsitud salvestuste RR keskväärtused ajahetkedel 60 min ja 240 min.

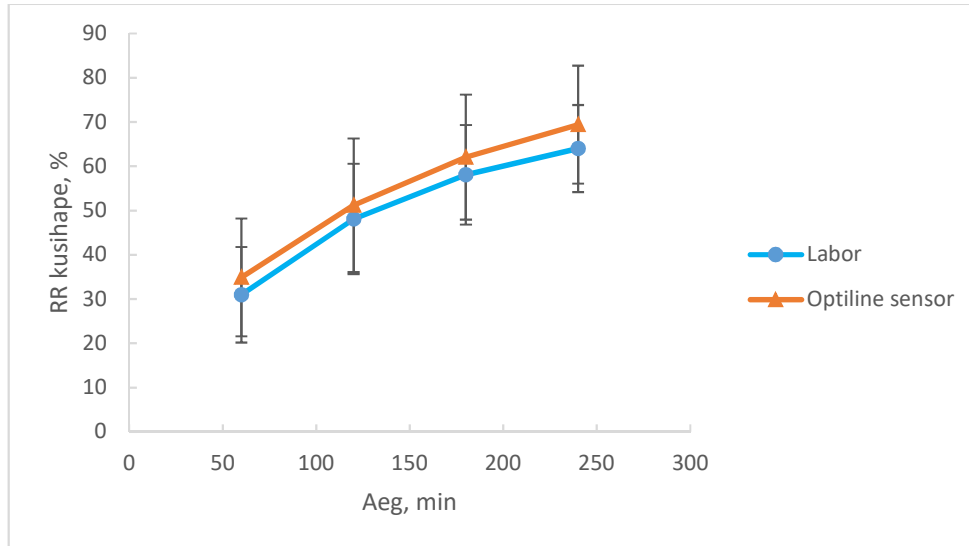
Järgneval joonisel (vt. Joonis 23) on näidatud labori ja sensori tulemuste järgi leitud urea RR keskväärtused ning vastavad standardhälbed neljal erineval ajahetkel (dialüüsiravi seansside arv N=60).



Joonis 23. Urea RR (*Reduction Ratio*) tulemuste võrdlus laboratoorsete analüüside ja optilise sensori vahel (dialüüsiravi seansside arv N=60).

On näha, et dialüüsiseansside alguses näitab optiline sensor suuremat väärtust võrreldes laboris saadud väärtustega ning omab suuremat hajuvust.

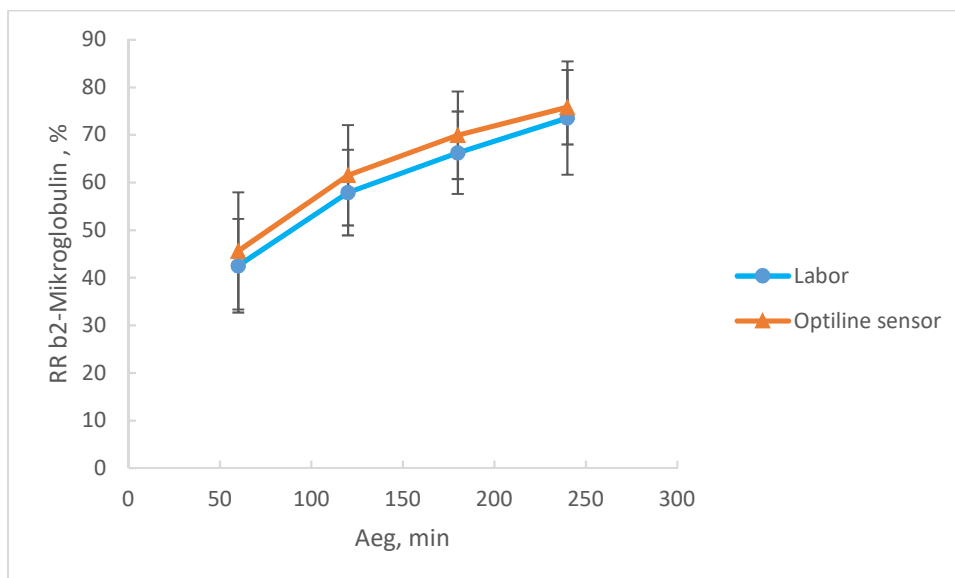
Järgneval joonisel (vt. Joonis 24) on toodud 60 uuringu kusihaape keskmistatud RR väärtuste muutumine ning vastavad standardhälbed.



Joonis 24. Kusihaape RR (*Reduction Ratio*) tulemuste võrdlus laboratoorsete analüüside ja optilise sensori vahel.

Joonis 25 kirjeldab 60 uuringu  $\beta$ 2-mikroglobuliini RR keskväärtuste muutumist ning vastavaid standardhälbeid.

Joonisel on näha, et optiline sensor näitab mõne võrra kõrgemaid tulemusi võrreldes laboratoorsete tulemustega ning tulemused on suurema hajumisega.



Joonis 25.  $\beta$ 2-mikroglobuliini RR (*Reduction Ratio*) tulemuste võrdlus laboratoorsete analüüside ja optilise sensori vahel.

Järgnevatel joonistel (vt. Joonis 26, Joonis 27) on toodud kahe meetodiga hinnatud RR väärtuste võrdlemise (labor ja reaalselt töötav optiline sensor) tulemused Bland-Altmani graafikutel.

Allpool toodud joonisel (vt. Joonis 26) on kõikide dialüüsi protseduuride RR tulemuste võrdlus ajahetkel 60. minutit peale dialüüsravi algust.

Uurea puhul (vt. Joonis 26 A) on tulemustest näha järgmist:

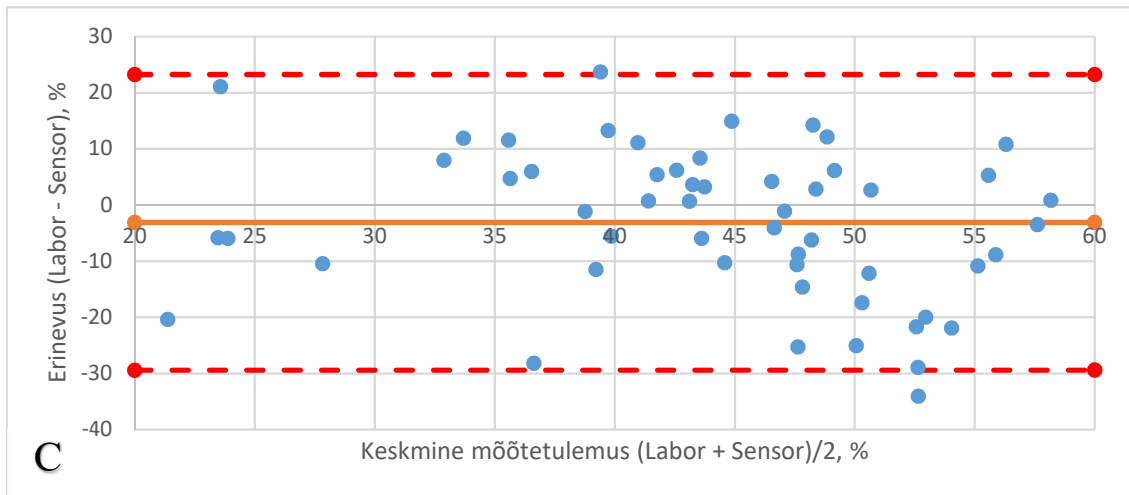
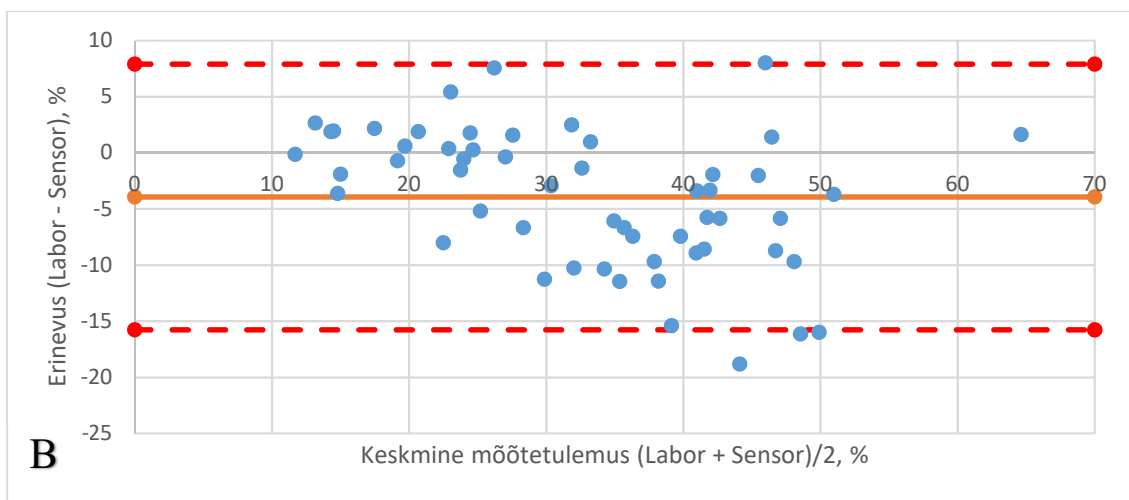
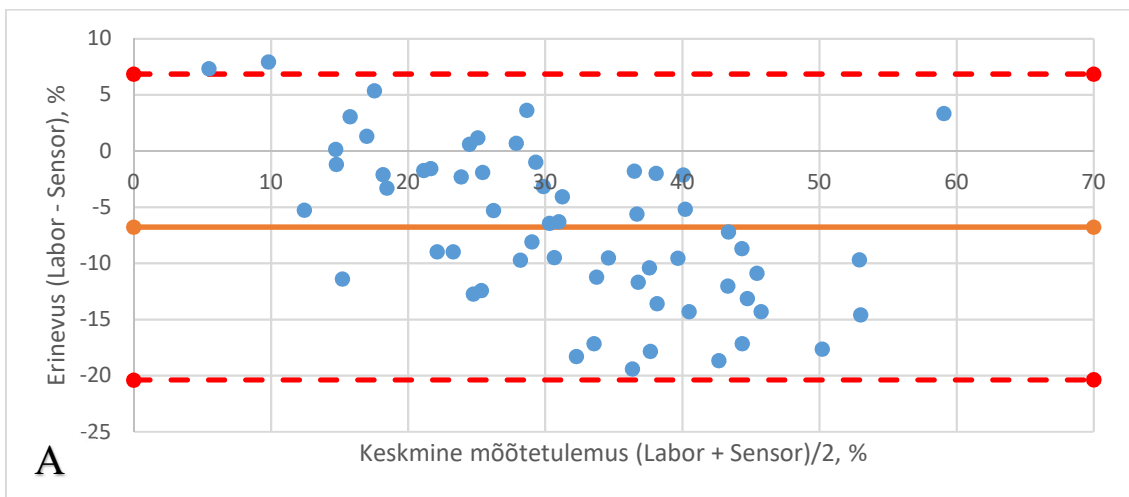
- Keskmise optilise sensori tulemus on alati kõrgem labori tulemusest.
- RR väärtuste piirkond on vahemikus 15 kuni 60%, keskmine RR-väärtus on labori puhul  $28 \pm 10\%$  ning optilise sensori puhul  $35 \pm 14\%$ .
- 58 tulemust 60-st mahuvad piirkonda  $BIAS \pm 1,96 SD$ .
- Optilise sensori urea RR väärtuste süstemaatiline ja juhuslik viga laboriga võrreldes oli  $-7 \pm 8\%$

Kusihappe puhul (vt. Joonis 26 B) võib märgata, et:

- Keskmise optilise sensori tulemus on alati kõrgem labori tulemusest
- RR väärtuste piirkond on 15 kuni 50%, keskmine labori puhul  $31 \pm 11\%$  ning optilise sensori puhul  $35 \pm 13\%$ .
- 52 tulemust 55-st mahuvad piirkonda  $BIAS \pm 1,96 SD$
- Optilise sensori kusihappe RR väärtuste süstemaatiline ja juhuslik viga laboriga võrreldes oli  $-4 \pm 7\%$ .

$\beta$ 2-mikroglobuliini puhul (vt. Joonis 26 C) saame väita, et:

- Keskmise optilise sensori tulemus on alati kõrgem labori tulemusest
- RR väärtuste piirkond on 25 kuni 57%, keskmine labori puhul  $43 \pm 10\%$  ning optilise sensori puhul  $46 \pm 12\%$ .
- 52 tulemust 54-st mahuvad piirkonda  $BIAS \pm 1,96 SD$
- Optilise sensori  $\beta$ 2-mikroglobuliini RR väärtuste süstemaatiline ja juhuslik viga laboriga võrreldes oli  $-3 \pm 14\%$ .



Joonis 26. Bland-Altman graafik labori ja optilise sensori uurea (A), kusihaape (B) ka  $\beta$ 2-mikroglobuliini (C) RR (*Reduction Ratio*) tulemuste võrdlus ajahetkel 60. minutit peale dialüüsravi algust.



Allpool toodud joonisel (vt. Joonis 27) on kõikide dialüüsi protseduuride RR tulemuste võrdlus ajahetkel 240. minutit peale dialüüsravi algust.

Uurea puhul (vt. Joonis 27 A) on tulemustest näha järgmist:

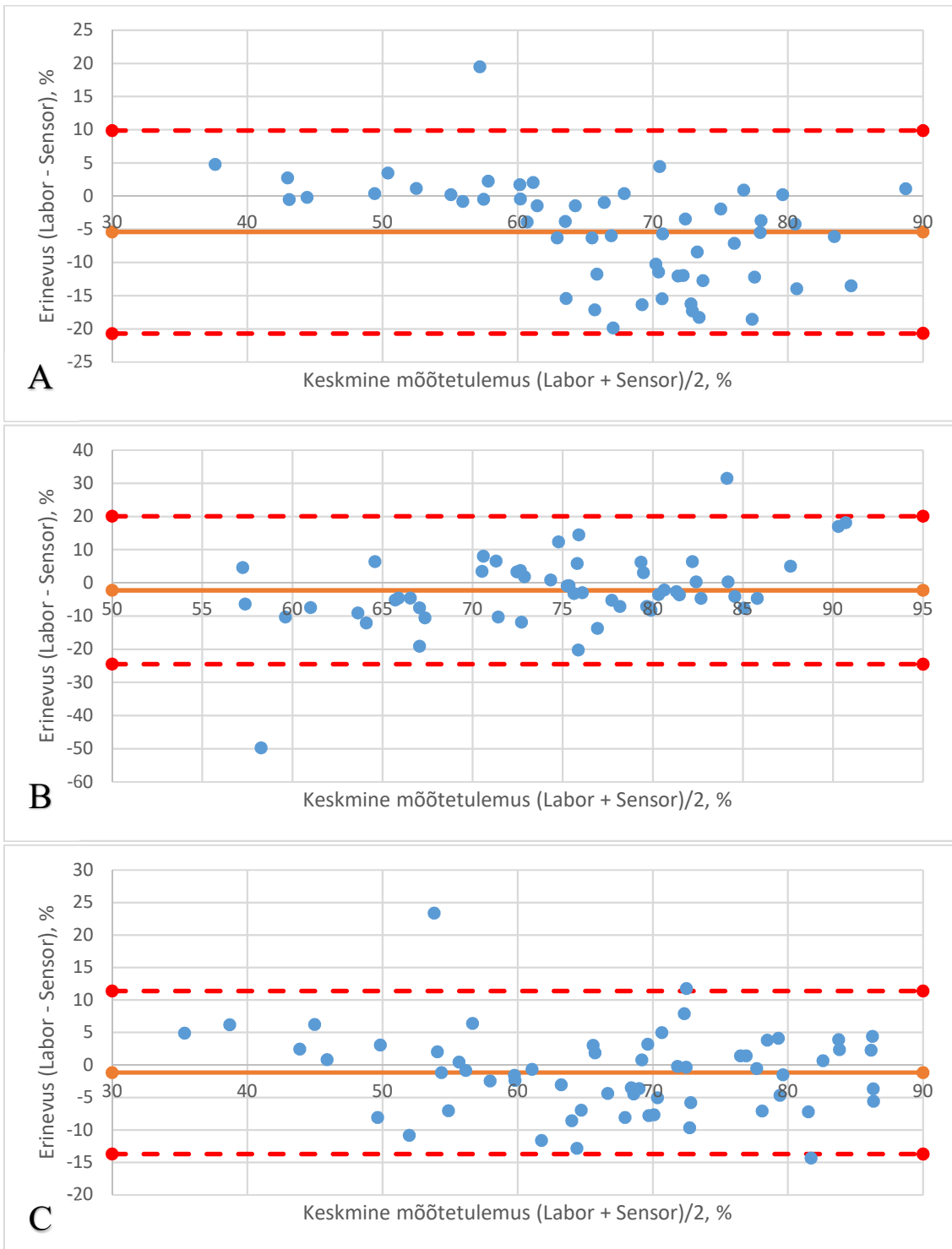
- Keskmise optilise sensori tulemus on alati kõrgem labori tulemusest
- RR väärtuste piirkond on 35 kuni 90%, keskmine labori puhul  $66 \pm 12\%$  ning optilisesensori puhul  $68 \pm 13\%$ .
- 59 tulemust 60-st mahuvad piirkonda  $BIAS \pm 1,96 SD$
- Optilise sensori urea RR väärtuste süstemaatiline ja juhuslik viga laboriga võrreldes oli  $-1 \pm 6\%$

Kusihappe puhul (vt. Joonis 27 B) võib märgata, et:

- Keskmise optilise sensori tulemus on alati kõrgem labori tulemusest
- RR väärtuste piirkond on 57 kuni 92%, keskmine labori puhul  $64 \pm 11\%$  ning optilisesensori puhul  $69 \pm 13\%$ .
- 53 tulemust 55-st mahuvad piirkonda  $BIAS \pm 1,96 SD$
- Optilise sensori kusihappe RR väärtuste süstemaatiline ja juhuslik viga laboriga võrreldes oli  $-5 \pm 9\%$

$\beta$ 2-mikroglobuliini puhul (vt. Joonis 27 C)

- Keskmise optilise sensori tulemus on alati kõrgem labori tulemusest
- RR väärtuste piirkond on 35 kuni 87%, keskmine labori puhul  $74 \pm 12\%$  ning optilisesensori puhul  $76 \pm 8\%$ .
- 51 tulemust 54-st mahuvad piirkonda  $BIAS \pm 1,96 SD$
- Optilise sensori  $\beta$ 2-mikroglobuliini RR väärtuste süstemaatiline ja juhuslik viga laboriga võrreldes oli  $-2 \pm 11\%$ .



Joonis 27. Bland-Altman graafik labori ja optilise sensori uurea (A), kusihappe (B),  $\beta$ 2-mikroglobuliini (C) RR (*Reduction Ratio*) tulemuste võrdlus ajahetkel 240 minutit peale dialüüsravi algust.

## 5 Arutelu

### 5.1 Tulemuste salvestamine

Arenduse käigus kaaluti võtta kasutusele (rentida) andmebaas MongoDB Microsoft Azure andmebaas kasutajalitsentsiga. Sellest ideest loobuti, kuna arenduse käigus selgusid järgmised tingimused, millele andmebaas ei vastanud:

- kerge ligipääs andmetele erinevates tarkvarades (MATLAB, LabVIEW, Microsoft Excel, tekstiredaktor);
- vajadusel andmete muutmine või täiendamine (meta-andmed);
- andmete grupeerimine, kopeerimine, analüüs;
- samuti võib tulla esile probleem andmebaasi majutuse arvete tasumisega pärast projekti lõppu;
- liiga komplitseeritud süsteem.

OneDrive lähenemine sobib ainult prototüübi testimise jaoks.

Suuremat ohtu kujutavad järgmised riskid:

- toorandmete kättesaadavus arvutikasutaja poolt;
- peakasutajaga automaatne sisselogimine
- ühe arvuti nakatumine arvutiviirusega seab ohtu kõik seadmed;
- ühine konto kõikide seadmete jaoks;
- ühendamise kasutaja jaoks kontrollimatusse ning potentsiaalselt ebaturvalisse arvutivõrku.

Edasistes arendustes tuleb kaaluda teisi lahendusi. Teiselt poolt keeruliste lahenduste rakendamine nõuab IT-infrastruktuuri, mis ei pruugi olla kättesaadav.

## 5.2 Tarkvara realisatsioon

Tarkvara realiseeriti kõrge tasemega arenduskeskkonnas NI LabVIEW. Selle keskkonna eeliseks on kiirus tarkvara prototüübi loomisel ning üldine tarkvara stabiilsus. Suureks eeliseks on ka mugavad vahendid tulemuste visualiseerimiseks ning vigade otsimiseks. Kuid antud lähenemisel on oluline puudus: lahendus on arendustarkvara ja operatsioonisüsteemi spetsiifiline. Sama kehtib kogu tarkvara arendusplatvormi valikule. Tulevikus võiks see olla arvuti platvormist sõltumatu lahendus, näiteks põhineda Qt raamistikul [27]. Paljudes kaasaegsetes meditsiinilistes seadmetes kasutatakse lahendusi, mis põhinevad Microsoft Windows OS-il. Niisugune lähenemine lihtsustab arendust ning lõppkasutaja koolitust. Tootja arvestab seadme elueaks ca 7 aastat. Praktikas kasutatakse seadmeid oluliselt pikemat aega ning tihtipeale on seadme mõõtesüsteem küll korras, aga juht- ning andmehõivesüsteem on vananenud ja neid pole võimalik uuendada. Samuti on probleemiks turvauuenduste paigaldamine ning seadme arvutivõrku ühendamise. OS-i uuendustega tarkvara ei pruugi korrektselt töötada. Mitte uuendatud viimaste turvauuendustega OS-iga arvutil on vaja piirata ligipääs võrku ainult teatud serveritele.

Signaalitöötluse algoritm töötab reaalajas stabiilselt ning korrektselt. Eelnevalt toodud tulemustest (vt. 4.2) on näha, et reaalajas töötav algoritm realiseeriti edukalt. Edasiarenduses tuleb kindlasti kaaluda algoritmi realiseerimist näiteks C-keeles, et vajadusel oleks võimalik kiiresti portida erinevatele sardsüsteemidele. Praeguses realisatsioonis ei pööratud tähelepanu mälu kasutamise optimeerimisele kuna kaasaegase arvuti puhul ei olnud see probleemiks. Sardsüsteemi puhul on vaja algoritmi oluliselt täiendada.

Tulevikus võiks süsteem koosneda järgnevatest moodulitest:

- sardsüsteem- andmehõive, signaalitöötlus;
- andmete edastamise moodul (TCP/IP, RS-422);
- visualiseerimine, kliiniliste parameetrite kuvamine;

Modulaarne lähenemine võimaldab kasutada sama sensorit erinevates rakendustes nagu teadustöö läbiviimine, OEM (*Original Equipment Manufacturer*) -mooduli väljaarendus ja kommertsiaalse meditsiinilise seadme arendus.

### 5.3 Algoritmi valideerimine

Töö käigus realiseeriti, valideeriti ning testiti reaalsajas reaalsajaliste signaalide signaalitöötlemise algoritm. Originaalne algoritm realiseeriti MATLAB-is lihtsa skriptina. Algoritmi realiseerimisel kasutati *point-by-point* lähenemist. Antud lähenemine võimaldas arvutada välja väljundi pärast uue sisendväärtuse võendamist. Olulise asjaoluna võib tõsta esile tulemuste ning kõikide vahetulemuste võrdlust võendi kaupa. Kuigi visuaalselt tundusid võrreldavad signaalid sarnased, näitas praktika, et vähimgi viga aja- või amplituuditeljel võib viia suurteni erinevusteni kliinilises lõpptulemuses. Tuleb olla tähelepanelik massiivide esimese elemendi järjekorra numbri suhtes: „0“ või „1“.

Suuremahulise uuringu signaale analüüsides selgus, et 5 salvestuse tulemused 81-st signaalitöötlemise algoritmide tulemusest olid märkimisväärselt erinevad (vt. Joonis 16). See oli põhjustatud dialüüsi protseduuri „*startingPoint*“ ehk alguspunkti detekteerimise erinevusest. See viga vajab tulevikus parandamist. Kui algoritmid toimisid korrektselt, siis kahe diskreedi vahe oli suurusjärgus  $10^{-15}$  (vt. Joonis 15) ning summaarne erinevus signaalidel oli ca  $10^{-12}$ . Oluliselt suuremad erinevused olid põhjustatud arendusplatvormide realiseerimistest. Kui erinevus on suurem või väärtused on nihkes kas või ühe võendi võrra, siis tuleb otsida üles ning parandada erinevuse põhjustaja.

### 5.4 Optiliste signaalide analüüs erinevate dialüüsimasinate puhul

Suureks väljakutseks on algoritmi täiendamine ja realiseerimine erinevate tootjate dialüüsiseadmete jaoks. Peamisteks probleemiks on heitdialüüsaadi süsteemi erinev teostus ning erinevad pumpade juhtimisalgoritmid. Sensorit testiti kahe dialüüsimasina tootja seadmetega: Fresenius (vt. Joonis 17) ning Nipro (vt. Joonis 18). Fresenius masinatele on iseloomulikud lühiajalised suured muutused neelduvussignaalil, mis on põhjustatud pumpade seiskumisest. Nipro seadmete puhul on iseloomulik kõrgsageduslik müra, mis on põhjustatud õhumullidest. Praegune algoritm on testitud ning kohandatud Freseniuse seadmete jaoks. Nipro seadmete puhul (vt. Joonis 21) on näha, et algoritm vajab edasiarendust.

## 5.5 Tulemuste analüüs

Analüüsidest suuremahulise uuringu salvestusi saadi järgnevad tulemused (vt. Tabel 3). Need tulemused on sarnased Pilt et al publikatsiooni tulemustele [26]. Põhilised dialüüsravi protseduuri kvaliteedi hindamise markerid urea (vt. Joonis 23), kusihape (vt. Joonis 24) ja  $\beta$ 2-mikroglobuliin (vt. Joonis 25) käituvad väga sarnaselt. On näha, et optilise sensoriga saadud parameetri RR tulemused on mõnevõrra suuremad võrreldes laboratoorsete tulemustega, seda just dialüüsi alguses. Keskmised RR väärtused 60-ndal minutil olid ureale labori puhul  $28 \pm 10\%$  ning optilise sensori puhul  $35 \pm 14\%$ ; kusihappele labori puhul  $31 \pm 11\%$  ning optilise sensori puhul  $35 \pm 13\%$ ;  $\beta$ 2-mikroglobuliinile labori puhul  $43 \pm 10\%$  ning optilise sensori puhul  $46 \pm 12\%$ . Osa salvestusi ei olnud võimalik kasutada ebakorrekse proovivõtu aja tõttu. Keskmised RR väärtused 240. minutil olid ureale labori puhul  $66 \pm 12\%$  ning optilise sensori puhul  $68 \pm 13\%$ ; kusihappele labori puhul  $64 \pm 11\%$  ning optilise sensori puhul  $69 \pm 13\%$ ;  $\beta$ 2-mikroglobuliinile labori puhul  $74 \pm 12\%$  ning optilise sensori puhul  $76 \pm 8\%$ . Tulevikus on võimalik proovivõtu aegadest tingitud ebatäpsusi vähendada rakendades sobivamat uuringu protokollit. Samuti osutus probleemiks laborimetoodika piiratud täpsus, mille leevendamiseks võib rakendada HPLC metoodikat. Bland-Altman graafikud (vt. Joonis 26, Joonis 27) näitavad, et enamik uuringu tulemusi on  $BIAS \pm 1,96 SD$  piirkonnas. Hoolimata mainitud kitsaskohtadest osutus optilise sensori RR hindamise täpsus labori omaga võrreldavaks, seda eriti dialüüsravi lõpus 240-nda minuti tulemustele. Optilise sensori RR väärtuste süstemaatiline ja juhuslik viga võrreldes laboriga olid Põhja-Eesti Regionaalhaiglas sooritatud dialüüsravi protseduuride lõpus ajahetkel 240 minutit  $-1 \pm 6\%$  ureale (N=60 dialüüsravi protseduuri),  $-5 \pm 9\%$  kusihappele (N=55) ja  $-2 \pm 11\%$   $\beta$ 2-mikroglobuliinile (N=54). Saavutatud täpsust võib lugeda kliinilise hemodialüüsravi kvaliteedi hindamisel piisavaks.

Antud töös ei ole võrreldud erinevate optiliste moodulite tulemusi. Algoritm ei ole realiseeritud sisefiltri efekti paranduskoefitsiente, millel võib olla oluline mõju kasutatud optiliste mudelite täpsusele toksiinide kontsentratsioonide hindamisel [28]. Algoritm on realiseeritud termokalibreerimine, kuid see vajab täiendamist. Kuna optilised elemendid on temperatuuritundlikud [1], tuleks tulevastes seadme iteratsioonides kaaluda täiendavate termoandurite lisamist.

## 6 Kokkuvõte

Käesoleva töö käigus arendati välja tarkvara optilise sensori juhtimiseks, osaleti mõõtmiste läbiviimises haiglas, implementeeriti reaaliajase töötava signaalitöötlusalgoritmi ja analüüsiti kliinilisi salvestusi. Kliinilise personali tagasiside põhjal täiendati tarkvara.

Mõõtesüsteemi kasutati väikesemahulises ja suuremahulises uuringus. Kasutajaliides töötas stabiilselt mõlema uuringu käigus. Kokku tehti kuue seadmega neljas erinevas haiglas 388 mõõtmist. Seadme juhtimine, andmehõive, signaalide visualiseerimine ja andmete salvestamine toimus vastavalt spetsifikatsioonile. Programmi oli lõppkasutajal lihtne kasutada. Katsed erinevates haiglates näitasid, et loodud tarkvara saab suurepäraselt tööülesannetega hakkama. Signaalitöötluse algoritmi realiseeriti ning valideerimine näitas, et summaarne erinevus tulemustes ( $10^{-12}$ ) on tingitud MATLAB-i ja LabVIEW andmetüüpide realiseerimise erinevusest. Kuid viiel salvestusel esinesid probleeme protseduuri alguspunkti detekteerimisega ning algoritmi vajab seega täiendamist. Programmi modulaarne ülesehitus võimaldab kasutada alammoduleid erinevates rakendustes, simulatsioonides ning signaalide järeltöötlemisel. Töö eesmärgid täideti täies mahus ning antud töö väljundid võimaldasid läbi viia uuringud kuue seadmega eri haiglates ja leida seadmete täiendust vajavad elemendid. Kuid peab arvestama, et see tarkvara on loodud prototüübi jaoks ning seda ei saa kasutada meditsiinilise seadmena. Edasises arendustöös tuleks kaaluda sõltumatu tarkvaralise platvormi arendusvahendite kasutusele võtmist. Sellest hoolimata olid optilise sensori signaalide põhjal leitud dialüüsravi kvaliteedi parameetrite tulemused laboratoorsete tulemustele väga sarnased. Saavutatud täpsust võib lugeda kliinilise hemodialüüsravi kvaliteedi hindamisel piisavaks.

Tulevikus võiks sensorit täiustada primaarse sisefiltriekti paranduskoefitsientide ja täiendavate termoandurite lisamisega.

## Kasutatud kirjandus

- [1] D. Karai, "Miniaturse optilise neeruasendusravi sensori kalibratsioonimeetodi ja andmehõive tarkvara väljatöötlus ning katsete läbiviimine," 2020. [Online]. Available: <https://digikogu.taltech.ee/et/Item/d7b34ce4-d090-4e82-a8c2-1ba667777452>.
- [2] V. Luyckx, M. Tonelli and S. John, "The global burden of kidney disease and the sustainable development goals," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 96, pp. 414-422, 2018.
- [3] H. Xiucui and Y. Qing, "Kidney involvement in COVID-19 and its treatments," *Journal of Medical Virology*, 03 2021.
- [4] I. Fridolin, M. Magnusson and L.-G. Lindberg, "On-Line monitoring of solutes in dialysate using absorption of ultraviolet radiation: Technique description," *The International Journal of Artificial Organs*, vol. 25, no. 8, pp. 748-761, 2002.
- [5] J. Holmar, *Optical Method for Uric Acid Removal Assessment During Dialysis. Optiline meetod kusihaape eemaldamise määramiseks dialüüsiravi käigus*, Tallinn: TTÜ Kirjastus, 2013.
- [6] R. Tomson, *Urea- and Creatinine-Based Parameters in the Optical Monitoring of Dialysis: The Case of Lean Body Mass and Urea Rebound Assessment.*, Tallinn: Tallinn University of Technology, 2017.
- [7] R. Tomson, F. Uhlin and I. Fridolin, "Urea Rebound Assessment Based on UV Absorbance in Spent Dialysate," *ASAIO*, vol. 60, no. 4, pp. 459-65, 2014.
- [8] R. F. Schmidt, *Inimese füsioloogia*, Tartu: Tartu Ülikool, 1997.
- [9] "By Holly Fischer, © Regents of the University of Michigan <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>".
- [10] U.S National Library of Medicine, "U.S National Library of Medicine," [Online]. Available: <https://medlineplus.gov/ency/article/000471.htm>. [Accessed 12 05 2022].
- [11] M. Neip, S. Jackobs and J. Klempnauer, *Renal transplantation today*, Langenbeck's Arch Surg, 2009.
- [12] National Kidney Foundation, "KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy. 2015 Update.," *Am J Kidney Dis*, vol. 66, no. 5, pp. 884-930, 2015.
- [13] v. d. Hulst, *Multiple light scattering : tables, formulas, and applications*, New York: Academic Press, 1980.
- [14] W. J.A, *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*, New York: Plenum Press, 1995.



- [15] F. Uhlin and I. Fridolin, "Optical Monitoring of Dialysis Dose," in *Modeling and Control of Dialysis Systems*, vol. 405, A. T. Azar, Ed., Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp. 867-928.
- [16] I. Fridolin, "Photon propagation in tissue and in biological fluids : applied for vascular imaging and haemodialysis monitoring," in *VDM Verlag Dr. Müller*, 2009.
- [17] J. Arund, M. Luman, F. Uhlin, R. Tanner and I. Fridolin, "Is Fluorescence Valid to Monitor Removal of Protein Bound Uremic Solutes in Dialysis?," *PLOS ONE*, 2016.
- [18] J. Holmar, J. Arund, F. Uhlin, R. Tanner and I. Fridolin, "Quantification of Indoxyl Sulphate in the Spent Dialysate Using Fluorescence Spectra.," in *15. Nordic – Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics – NBC15, 14-17 June 2011*, Aalborg, Denmark, 2011.
- [19] S. Kalle, R. Tanner, J. Arund, R. Tomson, M. Luman and I. Fridolin, "4-Pyridoxic Acid in the Spent Dialysate: Contribution to Fluorescence and Optical Monitoring.," *PloS one*, 2016.
- [20] R. Vanholder, R. D. Smet and G. Glorieux, "Survival of Hemodialysis Patients and Uremic," *Artif Organs*, vol. 27, pp. 218-223, 2003.
- [21] D. T. A, "Uremic Toxicity: Urea and Beyond," *Semin Dialysis*, vol. 14, pp. 246-251, 2001.
- [22] M. Kanbay, Y. Solak and E. Dogan, "Uric Acid in Hypertension and Renal Disease: The Chicken or the Egg?," *Blood Purif*, pp. 288-295, 2010.
- [23] "European Best Practice Guidelines: SECTION II. Haemodialysis," no. 17, pp. 21-23, 2002.
- [24] B. Canaud, M. Morena, J. Cristol and D. Krieter, " $\beta$ 2-microglobulin, a uremic toxin with a double meaning," *Kidney International*, vol. 69, no. 8, pp. 1297-1299, 2006.
- [25] K. Lauri, J. Arund, J. Holmar, R. Tanner, S. Kalle, M. Luman and I. Fridolin, "Removal of Urea, beta-2-Microglobulin, and Indoxyl Sulfate Assessed by Absorbance and Fluorescence in the Spent Dialysate During Hemodialysis," *ASAIO Journal*, 2020.
- [26] K. Pilt, J. Arund, A. Adoberg, L. Leis, I. Fridolin and M. Luman, "Intradialytic on-line multicomponent reduction ratio monitoring in spent dialysate by a novel miniaturized optical sensor," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 34, no. Sup 1, 2019.
- [27] "Qt. One framework. One codebase. Any platform.," [Online]. Available: <https://www.qt.io>. [Accessed 05 09 2022].
- [28] R. Toome, Heitdialüsaadi fluorestsentsignaali sisefiltriefekti kompenseerimisalgoritmi väljatöötamine, Tallinn, 2019.
- [29] L. S. Sterling, *The Art of Agent-Oriented Modeling*, London: The MIT Press, 2009.
- [30] "On-line Dialysis Sensor Phase2 (OLDIAS2)," [Online]. Available: <https://etis.ee/Portal/Projects/Display/1bf1c683-9765-4182-b958-f559133ff180>. [Accessed 14 05 2022].

[31] T. Ü. Kliinikum, „Hemodialüüs,“ [Võrgumaterjal]. Available: <https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/hemodialuus/>. [Kasutatud 19 05 2022].

## **Lisa 1 – Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks<sup>1</sup>**

Mina, Deniss Karai

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Neeruasendusravi kvaliteedi optilise multikomponentsensori tehnoloogia arendus ning kliiniline valideerimine, mille juhendaja on Ivo Fridolin ja kaasjuhendaja Joosep Paats.
  - 1.1. reprodutseerimiseks lõputöö säilitamise ja elektroonse avaldamise eesmärgil, sh Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogusse lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
  - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tallinna Tehnikaülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogu kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. Olen teadlik, et käesoleva lihtlitsentsi punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest ning muudest õigusaktidest tulenevaid õigusi.

23.05.2022

---

<sup>1</sup> Lihtlitsents ei kehti juurdepääsupiirangu kehtivuse ajal vastavalt üliõpilase taotlusele lõputööle juurdepääsupiirangu kehtestamiseks, mis on allkirjastatud teaduskonna dekaani poolt, välja arvatud ülikooli õigus lõputööd reprodutseerida üksnes säilitamise eesmärgil. Kui lõputöö on loonud kaks või enam isikut oma ühise loomingulise tegevusega ning lõputöö kaas- või ühisautor(id) ei ole andnud lõputööd kaitsvale üliõpilasele kindlaksmääratud tähtjaks nõusolekut lõputöö reprodutseerimiseks ja avalikustamiseks vastavalt lihtlitsentsi punktidele 1.1. ja 1.2, siis lihtlitsents nimetatud tähtaja jooksul ei kehti.

## LISA 2 Veakoodid

0 No Error/Exiting.

-8900 Disk C: free size is below 1 GB. Free more size.

-8890 OFT device not found. Connect device.

-8889 OFT device is disconnected. Connect USB cable to the computer and run the application again.

-8888 OFT device is connected. Error occurred in serial port name parsing.

-8880 OFT device internal error. Call to OFT.

-8870 Failed programming calibration data.

-8860 Failed reading calibration data.

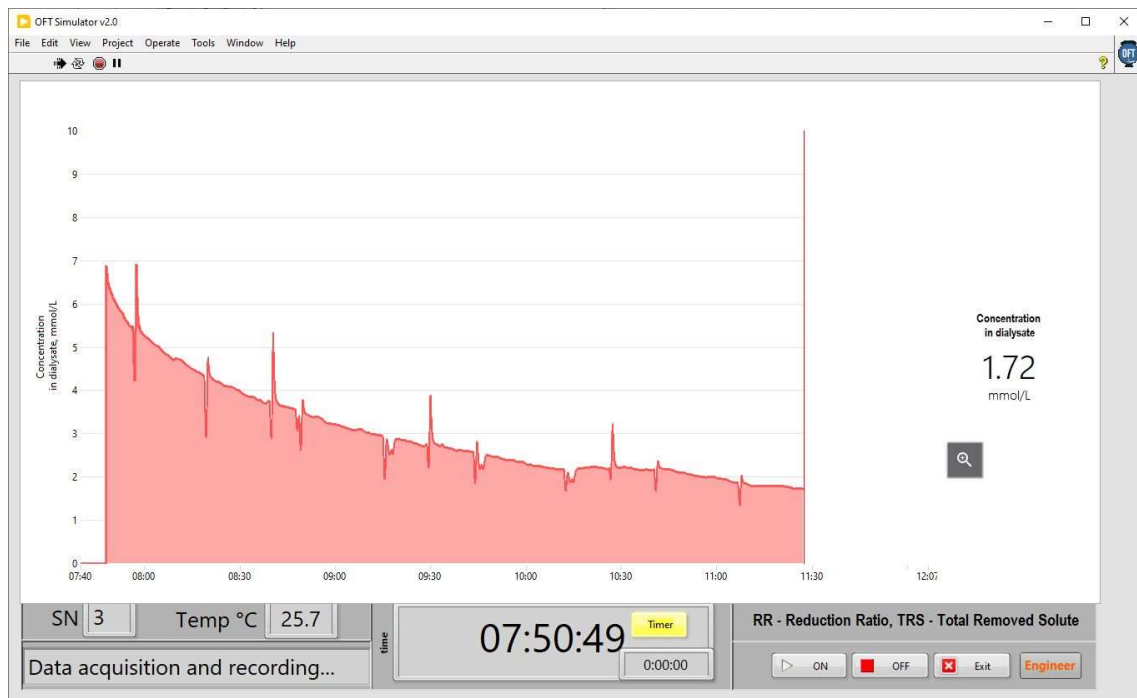
-8850 Failed reading status.

-8600 Warming up 30 min. timeout

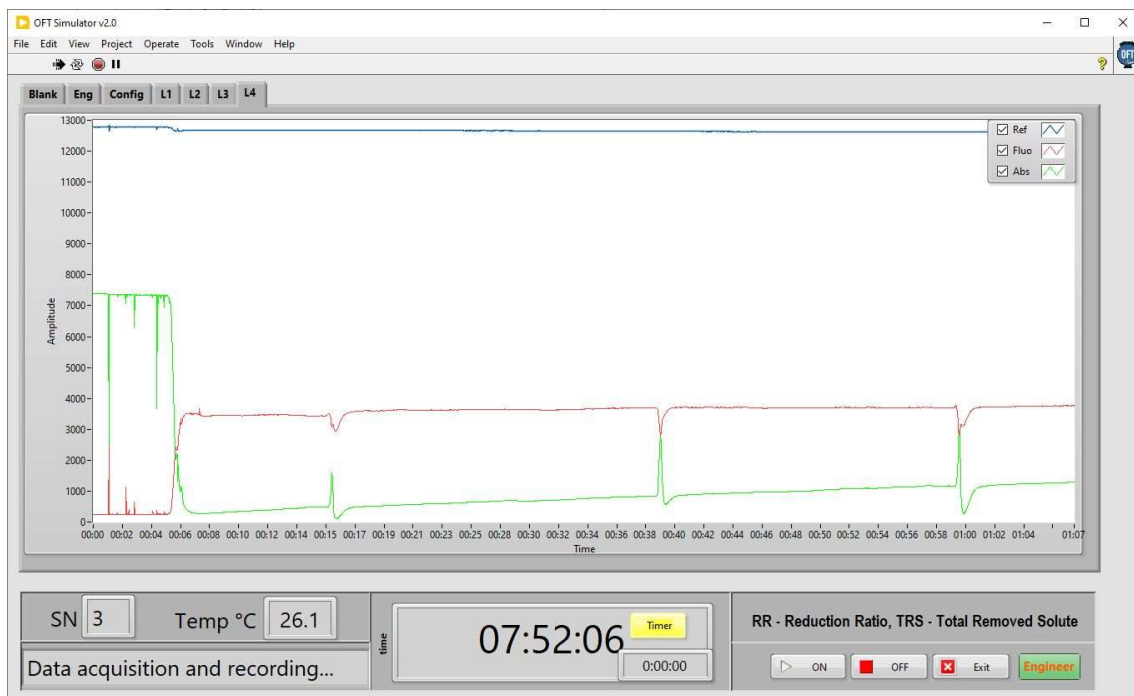
## LISA 3 Salvestuse logi

```
1524631255    2018-04-25 07:40:55    Starting application...
1524631255    2018-04-25 07:40:55    OFT Protol v.1.4.1
1524631255    2018-04-25 07:40:55    OS: Windows 10 Pro , Windows x64, 10.0, 16299, LVRTE:
15.0.1.
1524631255    2018-04-25 07:40:55    Disk free size is 93 GB.
1524631255    2018-04-25 07:40:55    IP addresses: 10.152.93.34
1524631255    2018-04-25 07:40:55    SN: 4, fwver: 1.1, hwver: 0, state: 0, syserr: 0.
1524631255    2018-04-25 07:40:55    LEDs active time LED1: 1 d 1 hr 37 min 10.890 s,
LED2: 1 d 1 hr 37 min 10.890 s, LED3: 1 d 1 hr 37 min 10.890 s, LED4: 1 d 1 hr 37 min
10.890 s.
1524631443    2018-04-25 07:44:02    Starting                                acquisition...
c:\databases\OFT\2018_04_25_07_44_sn4.txt
1524631443    2018-04-25 07:44:02    ADC started, currents setup complete.
1524631869    2018-04-25 07:51:09    Data acquisition stopped.
1524631869    2018-04-25 07:51:09    Copied                                to                                OneDrive
c:\databases\OFT\2018_04_25_07_44_sn4.txt
1524631872    2018-04-25 07:51:11    Exiting...
1524631872    2018-04-25 07:51:11    No Error
1524631877    2018-04-25 07:51:16    Starting application...
1524631877    2018-04-25 07:51:16    OFT Protol v.1.4.1
1524631877    2018-04-25 07:51:16    OS: Windows 10 Pro , Windows x64, 10.0, 16299, LVRTE:
15.0.1.
1524631877    2018-04-25 07:51:16    Disk free size is 92 GB.
1524631877    2018-04-25 07:51:16    IP addresses: 10.152.93.34
1524631877    2018-04-25 07:51:16    SN: 4, fwver: 1.1, hwver: 0, state: 0, syserr: 0.
1524631877    2018-04-25 07:51:16    LEDs active time LED1: 1 d 1 hr 38 min 4.86 s, LED2:
1 d 1 hr 38 min 4.86 s, LED3: 1 d 1 hr 38 min 4.86 s, LED4: 1 d 1 hr 38 min 4.86 s.
1524631885    2018-04-25 07:51:25    Starting                                acquisition...
c:\databases\OFT\2018_04_25_07_51_sn4.txt
1524631885    2018-04-25 07:51:25    ADC started, currents setup complete.
1524649071    2018-04-25 12:37:51    Data acquisition stopped.
1524649071    2018-04-25 12:37:51    Copied                                to                                OneDrive
c:\databases\OFT\2018_04_25_07_51_sn4.txt
1524649072    2018-04-25 12:37:51    Exiting...
```

# LISA 4 Kuvatõmmised kasutajaliidesest



Joonis 28. Urea kontsentratsiooni muutusi kuvav joonis.



Joonis 29. Inseneri vaate näidis.

## LISA 5 Meta-data faili näidis

format: 1.1

SN: 4, fwver: 1.1, hwver: 0, state: 0, syserr: 0.

LEDs active time LED1: 1 d 1 hr 38 min 4.86 s, LED2: 1 d 1 hr 38 min 4.86 s, LED3: 1 d 1 hr 38 min 4.86 s, LED4: 1 d 1 hr 38 min 4.86 s.

LEDs_us:	92284086	92284086	92284086	92284086
10	L1	L2	L3	L4
G	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
A	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
B	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
30	L1	L2	L3	L4
G	0.075072	1.351877	1.087275	0.93242
A	6.868972	7.026544	43.73915	48.45773
B	0.248515	-0.05397	-0.01997	0.102814
AD	L1	L2	L3	L4
REF	330.033000	12.376000	7.501000	2.720000
FLUO	12.376000	2.720000	7.501000	2.720000
ABS	7.501000	104.167000	104.167000	104.167000
Temperature calibration	L1	L2	L3	L4
Ref A	0.006345	0.003764	0.001971	0.000350
Ref B	0.841371	0.905896	0.950722	0.991248
Fluo A	0.019076	0.008110	0.062824	0.026640
Fluo B	0.523095	0.797254	-0.570604	0.333999
Abs A	-0.001830	-0.006292	-0.004578	-0.011536
Abs B	1.045756	1.157312	1.114438	1.288388

## LISA 6 Optiliste signaaliandmete formaat faili salvestamisel

Tabel 4. Andmete faili formaat.

Column number	Description	Data Type
1	Unix timestamp	Unsigned Integer 32
2	MCU (device microcontroller unit) timestamp	Unsigned Integer 32
3	L1 wavelength reference OFF value	Signed Integer 16
4	L1 wavelength fluorescence OFF value	Signed Integer 16
5	L1 wavelength absorbance OFF value	Signed Integer 16
6	L1 wavelength reference ON value	Signed Integer 16
7	L1 wavelength fluorescence ON value	Signed Integer 16
8	L1 wavelength absorbance ON value	Signed Integer 16
9	L2 wavelength reference OFF value	Signed Integer 16
10	L2 wavelength fluorescence OFF value	Signed Integer 16
11	L2 wavelength absorbance OFF value	Signed Integer 16
12	L2 wavelength reference ON value	Signed Integer 16
13	L2 wavelength fluorescence ON value	Signed Integer 16
14	L2 wavelength absorbance ON value	Signed Integer 16
15	L3 wavelength reference OFF value	Signed Integer 16
16	L3 wavelength fluorescence OFF value	Signed Integer 16
17	L3 wavelength absorbance OFF value	Signed Integer 16
18	L3 wavelength reference ON value	Signed Integer 16
19	L3 wavelength fluorescence ON value	Signed Integer 16
20	L3 wavelength absorbance ON value	Signed Integer 16
21	L4 wavelength reference OFF value	Signed Integer 16
22	L4 wavelength fluorescence OFF value	Signed Integer 16
23	L4 wavelength absorbance OFF value	Signed Integer 16
24	L4 wavelength reference ON value	Signed Integer 16
25	L4 wavelength fluorescence ON value	Signed Integer 16
26	L2 wavelength absorbance ON value	Signed Integer 16
27	Internal device temperature in Celsius x 16	Signed Integer 16
28	L1 LED current in mA	Signed Integer 16
29	L2 LED current in mA	Signed Integer 16
30	L3 LED current in mA	Signed Integer 16
31	L4 LED current in mA	Signed Integer 16