



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**ANTİ-KANSER İLAÇ SALINIM SİSTEMİNİN
MODELLENMESİ VE KONTROLÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sena BAYBARS

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Selim SOYLU

AKSARAY, 2024

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 212363406 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Sena BAYBARS tarafından hazırlanan “ANTİ-KANSER İLAÇ SALINIM SİSTEMİNİN MODELLENMESİ VE KONTROLÜ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Selim SOYLU

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Doç. Dr. Filiz SARI

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Doç. Dr. Mehmet BİLİM

Nuh Naci Yazgan Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 27/06/2024

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinallliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

İmza

Sena BAYBARS

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde büyük emeği olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen, yaşadığım her zorlukta tüm desteğiyle elinden gelenden fazlasını sunan kıymetli hocam Doktor Öğretim Üyesi Selim SOYLU' ya teşekkürü bir borç biliyorum.

Çalışmam sürecinde desteğini ve bana olan güvenini benden esirgemeyen biricik eşim Mehmet Ali BAYBARS, beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan sevgili annem Yıldız AY ve sevgili babam Muammer AY' a sonsuz teşekkürler.

Sena BAYBARS
AKSARAY, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı ve Önemi.....	2
1.2 Literatür Özeti	3
2. MALZEME VE YÖNTEM	6
2.1 Hasta Modeli	6
2.2 Kesir Dereceli Kontrol	7
2.2.1 Grunwald-Letnikov tanımı	8
2.2.2 Riemann-Liouville tanımı.....	8
2.2.3 M. Caputo tanımı	9
2.2.4 FOPID kontrolör.....	9
2.3 Bulanık Mantık.....	10
2.3.1 Bulanık çıkarım sistemi	12
2.3.1.1 Mamdani çıkarımı.....	13
2.3.1.2 Sugeno çıkarımı	13
2.3.2 Bulanık mantık kontrolör.....	13
2.4 Hibrit Bulanık P+D ^u Kontrolör	13
2.5 Metasezgisel Optimizasyon Algoritmaları	17
2.5.1 Yapay Sinekkuşu Algoritması (AHA)	17
2.5.2 Gri Kurt Optimizasyon Algoritması (GWO)	21
2.5.3 Parçacık sürüsü optimizasyonu (PSO)	23
2.5.4 Salp Sürü Algoritması (SSA)	24
2.5.5 Balina Optimizasyon Algoritması (WOA)	25
3. SİMÜLASYON ÇALIŞMALARI VE SONUÇLAR.....	28
3.1 FOPID Kontrollü Anti-Kanser İlaç Salınım Sisteminde Metasezgisel Algoritmaların Performanslarının Karşılaştırması	28
3.2 Çok Amaçlı Optimal FOPID Kontrolör	32
3.3 Optimal Bulanık P+D ^u Kontrolör.....	36
3.3.1 Gürbüzlük Testleri	39
3.3.1.1 Hasta içi parametre değişimi.....	39
3.3.1.2 Farklı tedavi planlarının uygulanması	40
4. TARTIŞMA VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ.....	51

YÜKSEK LİSANS TEZİ
ANTI-KANSER İLAÇ SALINIM SİSTEMİNİN
MODELLENMESİ VE KONTROLÜ

Sena BAYBARS

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Selim SOYLU

ÖZET

Kemoterapi kanser hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Kemoterapi tedavisinde kanser hastasını olumsuz etkilemeyecek şekilde optimal ilaç dozunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Gelişen teknoloji, anti-kanser ilaç salınım sistemleri için geliştirilen modelleme ve kontrol çalışmalarının artmasına olanak sağlamaktadır. Bu tez çalışmasında kanser hastaları için önemli bir yan etki sayılabilecek kümülatif ilaç toksisitesini de dikkate alan yaygın bir hasta modeli kullanılmıştır. Bu hasta modeli kullanılarak optimal kemoterapi ilaç salınımını gerçekleştirmek amacıyla farklı kontrol yöntemlerinden ve metasezgisel optimizasyon algoritmalarından faydalanılmıştır.

İlk olarak literatürde yaygın bir yere sahip kesirli dereceli oransal-integral-türevsel (FOPID) kontrolör ile ilaç salınım sistemi kontrol edilmiştir. FOPID kontrolöre ait parametreler yapay sinekkuşu algoritması (AHA), gri kurt optimizasyon algoritması (GWO), parçacık sürü optimizasyonu (PSO), salp sürü algoritması (SSA), balina optimizasyon algoritması (WOA) olmak üzere beş farklı algoritma ile optimize edilmiştir. Tedavi süreci sonunda elde edilen performans indeksi değerleri ve nihai kanser hücresi sayıları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ikinci kısmında optimizasyon süreci için yeni bir uygunluk fonksiyonu üretilmiş ve yine FOPID kontrollü sisteme uygulanmıştır. Nihai kanser hücresi sayıları ve performans indeksi değerleri karşılaştırıldığında, FOPID kontrolörün çok amaçlı optimizasyonu ile elde edilen sonuçların daha da iyileştiği görülmektedir. Çalışmanın son kısmında ise anti-kanser ilaç salınım sisteminin optimal kontrolü için yeni bir kontrolör önerilmiştir. Bulanık mantık kontrolör (FLC) ve kesirli dereceli oransal-türevsel (FOPD) kontrolörün birleştirilmesiyle hibrit Bulanık P+D^u kontrolörü tasarlanmış ve PSO algoritması ile kontrolöre ait tüm parametreler optimize edilmiştir. Tedavi süreci sonunda elde edilen performans indeksi değeri ve nihai kanser hücresi sayısı önerilen kontrolörün başarısını ortaya koymaktadır. Önerilen kontrolör için tedavi planının ve hasta-içi parametrelerin değiştirilmesini içeren gürbüzlük testleri de gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular bilgisayar destekli bir anti-kanser ilaç salınım sisteminin ortaya koyulabilmesi açısından umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Anti-kanser ilaç salınım sistemi, bulanık mantık kontrolör, metasezgisel algoritmalar, kemoterapi, kesir dereceli kontrol, optimal kontrol

Temmuz, 2024; 51 sayfa

M.Sc. THESIS

MODELING AND CONTROL OF ANTI-CANCER DRUG DELIVERY SYSTEM

Sena BAYBARS

**Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Electrical -Electronics Engineering**

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Selim SOYLU

ABSTRACT

Chemotherapy is a widely used method in the treatment of cancer. In chemotherapy treatment, it is essential to determine the optimal drug dose without adversely affecting the cancer patient. Developing technology has enabled the increase in modeling and control studies developed for anti-cancer drug delivery systems. In this thesis, a common patient model that considers cumulative drug toxicity, which can be considered as an important side effect for cancer patients, is used. Using this patient model, different control methods and metaheuristic optimization algorithms are used to achieve optimal chemotherapy drug delivery.

Firstly, the drug delivery system is controlled with a fractional-order proportional-integral-derivative (FOPID) controller, which is widely used in the literature. The parameters of the FOPID controller are optimized by five different algorithms: artificial hummingbird algorithm (AHA), gray wolf optimization algorithm (GWO), particle swarm optimization (PSO), salp swarm algorithm (SSA), whale optimization algorithm (WOA). The performance indexes and final number of cancerous cells obtained at the end of the treatment process are compared. In the second part of the study, a new fitness function is generated for the optimization process and applied to the FOPID controlled system. When the final number of cancerous cells and performance indexes are compared, it is seen that the results obtained with the multi-objective optimization of the FOPID controller are further improved. In the last part of the research, a new controller is proposed for the optimal control of the anti-cancer drug delivery system. A hybrid Fuzzy P+D^μ controller is designed by combining a fuzzy logic controller (FLC) and a fractional-order proportional-derivative (FOPD) controller and all parameters of the controller are optimized by PSO algorithm. The performance index and final number of cancerous cells obtained at the end of the treatment process reveal the success of the proposed controller. Robustness tests are also performed for the proposed controller by varying the treatment plan and in-patient parameters. The obtained results are promising for the development of a computer-aided anti-cancer drug delivery system.

Keywords: Anti-cancer drug delivery system, fuzzy logic controller, metaheuristic algorithms, chemotherapy, fractional order control, optimal control.

July, 2024; 51 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Normal hücre ve kanser hücresi bölünmesi [8].....	1
Şekil 2.1.	FOPID kontrolör planı [51].....	10
Şekil 2.2.	a. Yaşlılar kümesinin kesin küme ile gösterimi, b. Yaşlılar kümesinin bulanık küme ile gösterimi [56].	11
Şekil 2.3.	Bulanık mantık sistemi blok gösterimi [60].	12
Şekil 2.4.	Önerilen kontrolörde kullanılan FLC'nin yapısal diyagramı.	15
Şekil 2.5.	Sinek kuşlarının yiyecek arama davranışları [66].	18
Şekil 2.6.	Sinek kuşlarının üç uçuş davranışı; a. eksenel uçuş, b. çapraz uçuş, c. çok yönlü uçuş.	19
Şekil 2.7.	Gri kurtlara ait sosyal hiyerarşi piramidi.	21
Şekil 2.8.	Salp zinciri ve lider, takipçi kavramı [59].	24
Şekil 2.9.	Kambur balinaların kabarcık ağı avlanma davranışları [70].	26
Şekil 3.1.	Optimize edilmiş FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sisteminin blok diyagramı	28
Şekil 3.2.	Arzu edilen ilaç konsantrasyonuna yönelik tedavi programının profili..	29
Şekil 3.3.	Optimize edilmiş FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemlerinin toksisite sonuçları	31
Şekil 3.4.	Optimize edilmiş FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemlerinin kanser hücrelerinin sayısı	32
Şekil 3.5.	Optimal FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sisteminin blok diyagramı.....	32
Şekil 3.6.	Kanser karşıtı ilaç salınım kontrol sistemlerinin sonuçları: a. GWO-FOPID ve AHA-FOPID için toksisite seviyeleri, b. GWO-FOPID ve AHA-FOPID için kanser hücrelerinin sayısındaki değişiklik	34
Şekil 3.7.	Anormal toksik hassasiyet altında anti-kanser ilaç salınım kontrol sistemlerinin sonuçları: a. GWO-FOPID için toksisite seviyeleri, b. GWO-FOPID için kanser hücrelerinin sayısındaki değişiklik, c. AHA-FOPID için toksisite seviyeleri, d. AHA-FOPID için kanser hücrelerinin sayısındaki değişiklik.....	35
Şekil 3.8.	PSO ile optimize edilmiş bulanık P+D ^u kontrolörlü anti-kanser ilaç salınım sistemi blok diyagramı	36
Şekil 3.9.	Farklı hata kriterleri için PSO'nun yakınsama eğrileri: a) IAE, b) ISE, c) ITAE, d) ITSE.....	38
Şekil 3.10.	Düşük ve yüksek toksik hassasiyetler için kanser karşıtı ilaç salınım sisteminin sonuçları: (a) toksisite tepkisi, (b) tedavi süresi boyunca kanserli hücrelerin sayısındaki değişiklik	41
Şekil 3.11.	Önerilen kontrolörün test edilmesi için istenen iki farklı ilaç konsantrasyonu profili: a. tedavi planı 1, b. tedavi planı 2	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Modifiye edilmiş ilaç salınım modeli parametreleri ve değerleri [19].	7
Çizelge 2.2.	Dilsel Değişkenler ve Anlamları	16
Çizelge 2.3.	Kontrolörün Bulanık P kısmı için FLC kural tabanı	16
Çizelge 3.1.	Uygunluk fonksiyonu için elde edilen istatistiksel sonuçlar	30
Çizelge 3.2.	Optimizasyon işleminden sonra elde edilen FOPID denetleyici parametreleri	30
Çizelge 3.3.	Farklı optimizasyon algoritmaları için son kanser hücresi sayısı ve performans indeksi karşılaştırması	31
Çizelge 3.4.	Optimizasyon işlemi için FOPID kontrol cihazının parametre aralıkları.	33
Çizelge 3.5.	Optimizasyon süreci için OF sonuçlarının istatistiği.....	33
Çizelge 3.6.	Anti-kanser ilaç salınım sistemi için GWO-FOPID ve AHA-FOPID'in optimize edilmiş parametreleri	33
Çizelge 3.7.	Anormal toksik hassasiyetler altında GWO-FOPID ve AHA-FOPID'in ortalama toksisite, performans indeksleri ve nihai kanser hücresi sayıları.....	35
Çizelge 3.8.	Farklı yöntemler için performans indeksi ve nihai kanser hücresi sayılarının karşılaştırılması.....	36
Çizelge 3.9.	Farklı hata kriterleri için PSO ile elde edilen parametreler ve uygunluk değerleri.....	38
Çizelge 3.10.	Farklı hata kriterleri kullanılarak anti-kanser ilaç salınım sistemi için elde edilen ölçümler	39
Çizelge 3.11.	Hasta içi parametrelerin bozulması durumunda anti-kanser ilaç salınımına yönelik elde edilen performans ölçümleri	40
Çizelge 3.12.	Farklı tedavi planları kapsamında kansere karşı ilaç salınımına yönelik elde edilen performans ölçümleri	42
Çizelge 3.13.	Optimize edilmiş hibrit Bulanık P+D'' kontrolörün önceki ilgili çalışmalarla performans karşılaştırmasını	42

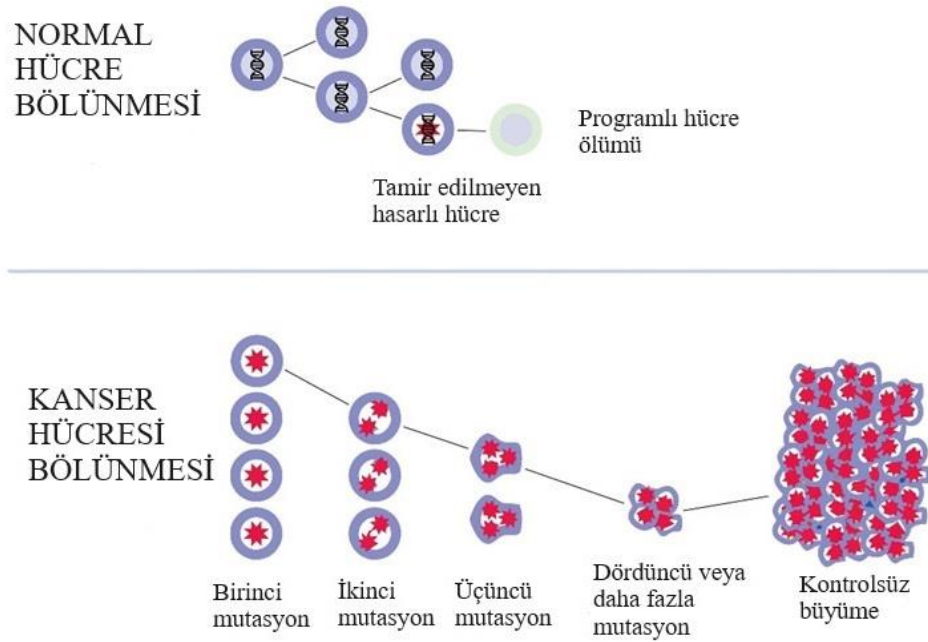
SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	Yapay sinekkuşu algoritması
AIA	Yapay bağışıklık algoritması
FLC	Bulanık mantık kontrolör
FOPD	Kesir dereceli oransal-türevsel
FOPID	Kesir dereceli oransal-integral-türevsel
GA	Genetik algoritma
GWO	Gri kurt optimizasyonu
IAE	İntegral mutlak hata indeksi
IPD	İntegral-oransal-türevsel
ISE	İntegral kare hata
ITAE	İntegral zaman mutlak hatası
ITSE	İntegral zaman kare hata
IWO	İstilacı ot optimizasyonu
MIMO	Çok girişli çok çıkışlı
MMPC	Çoklu model öngörmeli kontrol
MOGA	Birleşik çok amaçlı genetik algoritma
OF	Uygunluk fonksiyonu
P	Oransal
PD	Oransal-türevsel
PI	Oransal-integral
PID	Oransal-integral-türevsel
PSO	Parçacık sürü optimizasyonu
RL	Pekiştirmeli öğrenme
SSA	Salp sürü algoritması
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WOA	Balina optimizasyon algoritması
u	mg cinsinden kemoterapi ilacının hastan vücuduna enjekte edilme hızı
x_1	Tümör kütlesiyle ters orantılı olan dönüştürülmüş değişken
x_2	Hasta vücudundaki ilaç konsantrasyonu
x_3	Vücuttaki kümülatif ilaç toksisitesi
v	Kanser hücrelerinin büyüme hızı
ω	Birim ilaç konsantrasyonu başına birim zamanda yok edilen hücre sayısı
γ	İlacın bozulması
η	Toksik hassasiyet

1. GİRİŞ

Kanser dünya çapında oldukça yaygın bir hastalıktır. 2020’de yaklaşık 18 milyon yeni kanser vakası teşhis edilmiştir, 10 milyon kansere bağlı ölüm bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre her altı ölümden birinin sebebi kanser olarak belirtilmektedir [1, 2]. Ülkemizde 2020 yılında, yıllık yeni kanser vaka sayısı yaklaşık 240 bin ve kansere bağlı yaşam kaybı sayısı 130 bin olarak bildirilmiştir [3].

İnsan vücudu trilyonlarca hücreden oluşur ve bu hücrelerin bir yaşam döngüsü vardır. Hücre döngüsü temel olarak iki fazdan oluşur: interfaz ve mitotik faz. İnterfaz boyunca DNA kopyalanır ve hücre büyür. Mitotik fazda ise kopyalanan DNA ve sitoplazma içeriği ikiye bölünerek iki yavru hücre oluşur [4]. Kanser bu yaşam döngüsünün bozulmasıyla ortaya çıkar. Hücrelerde meydana gelebilecek zararlı genetik mutasyon veya mutasyonlar sonucu kanser hücresi oluşur, ardından bu hücreler kontrolsüz bir biçimde büyümeye ve çoğalmaya başlar. Kanser hücrelerinin bir araya gelip oluşturduğu kitleye ise tümör adı verilir. Şekil 1.1’de normal hücre bölünmesi ve kanser hücresi bölünmesi gösterilmektedir. Kanserli tümörler bulundukları dokulara yayılabildiği gibi bazı durumlarda kaynağını aldığı organdan uzak doku ve organlara da yayılabilir [5-7].



Şekil 1.1. Normal hücre ve kanser hücresi bölünmesi [8].

Günümüzde kanser için farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Bazı kanser hastaları için tek bir tedavi yöntemi olabiliyorken, bazılarında ise cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi, immün terapi, hormon tedavisi ve bunların kombinasyonları kullanılabilir. Kemoterapi kanseri tedavi etmenin en etkili ve en çok tercih edilen yollarından biridir. Kemoterapi için kullanılan ilaçlar, hücre döngüsünün belirli kısımlarında hücrelere saldırarak kanseri tedavi eden güçlü kimyasallardır. Kemoterapi ilaçları nadiren ağızdan alınabilse de bunları vermenin en güvenli yolu damaryolu aracılığıyla doğrudan kana vermektir [9, 10].

1.1. Tezin Amacı ve Önemi

Kemoterapi, kanseri tedavi etmenin en etkili yollarından biri olmasına rağmen, otoimmün tepki ve hastanın vücudunda artan ilaç toksisitesi gibi öngörülemeyen bazı yan etkiler vardır. Bu durumu ortadan kaldırmak için kemoterapi ilaç dozunun azaltılması veya bir sonraki kemoterapi seansının ertelenmesi klinisyenler tarafından tercih edilen uygulamalardır. Ancak bu uygulamalar toksisiteyi azaltsa da ilacın doz yoğunluğu azaldığı için tedavinin etkinliği de azalabilir [11, 12]. Bunun gibi yan etkilerden kaçınarak, en etkili tedavi sağlayan optimum ilaç dozunu bulmak çok önemlidir. Tarihsel süreçte kemoterapi dozları genellikle klinisyenin deneyimine ve uzmanlığına dayanarak seçilmiştir. Ancak zamanla daha geçerli ve güvenilir yöntemler olan matematiksel modeller ve bilgisayarlı ilaç salınım sistemleri kullanılmaya başlanmıştır [13, 14].

Bu tez çalışmasında, anti-kanser ilaç salınım sisteminin optimizasyonu ve kontrolü hedeflenmiştir. Bu süreçte en iyi sonuçları elde etmek adına, optimizasyon çalışmaları için son bilimsel çalışmalarda umut vaat eden sonuçlar veren bazı metasezgisel optimizasyon algoritmaları kullanılmıştır. Aynı zamanda Martin'e ait iyi bilinen bir matematiksel model kullanılmıştır. Tez çalışmasının ilk aşamasında Martin'e ait hasta modelini kontrol etmek için kesir dereceli oransal-integral-türevsel kontrolör (fractional-order proportional-integral-derivative - FOPID) kullanılmıştır. FOPID kontrolör parametreleri optimize edilirken yapay sinekkuşu algoritması (AHA), parçacık sürüsü optimizasyonu (PSO), gri kurt optimizasyonu (GWO), salp sürü algoritması (SSA) ve balina optimizasyon algoritması (WOA)'dır. Burada optimizasyon algoritmalarının performanslarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu

algoritmaların birçok modifikasyonu literatürde mevcuttur. Ancak adil bir karşılaştırma hedeflendiği için algoritmaların standart versiyonları kullanılmıştır.

Tez çalışmasının ikinci kısmında optimizasyon prosedürünü iyileştirmek, daha etkili ve güvenilir bir tedavi elde etmek amacıyla yeni bir uygunluk fonksiyonu (OF) geliştirilmiştir. Literatürde şimdiye kadar integral mutlak hata indeksi (IAE) uygunluk fonksiyonu olarak kullanılmıştır. OF'yi oluştururken IAE'ye ek olarak tümör kütlelerinin en aza indirilmesini temsil eden bir terim eklenmiştir. Kemoterapi ilaç salınım sistemi için, parametreleri GWO ve AHA ile optimize edilen bir FOPID kontrolörüne dayanan verimli ve optimal bir kapalı döngü kontrol şeması tasarlanmıştır.

Tez çalışmasının üçüncü ve son kısmında kesirli hesap ve bulanık mantık kontrolör (Fuzzy Logic Controller, FLC) birleştirilerek yeni bir hibrit kontrol yöntemi olan Bulanık P+D^u kontrolör tasarlanmıştır. Bu hibrit kontrolör etkili ve optimal bir kontrol gerçekleştirmek amacıyla kanser hastalarının kemoterapi tedavisi için ilaç salınım sistemine uygulanmıştır. Hibrit Bulanık P+D^u kontrolörünün parametreleri PSO ile optimize edilmiştir.

1.2. Literatür Özeti

Martin tarafından 1992 yılında literatüre kanser kemoterapisi için optimal ilaç çizelgeleme modeli sunmuştur ve sabit bir tedavi süresi boyunca tümörün boyutunu etkili bir şekilde azaltmak için doğrusal olmayan programlama tekniklerini kullanmıştır [15]. Daha sonra sonuçlar doğrudan arama optimizasyonu yöntemi kullanılarak iyileştirilmiştir [16, 17]. Bununla birlikte, bu optimizasyon teknikleri kullanarak ilaç salınım sistemlerini kontrol etmek zordur çünkü çok fazla insan emeği ve gradyan bilgisi veya çok geçişli prosedürler gerektirir. Bu sebeple, bu tür optimizasyon teknikleri genel olarak kemoterapi tedavilerinde ilaç dozajlarının planlanmasında kullanılamaz. Bu doğrusal olmayan programlama tekniklerinin aksine, dağıtılmış bir evrimsel hesaplama yazılımı geliştirilmiştir [18]. Ayrıca Liang vd. tarafından 2006 yılında hastanın vücudundaki kümülatif ilaç toksisitesinin metabolizma sürecini açıklayarak Martin modelinin yetersizliklerini ortadan kaldıran modifiye edilmiş anti kanser ilaç salınım sistemi modeli önerilmiştir [19].

Açık-döngü anti-kanser ilaç salınım sistemlerini kullanan çok amaçlı evrimsel algoritmalar ve geliştirilmiş bağışıklık algoritmaları [20, 21]' de önerilmiştir. Ancak bu açık-döngü kontrol sistemleri, toksisite seviyesindeki hızlı artış gibi durumlarla başa çıkamamaktadır. Kapalı-döngü anti-kanser ilaç salınım sistemleri, açık-döngü anti-kanser ilaç salınım sistemlerine göre daha güvenilirdir [22]. Araştırmacılar, geleneksel kapalı döngü kontrol stratejilerinin olanaklarını anti kanser ilaç salınım sisteminin üzerinde araştırmak için integral-oransal-türevsel (IPD) ve oransal-integral-türevsel (PID) kontrolörlerini kullanmışlardır. Bu kontrolörler, birleşik çok amaçlı genetik algoritma (MOGA) ile optimize edilerek faza özgü ve faza özgü olmayan tedaviler ve için kullanılmıştır [23, 24]. Optimize edilmiş PID ve IPD kontrolörleri ile tümör kütlesi büyük ölçüde azaltılmış olmasına rağmen, ilaç direnci gibi tehlikeli yan etkiler ve önemli tasarım hedefleri göz ardı edilmiştir [24, 25].

Sabit bir zaman periyodu için tümör boyutunu en aza indirmek için ölçüm bazlı iki serbestlik dereceli kontrol şemasına dayanan bir kontrol tekniği [26]'da önerilmiştir. Bu kontrol tekniği Martin'in ilaç çizelgeleme modelinde en iyi sonuçları veriyor gibi görünse de klinik bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte hasta modeli parametrelerinin nominal değerini bozan bir durum söz konusudur. Ayrıca bu bozulmuş model parametreleri, tedavi süresi olan 84 günlük süreyi 36 ayın üzerine çıkararak tedavinin uygulanabilirlik ve anlamlılık açısından geçersiz hale gelmesine sebep olmuştur. Ayrıca önceki birçok çalışmanın standart tıbbi aralığından altı kat daha büyüktür [19, 26-29]. Bu klinik senaryoda, kemoterapi tedavisinin etkisi, radyoterapi ve cerrahinin etkisinin oldukça altında kalmaktadır [30].

Pekiştirmeli öğrenmeye (RL) dayalı kontrol ve çoklu model öngörmeli kontrol (MMPC) de kapalı döngü anti kanser ilaç salınım sistemine uygulanmıştır [31, 32]. Ancak bu çalışmalar anti-kanserin otoimmün yanıt ve kümülatif ilaç toksisitesi gibi yan etkilerini açıklamakla sınırlı kalmıştır. Anti kanser ilaç salınım sistemlerinde bulanık mantık kontrolörünün kullanıldığı birçok çalışma bulunmaktadır [29, 32, 33]. [34]'te çok girişli çok çıkışlı (MIMO) bir ilaç çizelgeleme sisteminde tümör kütlelerini en aza indirmek için uyarlanabilir bir bulanık geri adımlı kontrolör önerilmiştir. [28]'de, tümör dokularında hedeflenen ilaç konsantrasyonlarına ulaşmak amacıyla FLC'nin ayarlanması için döngü içi donanım simülasyon tekniği kullanılmıştır. [29]'da istenen ilaç konsantrasyonlarını elde etmek için istilacı ot optimizasyonuna

(IWO) dayanan optimize edilmiş bir sezgisel bulanık mantık kontrolör (IFLC) sistemi önerilmiş ve FLC'lerin uzman doktor bilgisini otomatik tıbbi ilaç salınım sistemlerinde birleştirebileceği iddia edilmiştir.

Öte yandan kesirli hesaptaki gelişmeler sayesinde literatüre kazandırılan kesir dereceli PID (FOPID) kontrolör, izo-sönümleme özelliği itibarıyla birçok avantaja sahiptir. Bu kontrolörler geleneksel PID kontrolörlere göre daha karardır. Ayrıca FOPID kontrolörlerin sağlamlık açısından bulanık tabanlı kontrolörlerden daha iyi performans gösterdiğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır [35, 36]. Bu nedenle FOPID kontrolörleri, zaman gecikmeli sistemler ve doğrusal olmayan durumlarla baş etmedeki başarılarından dolayı birçok bilim insanı tarafından sıklıkla kullanılmaktadır [14, 37-39].

Literatürde anti-kanser ilaç salınım sistemlerinin kontrolör performansını iyileştirmek için çeşitli metasezgisel optimizasyon yöntemleri de kullanılmıştır. Genetik algoritma (GA) ve türevleri [14, 20, 24], yapay bağışıklık algoritması (AIA) [21] ve istilacı ot optimizasyonu (IWO) algoritması [29] bu tür algoritmalara örnek olarak verilebilir. Özellikle biyo-ilhamlı optimizasyon yöntemleri günümüzde kemoterapi gibi karmaşık bir süreçte kontrolör parametrelerini ayarlamak için gelişmiş bir araç haline gelmiştir [24, 40]. Ayrıca biyo-ilhamlı metasezgisel algoritmalar önemi her geçen gün artmakla birlikte karmaşık sistemlerde iyi sonuçlar vermesi dolayısıyla sıklıkla literatürde kendine yer bulmaktadır.

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Hasta Modeli

Kemoterapide hastanın kanser hücresi yanıtlarını modellemek için matematiksel modeller yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bağlamda Martin, diferansiyel denklemlerle ifade edilen iyi bilinen bir model sunmuştur [15]. Bununla birlikte, bu model tedavi süresi boyunca ilaç toksisitesini dikkate almamıştır. Kanser hastaları için böyle bir yan etkinin göz ardı edilmesi önemli bir sorundur. Bu nedenle, bu klinik sorunu çözmek için, tıbbi geçmiş ve deneyime dayanarak, hastanın vücudundaki kümülatif ilaç toksisitesinin metabolizma aktivitesi de modele dahil edilerek literatüre sunulmuştur [19]. Modifiye edilmiş kemoterapi ilaç salınım sistemi modeli Denklem (2.1)-(2.3) ile verilen diferansiyel denklem takımından oluşmaktadır:

$$\frac{dx_1}{dt} = -vx_1 + \omega(x_2 - \beta)H(x_2 - \beta) \quad (2.1)$$

$$H(x_2 - \beta) = \begin{cases} 1, & \text{if } x_2 \geq \beta \\ 0, & \text{if } x_2 < \beta \end{cases} \quad (2.1a)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = u - \gamma x_2 \quad (2.2)$$

$$\frac{dx_3}{dx} = x_2 - \eta x_3 \quad (2.3)$$

$x^T = [\ln(100), 0, 0]$ başlangıç durumu olup, birim zaman başına kanser hücresi popülasyonundaki net değişim (2.1)'de ifade edilmektedir. Burada, x_1 tümörün kütlesiyle ters orantılı olan dönüştürülmüş değişken, x_2 hastanın vücudundaki ilaç konsantrasyonu, x_3 vücuttaki kümülatif ilaç toksisitesi ve u mg cinsinden ilacın hastanın vücuduna enjekte edilme hızıdır. Denklem (2.2) kanser bölgesindeki ilaç konsantrasyonundaki net artışı açıklamaktadır. Denklem (2.3) kümülatif ilaç toksisitesini ifade eder. Tümör kütlesi $N = 10^{12} \exp(-x_1)$ hücre ile hesaplanır ve başlangıç tümör kütlesi 10^{10} hücreden başlar. Hasta modeli parametrelerinin nominal değerleri Çizelge 2.1'de görülmektedir. Burada v tümör hücrelerin büyüme hızı, ω birim ilaç konsantrasyonu başına birim zamanda yok edilen hücre sayısı, γ ilacın bozulması ve η toksik hassasiyeti temsil eder.

Çizelge 2.1. Modifiye edilmiş ilaç salınım modeli parametreleri ve değerleri [19].

Parametre	Değer
ν	9.9×10^{-4} (günde)
ω	8.4×10^{-3} (gün başına ilaç birimi)
γ	0.27 (günde)
β	10 (ilaç birimi)
η	0.4 (günde)

Hasta güvenliğini sağlamak için sırasıyla ilaç dozu, gerçek ilaç konsantrasyonu ve kümülatif toksisite için Denklem (2.4), Denklem (2.5) ve Denklem (2.6)'daki sınırlamaları kullanmak hayatidir [19, 23, 29].

$$0 \leq u \leq 20 \quad (2.4)$$

$$0 \leq x_2 \leq 50 \quad (2.5)$$

$$x_3 \leq 100 \quad (2.6)$$

2.2. Kesir Dereceli Kontrol

Kesirli hesap neredeyse üç asırlık bir geçmişe sahiptir. Son yıllarda temel matematiksel çalışmanın yanı sıra, farklı akademik disiplinlerde giderek daha fazla araştırmacının, kesirli hesabı kullanarak bilim ve mühendisliğin farklı alanlarında (kontrol sistemi, konuşma sinyali işleme, modelleme vb.) çalışmalar yapmasıyla birlikte popülerliği artmıştır [38, 41-43].

Kesirli hesap, tamsayı teorisi ve keyfi sayıların türevleriyle ilgilenir. Aynı zamanda tamsayı sırası ve n kat integrasyon için gösterimi genelleştirir. Kesirli hesap hem kısa hem de uzun süreli hafızayı gösterir. Uzun süreli hafıza, belirli bir zaman ölçeğinin eksikliğine neden olurken, kısa süreli hafıza, zaman sabitlerinin dağılımına karşılık gelir [41]. Kesirli dereceli türevler ve integraller hafızanın tanımlanması için güçlü birer araçtır.

Kesirli hesabın ilk keşfi, 1823'te N. Abel'in, Tautokron problemi için 0,52'nci mertebeden bir integral denklem çözümü elde edebileceğini bulmasıyla gerçekleşmiştir [42]. 1990 yılında M. Axtell, kesirli hesabın kontrol sistemlerine uygulanmasını tartışmıştır. Laplace dönüşümlerini kullanarak çeşitli integral operatörlerini tanıtmıştır ve kontrol sistemlerinde kesirli analizin kapsamlı

araştırılmasını önermiştir [44]. Kesirli hesabın tarihine yönelik detaylı bir inceleme, J. Machado ve ekibinin makalesinde bulunabilir [45].

Kesirli hesabın, n katlı tanımlardan aynı temanın çeşitli varyasyonlarına kadar değişen çeşitli tanımları vardır. Kontrol sistemleri alanında kesirli hesabın aşağıdaki tanımları yaygın olarak kullanılmaktadır [46]:

2.2.1. Grunwald-Letnikov tanımı

Grunwald-Letnikov (GL) tanımı Denklem (2.7)'de verilmiştir.

$${}_aD_t^\alpha = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{r=0}^{\frac{t-a}{h}} (-1)^r \binom{n}{r} f(t - rh) \quad (2.7)$$

$[\frac{t-a}{h}]$ tamsayı kısmıdır ve a ve t operatörün limitleridir. $n, n - 1 < \alpha < n$ koşulunu karşılayan tamsayı değeridir. Binom katsayısının değeri Denklem (2.8)'de görülmektedir.

$$\binom{n}{r} = \frac{\Gamma(n+1)}{\Gamma(r+1)\Gamma(n-r+1)} \quad (2.8)$$

Denklem (2.8)'de kullanılan Gama fonksiyonu Denklem (2.9)'daki gibi tanımlanır.

$$\Gamma(x) = \int_0^\infty t^{x-1} e^{-t} dt, \Re(Z) > 0 \quad (2.9)$$

Sayısal hesaplamalarda, GL (Grunwald-Letnikov) tanımı sıkça kullanılır. Bu yaklaşım, kesirli diferansiyel denklemlerin sayısal çözümlerini elde etmede oldukça etkilidir [47].

2.2.2. Riemann-Liouville tanımı

Liouville, keyfi dereceli türevi sonsuz bir seri olarak tanımlamıştır. Bu teoriyi potansiyel teorisine uygulamıştır. Böylece diferansiyel denklemleri kesirli operatörlerle çözmeye çalışan ilk kişi olmuştur. Riemann, rastgele bir sayının entegrasyonu ile ilgili bir formül türetmek için Taylor serisinin genellemesini kullanmıştır.

Liouville ve Riemann tarafından önerilen yaklaşımların tek bir formülde birleştirilebilir. Riemann-Liouville kesirli tanımı, integrodiferansiyel ifadenin özel bir durumudur ve Denklem (2.10)'da tanımlanır.

$${}_aD_t^\alpha = D^n J^{n-\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \left(\frac{d}{dt} \right)^n \int_a^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha-n+1}} d\tau \quad (2.10)$$

burada n , $n-1 < \alpha < n$ koşulunu karşılayan bir tam sayıdır, α bir gerçekte sayıdır, J integral operatörüdür ve a ve t integral sınırlarıdır. Riemann-Liouville tanımı, basit fonksiyonlar gibi fonksiyonların analitik çözümlerini bulmak için uygun bir yöntemdir [48].

2.2.3. M. Caputo tanımı

M. Caputo tanımı, başlangıç koşullarının türü ile kesirli türevin türü arasında doğrudan bağlantı kurduğundan, çoğunlukla mühendislik uygulamalarında kullanılır. Bu tanım, $y(0)$, $y'(0)$ gibi başlangıç koşullarına izin verir ve Denklem (2.11)'deki gibi tanımlanmaktadır.

$${}_aD_t^\alpha = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_a^t \frac{f^n(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha-n+1}} d\tau \quad (2.11)$$

burada n , $n-1 < \alpha < n$ koşulunu karşılayan bir tam sayıdır, α bir gerçekte sayıdır ve a ve t integrasyon sınırıdır. Riemann-Liouville tanımı genel türevin genel gösterimine hizmet ederken, M. Caputo türevi klasik tarzda diferansiyelin genel gösterimidir [49].

2.2.4. FOPID kontrolör

Kesirli kalkülüsün artan kullanımı, FOPID kontrolörleri önemli bir kontrol mekanizması olarak literatüre dahil etmiştir. Kesirli dereceli kontrolörler, kontrol edilen bir sistemin ve kontrolörün parametre değişikliklerine karşı daha az duyarlıdır. Kesirli dereceli bir kontrolör izo-sönümlleme özelliğine çok kolay bir şekilde ulaşılabilir. Denklem (2.12) FOPID kontrolörün genelleştirilmiş transfer fonksiyonunu tanımlamaktadır.

$$C(s) = \frac{U(s)}{E(s)} = K_P + \frac{K_I}{s^\lambda} + K_D s^\mu, \quad (\lambda, \mu \geq 0) \quad (2.12)$$

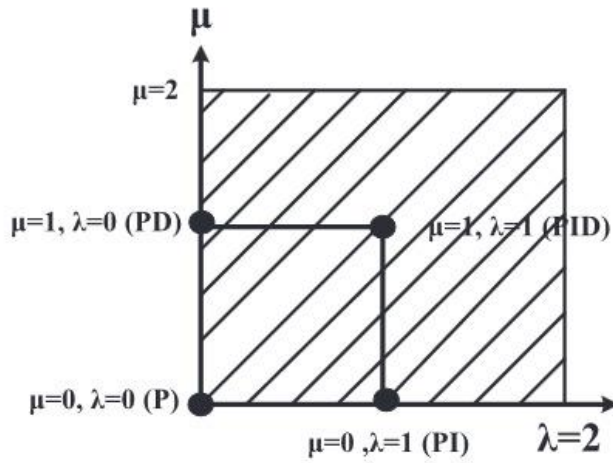
Burada $C(s)$ kontrolör çıkışını, $E(s)$ hata sinyalini, $U(s)$ kontrol sinyalini, K_P oransal kazancı, K_I integral kazancını, K_D türev kazancını, λ kesirli integral mertebesini ve μ kesirli türev mertebesini tanımlar. λ ve μ değerleri $[0-2]$ aralığında herhangi bir değer alabilir. Denklem (2.12)'den de anlaşılacağı üzere, FOPID kontrolörü, geleneksel PID kontrolörünü genelleştirir ve noktadan düzleme doğru genişletir. Bu sayede kontrolör yapısı daha esnek hale gelir ve daha hassas düzenleme sağlanabilir [37, 50]. Şekil 2.1'de de görülebileceği gibi λ ve μ değerlerinin tamsayılarla eşit olduğu kesirli kontrolörün özel durumları tüm klasik PID kontrolörleri temsil eder. Bu durumda:

$\lambda = 1$ ve $\mu = 1$ ise klasik PID kontrolördür.

$\lambda = 0$ ve $\mu = 1$ ise klasik oransal-türevsel (PD) kontrolördür.

$\lambda = 1$ ve $\mu = 0$ ise klasik oransal-integral (PI) kontrolördür.

$\lambda = 0$ ve $\mu = 0$ ise klasik oransal (P) kontrolördür.



Şekil 2.1. FOPID kontrolör planı [51].

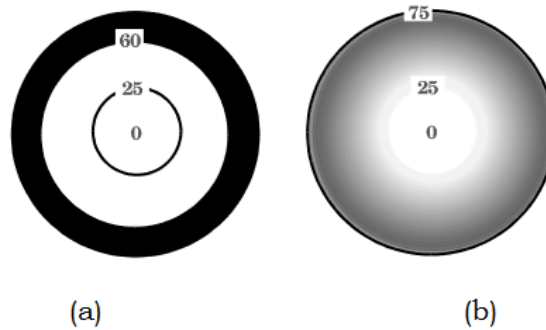
2.3. Bulanık Mantık

Bulanık mantık kavramı ilk defa Lütfi Ali Askerzade tarafından 1965'te ortaya atılmıştır. Böylece insanın hayat tecrübelerinden ve her türlü bilgisinden yararlanarak bir kurallar işleyişini oluşturup makineye aktarma fikrinin temelleri atılmıştır [51-53].

Mamdani liderliğinde yürütülen çalışmalar sayesinde önemi günden güne artmış ve mühendislik alanında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [54].

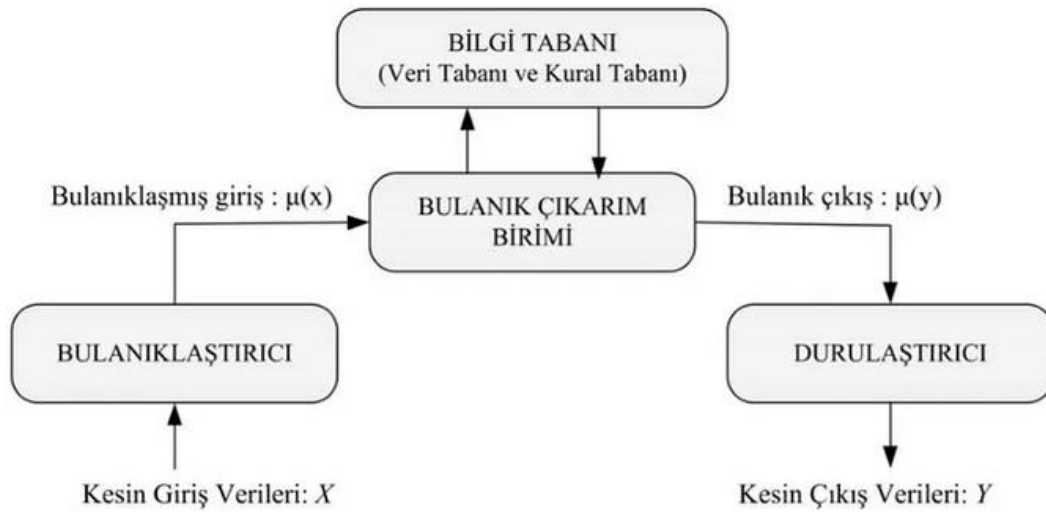
Klasik küme teorisinde 1 ve 0 ya da *doğru* ve *yanlış*’ lar mevcutken bulanık mantıkta sınır değerler arasındaki ifadeler için kesinlikle doğru ya da kesinlikle yanlış demek mümkün değildir. Belirsizlik içeren büyüklükler, bulanık sayılar olarak adlandırılır ve bulanık kümeleri tanımlayan üyelik fonksiyonları ile karakterize edilirler. Bulanık mantıkta *eğer, ise, değilse, o halde* gibi önerme ve kural yürütme işlemleriyle insana özgü tecrübe ve öğrenme olayı kolayca modellenenebilir. Böylece belirsizlik içeren kavramların matematiksel ifadelerinin oluşturulması mümkün olur. Bu durum doğrusal olmayan sistemler için yaklaşım yapmada büyük kolaylık sağlamaktadır. Bulanık bir küme, değişik üyelik derecelerine sahip elemanları olan bir küme türüdür. Bu tür bir küme, her elemana 0 ile 1 arasında üyelik değeri atayabilen bir üyelik fonksiyonu ile tanımlanır. Kümeye dahil olmayan elemanların üyelik değerleri 0, kümeye tam dahil olanların üyelik değerleri ise 1 olarak belirlenir. Kümeye dahil olup olmadıkları belirsiz olan elemanlara ise belirsizlik durumuna göre 0 ile 1 arasında değerler atanır [51]. Bulanık küme teorisinde alacağı değerler bulanık kümelerle ifade edilen ‘sıcak, soğuk, az, orta, çok’ gibi dilsel niteleyiciler kullanır.

Yaşlı insanlar için kesin ve bulanık kümeler Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Bu şekillerde siyahın rengi yaşlılık seviyesini göstermektedir. Şekil 2.2.a’daki kesin kümeye göre altmış yaşından büyük olanlar yaşlı kabul edilirken altmış yaşından küçük olanlar yaşlı değildir. Bununla birlikte, Şekil 2.2.b, 75 yaşın üzerinde olanların yanı sıra 25 ila 75 yaşları arasında olanları da yaşlılar kümesine dahil eder [56].



Şekil 2.2. Yaşlılar kümesinin kesin ve bulanık kümelerle gösterimi. Rakamlar, o yaşa göre yaş halkalarıdır [56].

Bulanık mantık sisteminin temel bileşenleri arasında bulanıklaştırma, durulaştırma birimleri, bulanık çıkarım ünitesi ve bulanık kural tabanı yer alır. Bu temel parçalar, Şekil 2.3'te blok şeklinde gösterilmiştir. Dilbilgisel ifadeler içeren bulanık kümelerdeki üyelik düzeylerine dayanarak, bulanıklaştırıcı biriminde net girişler belirlenir. Ayrıca, kural tabanı ve veri tabanı birimleri, giriş ve çıkış değişkenleri arasında ilişki kurar ve eğer-ise koşullarını içeren bulanık kümeler arasında bağlantı oluşturur. Bulanık mantık sisteminin en önemli parçası bulanık çıkarma birimidir; veri tabanı ve kural tabanına dayalı olarak çıkış verilerini belirler. Ayrıca, durulaştırıcı birim, bulanık çıkarım sonuçlarını net çıkış değerlerine dönüştürür. Bu dönüşümü gerçekleştirmek için en büyük veya en küçüklerin merkezi yöntemi, ortalamaların merkezi yöntemi, ağırlık merkezi yöntemi ve alan merkezi yöntemi gibi yöntemler kullanılır [57, 58].



Şekil 2.3. Bulanık mantık sistemi blok gösterimi [59].

2.3.1. Bulanık çıkarım sistemi

Bulanık mantık sisteminin temel yapısını oluşturan bulanık çıkarım ünitesinde, muhakeme yoluyla çıkışların belirlenmesi için farklı bulanık çıkarım sistemleri kullanılmaktadır. Literatürde en çok Mamdani ve Sugeno tipi bulanık çıkarım sistemlerinden bahsedilmektedir.

2.3.1.1. Mamdani çıkarımı

Mamdani çıkarımında giriş ve çıkışlar bulanık değerlerdir. Giriş değerlerinin tetiklediği kurallara göre, üyelik değerleri hesaplanır. Daha sonra hesaplanan değerler, kuralların içerisinde geçen ve/veya mantıksal bağlaçlarına göre *max* ya da *min* operatörüne verilirler. Eğer, kural içerisinde geçen olgular birbirine ‘ve’ ile bağlıysa, hesaplanan üyelik değerleri *min* operatörüne; ‘veya’ ile bağlıysa *max* operatörüne verilir. Bu operatörler, adlarından da anlaşılabilirdiği gibi, aldıkları birden çok değer arasından en küçüğü ya da en büyüğü döndürürler.

2.3.1.2. Sugeno çıkarımı

Sugeno çıkarımı özellikle kontrol problemlerinde çokça tercih edilen çıkarım yöntemlerinden birisidir. Sugeno çıkarımının, Mamdani çıkarımından en büyük farkı: Mamdani çıkarımı bulanık değerlerle çıkış verirken, Sugeno çıkarımı çıkış değerini bir fonksiyon şeklinde vermektedir. Bu yüzden Sugeno çıkarımında durulaştırma işlemleri, genellikle ortalama hesaplamak kadar basit işlemlerdir.

2.3.2. Bulanık mantık kontrolör

Bulanık kontrol veya bulanık mantık kontrolü genellikle karmaşık bir sistemi, tasarımcının kontrollü sistemle ilgili sezgisine veya anlayışına dayanarak birkaç basit alt sisteme ayırır. Bulanık kontrol, kontrol edilen alt sistemin doğru bir matematiksel modeline ihtiyaç duymaz, girdi belirsiz olabilir ve diğer geleneksel doğrusal olmayan kontrolörlere göre bozulmaya karşı daha dayanıklıdır. Her alt sistem için bir dizi basit kontrol kuralı tasarlanmıştır. Tüm yerel kontrol eylemlerini bulanık üyelik fonksiyonları aracılığıyla birleştirerek küresel bir kontrol kuralı oluşturulur. Bulanık kontrolün çalışma prensibi, girdilerin bulanıklaştırılmasını, kontrol kurallarının uygulanmasını ve çıktıların durulaştırılmasını içerir. Bulanık kontrol genellikle karmaşık, doğrusal olmayan ve tanımsız sistemlerde diğer kontrolörlerden daha iyi performans gösterir [56, 60].

2.4. Hibrit Bulanık P+D^u Kontrolör

Klasik PD kontrolörler, basitlikleri ve kolay tasarım özellikleri nedeniyle doğrusal sistemlerin kontrolünde yaygın olarak tercih edilmektedir. Ancak, doğrusal olmayan

sistemlerde klasik bir PD kontrolörün etkinliği düşmektedir. Bu noktada, kesir dereceli oransal-türevsel (FOPD) kontrolör, üstün dinamik performansı ve sağlamlığı ile dikkat çeker [61]. Bu kontrolör, klasik PD kontrolörüne kıyasla daha fazla serbestlik derecesine sahiptir ve aşma, yerleşme süresi ve tepki süresi gibi sistem özelliklerini başarılı bir şekilde iyileştirebilir [62, 63]. FOPD kontrolörünün kontrol çıkışı Denklem (2.17)'de görüldüğü gibidir.

$$u_{FOPD}(t) = K_P e(t) + K_D \frac{d^\mu e(t)}{dt^\mu} \quad (2.17)$$

Burada, $e(t)$ hata sinyali, K_P oransal kazanç, K_D türev kazancı ve $\mu \in (0,2)$ ise türev mertebesidir. FLC ve FOPD kontrolörlerinin birleşimine odaklanıldığında, kontrol performansını artırmak amacıyla P terimi FLC ile değiştirilmiştir. Denklem (2.17)'nin sağ tarafındaki ilk terim olan K_P değiştirilmiş ve bu kısım için çıkış Denklem (2.18)'deki gibi elde edilmiştir.

$$u_{FUZZY_P}(t) = K_{pf} * U_{FLC} \quad (2.18)$$

u_{FUZZY_P} , bulanık P kısmı tarafından infüze edilen ilaç dozu, U_{FLC} FLC'ye dayalı ağırlıklı girişlerin doğrusal olmayan fonksiyonu ve K_{pf} , FLC'nin çıkış ağırlıklandırma parametresidir. Hata $e(t)$ istenen ilaç konsantrasyonu ($D_d(t)$) ile hastanın gerçek ilaç konsantrasyonu ($D_a(t)$) arasındaki farktır. Son olarak, toplam kontrolör çıkışı $u(t)$ Denklem (2.19)'daki gibi elde edilir.

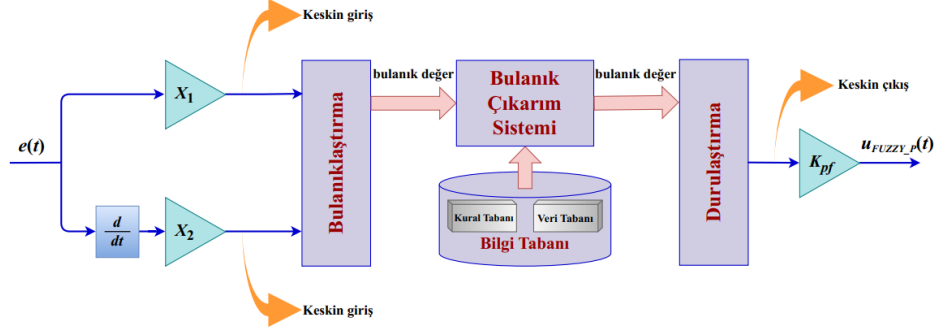
$$u(t) = K_{pf} * U_{FLC} + K_D \frac{d^\mu e(t)}{dt^\mu} = u_{FUZZY_P}(t) + K_D \frac{d^\mu e(t)}{dt^\mu} \quad (2.19)$$

Kanserli hücre sayısını en düşük seviyeye indirmek için 84 günlük sabit tedavi süresinin boyunca hastaya infüze edilmiştir kontrollü ilaç dozu $u(t)$ 'dir. Tasarlanan kontrolörde sabit bir kazanç olan oransal kontrol terimi K_P yerine FLC kullanılmıştır. Girişler Denklem (2.20) ve (2.21)'de verildiği gibi ağırlıklandırılmış hata w_e ve ağırlıklandırılmış hata değişimi w_{ec} 'dir:

$$w_e(t) = X_1 (D_{d(t)} - D_a(t)) = X_1 e(t) \quad (2.20)$$

$$w_{ec}(t) = X_2 \frac{de(t)}{dt} \quad (2.21)$$

Burada X_1 ve X_2 girişlerin ağırlıklandırma parametreleridir. FLC'nin çıkışı olan U_{FLC} , K_{pf} parametresi ile ağırlıklandırılır.



Şekil 2.4. Önerilen kontrolörde kullanılan FLC'nin yapısal diyagramı

Önerilen kontrolörde kullanılan FLC'nin yapısı bileşenleri ile Şekil 2.4'te verilmiştir. Bu bileşenler kısaca aşağıdaki gibi açıklanabilir:

- Bulanıklaştırma keskin giriş değişkenlerini ölçerek giriş değişkenleri üzerinde ölçek değişikliği yapar ve keskin değerleri bulanık kümelerle dönüştürür. Bu işlemi gerçekleştirebilmek için bilgi tabanındaki üyelik fonksiyonlarını kullanır.
- Bilgi tabanında bulanık kümeler için dilsel değişkenler, kurallar kümesi ve bulanık çıkarım sisteminde karar mekanizması olan EĞER-İSE (IF-THEN) koşullarını bulunur.
- Bulanık çıkarım sistemi, girdiler ve EĞER-İSE kuralları üzerinde bulanık çıkarım yaparak insan muhakeme sürecini simüle eder aynı zamanda çıkarım ve toplama süreçlerini içerir. İma işleminde, her bir kuralın ateşleme gücünü belirlemek için öncüllere bulanık küme operatörleri (VE, VEYA, DEĞİL (AND, OR, NOT)) uygulanır. Toplama işlemi, elde edilen ateşleme güçlerini kullanarak çıktı bulanık kümelerini birleştirmektir.
- Durulaştırma, keskin bir çıktı üretmek için bulanık çıkarım sistemi tarafından verilen bulanık çıktıyı dönüştürür.

Bu tez çalışmasında, FLC iki girişli (w_e ve w_{ec}) ve bir çıkışlı (U_{FLC}), Mamdani tipi bulanık çıkarım sistemi kullanılmıştır. FLC, girişler için üç üyelik fonksiyonu ve çıkış

için beş üyelik fonksiyonundan oluşur. Tüm üyelik fonksiyonları için kullanılan Gauss üyelik fonksiyonu Denklem (2.22)'de verilmiştir.

$$\mu_{GAUSS}(x) = e^{\frac{-(x-c)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.22)$$

Burada c her bir üyelik fonksiyonunun ortalaması, σ varyansı, x keskin giriş ve $\mu_{GAUSS}(x)$ $[0 \ 1]$ aralığında sayısal bir değere sahip üyelik fonksiyonu derecesidir. Bulanıklaştırma işlemi w_e ve w_{ec} 'yi dilsel değişkenlere dönüştürür. Bu dilsel değişkenler Çizelge 2.2'de listelenmiştir. Giriş değerleri w_e ve w_{ec} sırasıyla $[-15 \ 15]$ ve $[-7.5 \ 7.5]$ arasında değişmektedir. U_{FLC} çıkışı $[-2,5 \ 2,5]$ aralığındadır. Çizelge 2.3'te verilen kural tabanı [64]'den esinlenilmiş ve bu tez çalışmasına uyarlanmıştır. Çizelge 2.3'te görülebileceği gibi toplam 9 kural belirlenmiştir. Mamdani tipi *min-max* bulanık çıkarım sistemi, bu kurallara dayalı olarak uygun kontrol eylemini elde etmek için kullanılır.

Çizelge 2.2. Dilsel Değişkenler ve Anlamları

	Dilsel Değişken	Anlamı
Giriş 1	WE-N	Negatif Ağırlıklı Hata
	WE-Z	Sıfır Ağırlıklı Hata
	WE-P	Pozitif Ağırlıklı Hata
Giriş 2	WEC-N	Negatif Ağırlıklı Hata Değişimi
	WEC-Z	Sıfır Ağırlıklı Hata Değişimi
	WEC-P	Pozitif Ağırlıklı Hata Değişimi
Çıkış	NM	Negatif Orta
	NS	Negatif Küçük
	Z	Sıfır
	PS	Pozitif Küçük
	PM	Pozitif Orta

Çizelge 2.3. Kontrolörün Bulanık P kısmı için FLC kural tabanı

		$w_{ec}(t)$		
		WEC-N	WEC-Z	WEC-P
$w_e(t)$	WE-N	NM	NS	Z
	WE-Z	NS	Z	PS
	WE-P	Z	PS	PM

FLC'nin son bloğu olan bulanıklaştırma bloğu, bulanık çıktıları keskin bir değere dönüştürür. Bu çalışmada, bulanıklaştırma işlemi için yaygın olarak kullanılan ağırlık merkezi (center of gravity) yöntemi kullanılmıştır. Ağırlık merkezi aracılığıyla elde edilen FLC'ye ait çıkış fonksiyonu Denklem (2.23)'de görülmektedir.

$$U_{FLC} = \frac{\int x \cdot \mu_{GAUSS}(x) dx}{\int \mu_{GAUSS}(x) dx} \quad (2.23)$$

2.4. Metasezgisel Optimizasyon Algoritmaları

2.4.1. Yapay Sinekkuşu Algoritması (AHA)

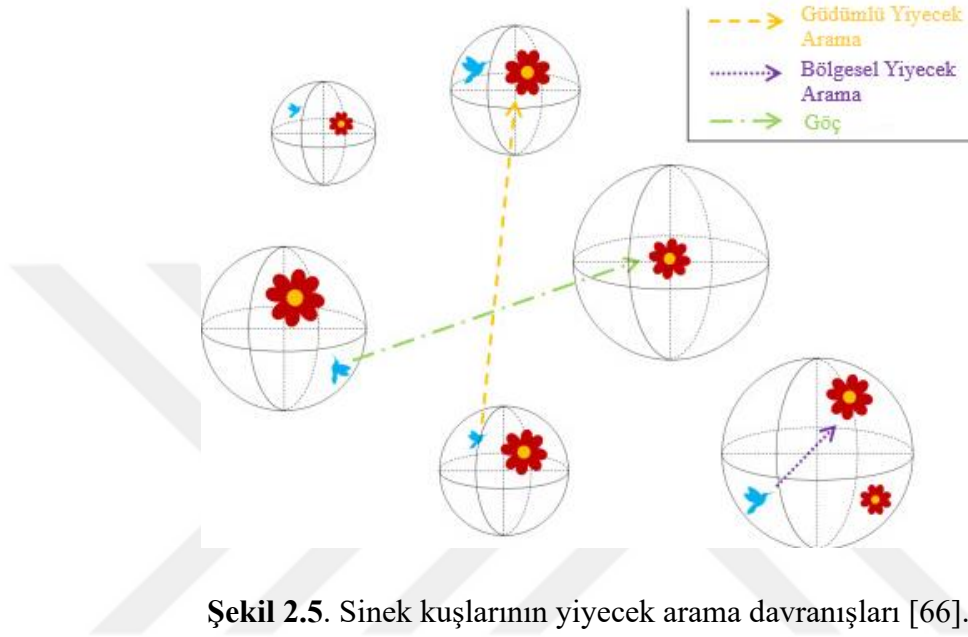
Yapay sinekkuşu algoritması sinek kuşlarının ekstenel, çapraz ve çok yönlü uçuşları gibi özel uçuş becerilerini simüle eden ve güdümlü yiyecek arama, bölgesel yiyecek arama ve göç eden yiyecek arama gibi akıllı yiyecek arama stratejilerini modelleyen bir meta-sezgisel optimizasyon algoritmasıdır [65]. Şekil 2.5'te de gösterilen bu üç ana bileşen şu şekilde açıklanmaktadır:

Besin kaynakları: Gerçekte, bir dizi besin kaynağı arasından uygun bir kaynak seçmek için, bir sinek kuşu genellikle nektar kalitesi ve bireysel çiçeklerin içeriği, nektar yeniden doldurma oranı ve çiçekleri en son ziyaret etme zamanı dahil olmak üzere kaynakların özelliklerini değerlendirir. AHA'da basitlik sağlamak amacıyla, her besin kaynağının aynı sayıda ve aynı türde çiçeklere sahip olduğu varsayılır; bir besin kaynağı bir çözüm vektörüdür ve bir besin kaynağının nektar dolum oranı, fonksiyon uygunluk değeri ile temsil edilir. Uygunluk değeri ne kadar iyi olursa, besin kaynağının nektar doldurma oranı da o kadar yüksek olur.

Sinek kuşları: Her sinek kuşu her zaman beslenebileceği belirli bir besin kaynağına atanır, bu durumda bu sinek kuşu ve besin kaynağı aynı konuma sahiptir. Bir sinek kuşu, bu özel besin kaynağının konumunu ve nektar doldurma oranını aklında tutabilir ve bu bilgiyi popülasyondaki diğer sinek kuşlarıyla paylaşabilir. Ayrıca her sinek kuşu için, her bir besin kaynağının ne kadar süreyle tek başına ziyaret edilmediğini de hatırlayabilir.

Ziyaret Tablosu: Ziyaret tablosu, farklı sinek kuşları için her besin kaynağının ziyaret düzeyini kaydeder; bu, aynı sinek kuşunun belirli bir yiyecek kaynağını en son ziyaret etmesinden bu yana geçen süreyi belirtir. Bir sinekkuşu için ziyaret düzeyi yüksek olan

besin kaynağına, o sinekkuşu için öncelikli ziyaret verilecektir. Daha fazla nektar elde etmek için sinek kuşu, aynı en yüksek ziyaret seviyesine sahip besin kaynakları arasında en yüksek nektar doldurma oranına sahip olan besin kaynağını ziyaret etme eğilimindedir. Her sinek kuşu ziyaret tablosu aracılığıyla hedef besin kaynağını bulabilir. Ziyaret tablosu genellikle her yineleme sırasında güncellenir.



Şekil 2.5. Sinek kuşlarının yiyecek arama davranışları [66].

Bir sinek kuşu popülasyonu, rastgele başlatılan yiyecek kaynaklarına Denklem (2.24)'teki gibi yerleştirilir [67]:

$$x_i = Low + r.(Up - Low) \quad i = 1, \dots, n \quad (2.24)$$

burada, Low ve Up sırasıyla d -boyutlu bir problem için üst ve alt sınırlardır. r , $[0, 1]$ 'deki rastgele bir vektördür ve x_i , verilen bir problemin çözümü olan i . besin kaynağının konumunu temsil eder.

Gıda kaynaklarının ziyaret tablosu Denklem (2.25) ile başlatılır.

$$VT_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{if } i \neq j \\ null & \text{if } i = j \end{cases} \quad i = 1, \dots, n; j = 1, \dots, n \quad (2.25)$$

burada, $i = j$ için $VT_{ij} = null$, bir sinek kuşunun yiyeceği kendi özel besin kaynağından aldığını gösterir; $i \neq j$ için $VT_{ij} = 0$, mevcut yinelemede i besin kaynağının j 'inci sinekkuşu tarafından ziyaret edildiğini gösterir.

Sinek kuşlarının uçuş davranışları Şekil 2.6’da gösterilmektedir. Denklem (2.26) eksenel uçuşu tanımlamaktadır.

$$D^{(i)} = \begin{cases} 1 & \text{if } i = \text{randi}([1, d]) \\ 0 & \text{else} \end{cases} \quad i = 1, \dots, d \quad (2.26)$$

Denklem (2.27) çapraz uçuş tanımlamaktadır.

$$D^{(i)} = \begin{cases} 1 & \text{if } i = P(j), j \in [1, k], P = \text{randperm}(k), k \in [2, [r_1 \cdot (d - 2)] + 1] \\ 0 & \text{else} \end{cases} \quad (2.27)$$

Denklem (2.28) çok yönlü uçuş tanımlamaktadır.

$$D^{(i)} = 1 \quad i = 1, \dots, d \quad (2.28)$$

Şekil 2.6. Sinek kuşlarının üç uçuş davranışı; (a) eksenel uçuş, (b) çapraz uçuş, (c) çok yönlü uçuş [66].

Denklem (2.29) ve Denklem (2.30) kılavuzlu yiyecek arama davranışını ve aday besin kaynağını simüle eder.

$$v_i(t + 1) = x_{i,tar}(t) + a \cdot D \cdot (x_i(t) - x_{i,tar}(t)) \quad (2.29)$$

$$a \sim N(0,1) \quad (2.30)$$

burada $x_i(t)$, t anındaki besin kaynağının konumudur, $x_{i,tar}(t)$, sinek kuşunun ziyaret etmeyi planladığı hedef yiyecek kaynağının konumudur ve a , $N(0,1)$ normal dağılımına tabi olan yönlendirilmiş bir faktördür. Denklem (2.31) mevcut her besin kaynağının, hedef besin kaynağının yakınındaki konumunu güncellemesini sağlar ve farklı uçuş düzenleri yoluyla sinek kuşlarının güdümlü yiyecek aramasını modeller. Besin kaynağının konum güncellemesi aşağıdaki gibidir:

$$x_i(t+1) = \begin{cases} x_i(t) & f(x_i(t)) \leq f(v_i(t+1)) \\ v_i(t+1) & f(x_i(t)) > f(v_i(t+1)) \end{cases} \quad (2.31)$$

burada $f(.)$ fonksiyonun uygunluk değerini gösterir.

Sinek kuşu, çiçek nektarının yenildiği hedef besin kaynağını ziyaret ettikten sonra, mevcut diğer besin kaynaklarını ziyaret etmek yerine muhtemelen yeni bir besin kaynağı arayacaktır. Bu nedenle bir sinek kuşu, kendi bölgesi içindeki komşu bölgeye kolaylıkla hareket edebilir ve burada mevcut çözümden daha iyi olabilecek bir aday çözüm olarak yeni bir besin kaynağı bulunabilir. Denklem (2.32) ve Denklem (2.33) bölgesel yiyecek arama stratejisinde sinek kuşlarının yerel aramasını ve aday besin kaynağını simüle eder.

$$v_i(t+1) = x_i(t) + b \cdot D \cdot x_i(t) \quad (2.32)$$

$$b \sim N(0,1) \quad (2.33)$$

burada b , ortalama = 0 ve standart sapma = 1 ile $N(0,1)$ normal dağılımına tabi olan bölgesel bir faktördür. Bölgesel yiyecek arama stratejisi gerçekleştirildikten sonra ziyaret tablosu güncellenmelidir.

Sinek kuşunun sık sık ziyaret ettiği bir bölgede yiyecek sıkıntısı yaşanması durumunda bu sinek kuşu beslenmek için genellikle daha uzak bir besin kaynağına göç eder. AHA algoritmasında bir geçiş katsayısı tanımlanır. Tekrarlama sayısı göç katsayısının önceden belirlenen değerini aşarsa, en kötü nektar doldurma oranına sahip besin kaynağına yerleşen sinekkuşu, tüm arama uzayında rastgele üretilen yeni bir besin kaynağına göç edecektir. Şu anda, bu sinek kuşu eski kaynağı terk edecek ve beslenmek için yeni kaynakta kalacak ve ardından ziyaret tablosu güncellenecektir. Denklem (2.34), sinek kuşunun nektar doldurma oranı en kötü olan kaynaktan rastgele üretilen yeni kaynağa doğru yiyecek arama sürecini temsil eder.

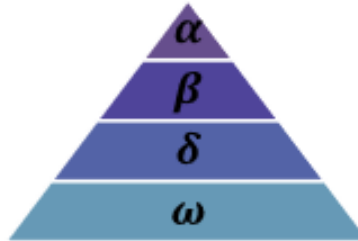
$$x_{wor}(t+1) = Low + r \cdot (Up - Low) \quad (2.34)$$

burada x , popülasyondaki en kötü nektar dolum oranına sahip besin kaynağıdır.

2.4.2. Gri Kurt Optimizasyon Algoritması (GWO)

Gri Kurt Optimizasyon Algoritması, gri kurtların sosyal hiyerarşisinden ve akıllı avlanma yönteminden ilham alan bir algoritmadır. Genellikle gri kurtlar yaşam alanlarında, besin zincirinin en üstünde yer alır. Gri kurtlar çoğunlukla 5-12 kişilik gruplar halinde yaşarlar. Özellikle boz kurtların yaşamında katı bir sosyal hiyerarşi vardır. Liderlerine alfa adı verilir ve alfa çoğunlukla avlanma, uyuma yeri, uyanma zamanı vb. konularda karar vermekten sorumludur. Gri kurtların hiyerarşisindeki ikinci seviye ise betadır. Betalar, alfaya karar vermede veya diğer sürü faaliyetlerinde yardımcı olan ikincil kurtlardır. Hiyerarşide en düşük sıralamadaki gri kurtlar omega kurtlarıdır. Omega kurtları her zaman diğer baskın kurtlara boyun eğmek zorundadır. Eğer bir kurt alfa, beta veya omega değilse, ona delta denir. Delta kurtları alfalara ve betalara boyun eğmek zorundadır ancak omegaya hakimdirler. Gri kurtlara ait sosyal hiyerarşi piramidi Şekil 2.7’de gösterilmektedir.

Kurtların sosyal hiyerarşisine ek olarak, grup halinde avlanma da gri kurtların bir başka ilginç sosyal davranışdır. [47].



Şekil 2.7. Gri kurtlara ait sosyal hiyerarşi piramidi.

GWO’nun tasarımında, kurtların sosyal hiyerarşisini matematiksel olarak modellemek için en uygun çözüm alfa (α) olarak belirlenmiştir. İkinci ve üçüncü en iyi çözümler sırasıyla beta (β) ve delta (δ) olarak adlandırılmıştır. Aday çözümlerin geri kalanının omega (ω) olduğu varsayılmaktadır. GWO algoritmasında arama (optimizasyon) α , β ve δ tarafından yönlendirilir ve omega kurtları bu üç kurdu takip etmektedir.

Denklem (2.35) ve Denklem (2.36) gri kurtların avlanma sırasında avın etrafını çevreleme davranışını matematiksel olarak ifade eder.

$$\vec{D} = |\vec{C} \cdot \vec{X}_p(t) - \vec{X}(t)| \quad (2.35)$$

$$\vec{X}(t+1) = \vec{X}_p(t) - \vec{A} \cdot \vec{D} \quad (2.36)$$

burada t mevcut yinelemeyi belirtir, $\vec{A}$ ve $\vec{C}$ katsayı vektörleridir, $\vec{X}_p$ avın konum vektörüdür ve $\vec{X}$ bir gri kurdun konum vektörünü gösterir.

$\vec{A}$ ve $\vec{C}$ vektörleri Denklem (2.37) ve Denklem (2.38) ile hesaplanır.

$$\vec{A} = 2\vec{a} \cdot \vec{r}_1 - \vec{a} \quad (2.37)$$

$$\vec{C} = 2 \cdot \vec{r}_2 \quad (2.38)$$

burada $\vec{a}$ 'nın bileşenleri yinelemeler boyunca doğrusal olarak 2'den 0'a azalır ve $\vec{r}_1, \vec{r}_2, [0 \ 1]$ 'deki rastgele vektörlerdir.

Gri kurtlar avın yerini tanıma ve onları kuşatma yeteneğine sahiptir. Av genellikle alfa tarafından yönlendirilir. Beta ve delta da ara sıra avlanmaya katılabilir. Ancak soyut bir arama uzayında optimumun (avın) konumu hakkında hiçbir fikrimiz yoktur. Gri kurtların avlanma davranışını matematiksel olarak simüle etmek için alfa (en iyi aday çözüm) beta ve deltanın avın potansiyel konumu hakkında daha iyi bilgiye sahip olduğunu varsayıyoruz. Bu nedenle, şimdiye kadar elde edilen ilk üç en iyi çözümü kaydediyoruz ve diğer arama araçlarının (omegalar dahil) konumlarını en iyi arama araçlarının konumuna göre güncellemelerini zorunlu kılıyoruz. Denklem (2.39) ve Denklem (2.40) bu konum güncellemesini matematiksel olarak ifade eder.

$$\vec{D}_\alpha = |\vec{C}_1 \cdot \vec{X}_\alpha - \vec{X}|, \vec{D}_\beta = |\vec{C}_2 \cdot \vec{X}_\beta - \vec{X}|, \vec{D}_\delta = |\vec{C}_3 \cdot \vec{X}_\delta - \vec{X}| \quad (2.39)$$

$$\vec{X}_1 = \vec{X}_\alpha - \vec{A}_1 \cdot (\vec{D}_\alpha), \vec{X}_2 = \vec{X}_\beta - \vec{A}_2 \cdot (\vec{D}_\beta), \vec{X}_3 = \vec{X}_\delta - \vec{A}_3 \cdot (\vec{D}_\delta) \quad (2.40)$$

$$\vec{X}(t+1) = \frac{\vec{X}_1 + \vec{X}_2 + \vec{X}_3}{3} \quad (2.41)$$

Yukarıda da bahsedildiği gibi gri kurtlar, av hareket etmeyi bıraktığında ona saldırarak avı bitirirler. Ava yaklaşmayı matematiksel olarak modellemek için $\vec{a}$ değerini düşürürüz. $\vec{A}$, yinelemeler boyunca $\vec{a}$ 'nın 2'den 0'a düştüğü $[-2a, 2a]$ aralığında rastgele bir değerdir. $\vec{A}$ 'nın rastgele değerleri $[1 \ 1]$ 'de olduğunda, bir arama aracısının

bir sonraki konumu, mevcut konumu ile avın konumu arasındaki herhangi bir konumda olabilir. $|A| < 1$ olduğunda kurtlar ava doğru saldırırlar.

2.4.3. Parçacık Sürü Optimizasyonu (PSO)

Parçacık sürü optimizasyonu (PSO), Kennedy ve Eberhart tarafından 1995 yılında tanıtılan biyo-ilhamlı bir algoritmadır. PSO, kuş sürüsü ve balık sürüsü gibi doğadaki davranışları taklit eder. Parçacık adı verilen rastgele çözümlerden oluşan bir popülasyonla başlatılır. Diğer evrimsel hesaplama tekniklerinden farklı olarak PSO'daki her parçacık aynı zamanda bir hızla ilişkilidir [66].

PSO'da konumu ve hızı olan her bir parçacık, problemin aday çözümüne karşılık gelir. Bu parçacıklar en uygun çözümü bulmak için D boyutlu bir arama uzayında uçarlar. Her parçacık i'nin bir akım hız vektörü V_i ve bir güncel konum vektörü X_i vardır. Optimizasyon süreci V_i ve X_i 'nin rastgele başlatılmasıyla başlar. Daha sonra, her yinelemede, i parçacığı tarafından bulunan en iyi konum $Pbest_i$ ve tüm sürü kılavuz parçacığı i tarafından bulunan en iyi $Gbest_i$ konumu, hızını ve konumunu aşağıdaki gibi güncellemek için Denklem (2.42a) ve Denklem (2.42b) kullanılır [66, 67].

$$v_i(t+1) = w \cdot v_i(t) + c_1 \cdot r_1 \cdot (Pbest_i(t) - X_i(t)) + c_2 \cdot r_2 \cdot (Gbest_i(t) - X_i(t)) \quad (2.42a)$$

$$X_i(t+1) = X_i(t) + v_i(t+1) \quad (2.42b)$$

burada w eylemsizlik ağırlığıdır, r_1 ve r_2 [0 1] aralığında düzgün dağılmış rastgele sayılardır ve c_1 ve c_2 sırasıyla bilişsel ve sosyal ivme katsayılarıdır.

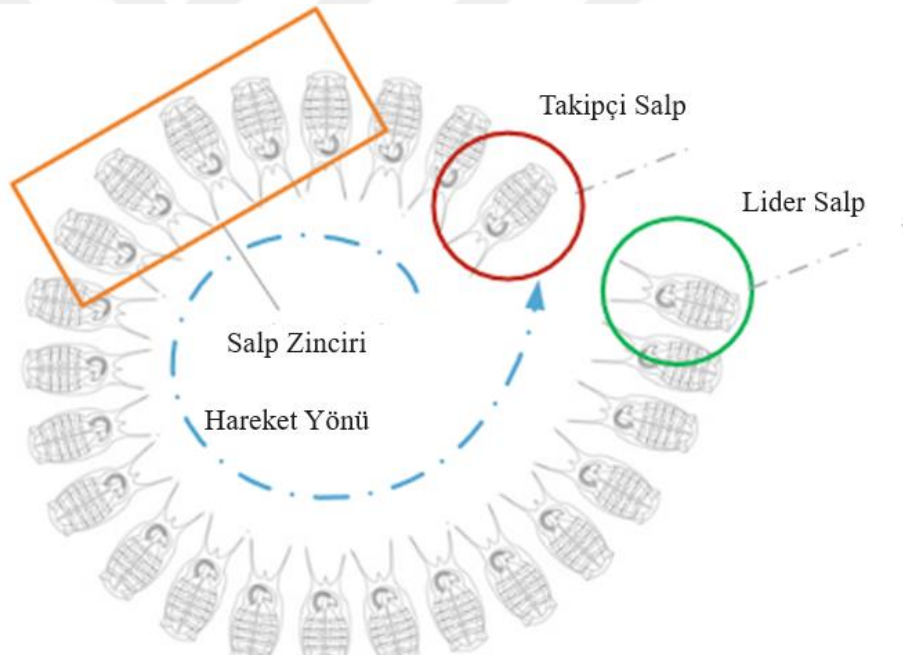
2.4.4. Salp Sürü Algoritması (SSA)

Salp sürü algoritması, Mirjalili ve diğerleri tarafından önerilen, doğadan ilham alan yeni bir optimizasyon yöntemidir [59]. SSA'nın amacı, doğadaki salplerin sürü davranışını taklit ederek popülasyon bazlı bir optimize edici geliştirmektir.

SSA, paralel ve seri modlarda yetenekli, esnek, basit ve anlaşılması ve kullanılması kolay bir sistem olarak düşünülebilir. Ayrıca, çeşitlendirme ve yoğunlaşma eğilimleri arasında ince bir denge kurmak için uyarlanabilir şekilde azalan tek bir parametreye

sahiptir. Yerel optimuma erken yakınsamayı önlemek için, salplerin konum vektörleri, dinamik bir ajan kalabalığındaki diğer salpler dikkate alınarak kademeli olarak güncellenir. Salplerin dinamik hareketleri, SSA'nın yerel optimuma takılma ve erken yakınsama dezavantajlarından kaçma konusundaki arama yeteneklerini artırır. Ayrıca sürünün diğer üyelerini özellik alanının daha iyi alanlarına yönlendirmek için şimdiye kadar bulunan elit salp de tutulur.

SSA yinelemeli bir yapıya sahiptir. Bu nedenle, problemin sınırlayıcı kutusu içinde bazı rastgele bireyleri (yani salpleri) yinelemeli olarak üretir ve geliştirir. Daha sonra tüm salpler konum vektörlerini (zincirin lideri ve takipçileri) güncellemelidir. Lider salp bir besin kaynağına (F) doğru saldırırken, tüm takipçiler salplerin geri kalanına (ve lidere doğrudan veya dolaylı olarak) doğru hareket edebilir [59]. Salp zincirinin bir örneği Şekil 2.8'de gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Salp zinciri ve lider, takipçi kavramı

X salp popülasyonu, d boyutlu N ajanlardan oluşur. Dolayısıyla Denklem (2.43)'te açıklandığı gibi $N \times d$ boyutlu bir matris tarafından açığa çıkarılabilir [59]:

$$X_i = \begin{bmatrix} x_1^1 & x_2^1 & \cdots & x_d^1 \\ x_1^2 & x_2^2 & \cdots & x_d^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1^N & x_2^N & \cdots & x_d^N \end{bmatrix} \quad (2.43)$$

SSA’da lider salpin pozisyonu Denklem (2.44)’teki gibi hesaplanır.

$$x_j^1 = \begin{cases} F_j + c_1 ((ub_j - lb_j)c_2 + lb_j) c_3 \geq 0.5 \\ F_j - c_1 ((ub_j - lb_j)c_2 + lb_j) c_3 < 0.5 \end{cases} \quad (2.44)$$

burada x_j^1 liderin konumunu belirtir ve F_j , j . boyuttaki besin kaynağının konum vektörünü gösterir, ub_j , j . boyutun üst sınırını gösterir ve lb_j , j . boyutun alt sınırını temsil eder, c_2 ve c_3 $[0,1]$ aralığında rastgele bir değerdir. c_1 , Denklem (2.45)’teki gibi ifade edilir ve algoritmanın en önemli parametresidir.

$$c_1 = 2e^{-\left(\frac{4t}{Tmax}\right)^2} \quad (2.45)$$

burada t yinelemeyi gösterirken $Tmax$ maksimum yineleme sayısını gösterir. İterasyon sayısı arttıkça bu parametre azalır. Takip eden salplerin konumu belirlemek için Denklem (2.46) kullanılır.

$$x_j^i = \frac{x_j^i + x_j^{i-1}}{2} \quad (2.46)$$

burada $i \geq 2$ ve x_j^i i . takipçi salpin j . boyuttaki konumudur.

2.4.5. Balina Optimizasyon Algoritması (WOA)

Mevcut literatür, WOA’nın karmaşık mühendislik optimizasyonu sorunlarını çözmede inanılmaz bir işlevselliğe sahip olduğunu ileri sürmektedir [68]. Basitlik, esneklik, hızlı yakınsama ve stokastik doğa gibi göze çarpan nimetleri, literatürdeki yerini sağlamlaştırmasına sebep olmuştur. WOA için kurallar dizisi çok az yönetim parametresi gerekir; pratik olarak en basitinden tek bir parametrenin (zaman aralığı) ince ayarlanması istenir. Şekil 2.9’da gösterilen kambur balinalara ait avlanma davranışları üç aşamada gerçekleşmektedir. Avın etrafını sarmak, kabarcık ağıyla saldırı yöntemi (sömürü aşaması) ve av aramak (keşif aşaması). WOA bu üç aşamalı avlanma sürecinin tanımı ve matematiksel ifadesi aşağıdaki gibidir [69].

Kambur balinalar av alanını anlayabilir ve onları kuşatabilir. Arama alanı içindeki en iyi düzenin konumu her zaman önceden tanınmadığından, WOA günümüzün en iyi aday cevabının hedef av olduğunu veya optimuma yakın olduğunu varsayar. En iyi

arama aracısını belirlemek için çaba gösterilirken, diğer arama araçları en iyi arama aracısına yakın konumlarını güncelleyeceklerdir. Bu davranış [69]'te söylendiği gibi Denklem (2.47) ve Denklem (2.48) ile ifade edilir. $\vec{A}$ ve $\vec{C}$ vektörleri Denklem (2.49) ve Denklem (2.50) ile hesaplanır.

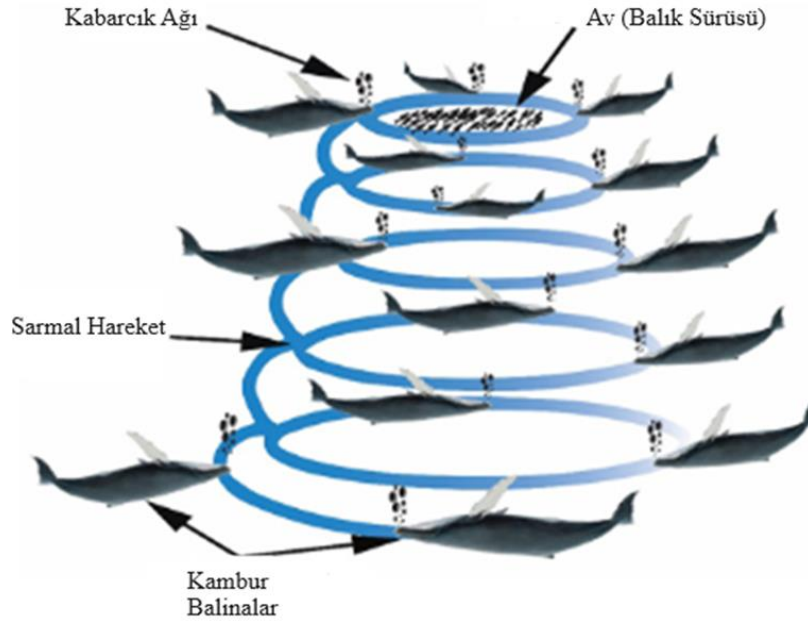
$$\vec{D} = |\vec{C} \cdot \vec{X}^*(t) - \vec{X}(t)| \quad (2.47)$$

$$\vec{X}(t+1) = \vec{X}^*(t) - \vec{A} \cdot \vec{D} \quad (2.48)$$

$$\vec{A} = 2\vec{a} \cdot \vec{r} - \vec{a} \quad (2.49)$$

$$\vec{C} = 2 \cdot \vec{r} \quad (2.50)$$

burada $\vec{X}^*$ genel en iyi konumdur, $\vec{X}$ balina konumunu temsil eder, t son yinelemeyi belirtir, $\vec{a}$ yinelemeler boyunca 2 ile 0 aralığında doğrusal olarak azaltılmış bir değerdir. r , $[0, 1]$ aralığında rastgele bir sayıdır.



Şekil 2.9. Kambur balinaların kabarcık ağı avlanma davranışları [69].

Kambur balinanın kabarcık ağı davranışını formüle etmek için, Şekil 10'da da görülebileceği gibi kambur balinaların sarmal şeklindeki hareketini taklit etmek için, Denklem (2.51) ve (2.52) kullanılır [70].

$$\vec{X}(t+1) = \vec{D'} \cdot e^{bl} \cdot \cos(2\pi l) + \vec{X^*}(t) \quad (2.51)$$

$$\vec{X}(t+1) = \begin{cases} \vec{X^*}(t) - \vec{A} \cdot \vec{D} & p < 0.5 \\ (\vec{D'}) \cdot e^{bl} \cdot \cos(2\pi l) + \vec{X^*}(t) & p \geq 0.5 \end{cases} \quad (2.52)$$

burada b , logaritmik spiralin şeklini açıklayan bir sabiti temsil eder. Ayrıca l $[-1, 1]$ aralığında ve p $[0, 1]$ aralığında eşit olarak dağıtılan rastgele sayılardır.

Av arama (keşif) aşamasını Denklem (2.53) ve Denklem (2.54) temsil eder. Global optimize edicilere sahip olmak için, eğer $A > 1$ veya $A < -1$ ise, arama aracı, en iyi arama aracısının yerine rastgele yeni bir arama aracı seçer.

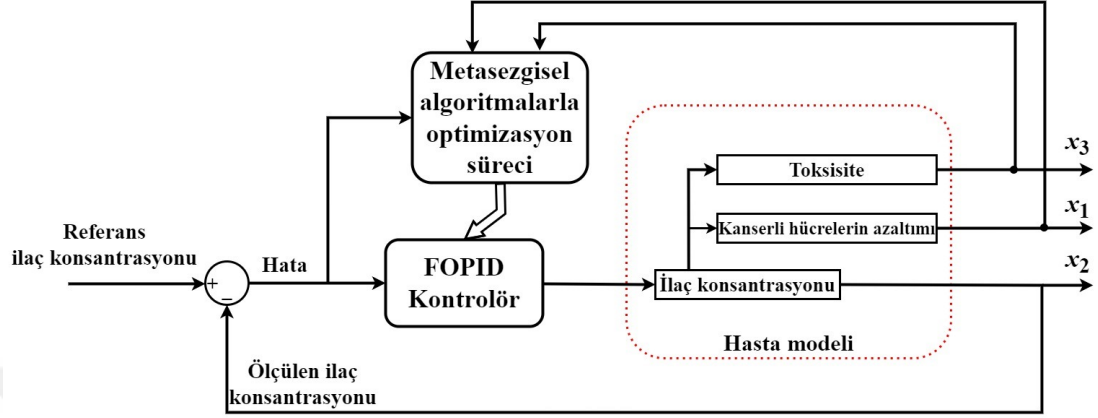
$$\vec{D} = |\vec{C} \cdot \vec{X_{rand}} - \vec{X}| \quad (2.53)$$

$$\vec{X}(t+1) = \vec{X_{rand}} - \vec{X} \cdot \vec{D} \quad (2.54)$$

Burada $\vec{X_{rand}}$, mevcut yinelemede balinalar arasından keyfi olarak aday gösterilmesini temsil eder.

3. SİMÜLASYON ÇALIŞMALARI VE SONUÇLAR

3.1. FOPID Kontrollü Anti-Kanser İlaç Dağıtım Sisteminde Metasezgisel Algoritmaların Performanslarının Karşılaştırması



Şekil 3.1. Optimize edilmiş FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sisteminin blok diyagramı

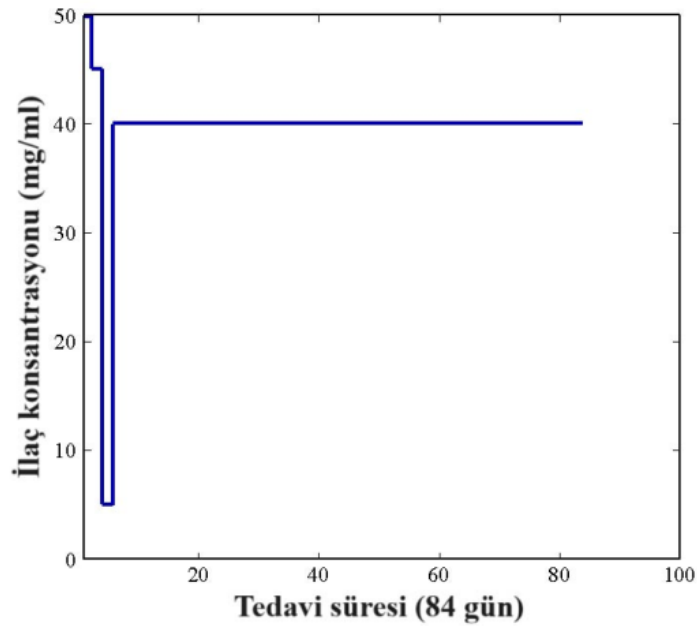
Şekil 3.1’de optimize edilmiş FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sisteminin blok diyagramı görülmektedir. Bölüm 2.5’te açıklanan beş farklı meta-sezgisel optimizasyon algoritması, FOPID kontrolörün parametrelerini optimize etmek için kullanılmıştır. Literatür bu algoritmaların birçok farklı varyasyonunu bulundurmaktadır. Ancak, bu çalışmada algoritmaların standart versiyonları kullanılarak, bu algoritmaların FOPID kontrolörünün anti-kanser ilaç salınım sistemini yönetmedeki başarılarının adil bir biçimde karşılaştırılması hedeflenmiştir. Tüm algoritmalar için popülasyon büyüklüğü ve iterasyon 30 olarak belirlenmiştir. Optimizasyon işlemi 30 kez tekrarlanmıştır. Parametre arama aralıkları ise K_P , K_I ve K_D için $[0 \ 1000]$, λ ve μ için $[0 \ 2]$ olarak seçilmiştir. Bu çalışmada hata $e(t)$, istenen ilaç konsantrasyonu ($D_d(t)$) ile gerçek ilaç konsantrasyonu ($D_a(t)$) arasındaki farktır. Uygunluk fonksiyonu, Denklem (3.1)’de verilen integral mutlak hata (IAE) ile temsil edilir. Böylece ilaç konsantrasyonuna bağlı olan toksisitenin hasta sağlığı açısından en yüksek düzeye ulaşmasını önlenmek amaçlanmıştır.

$$IAE = \int_0^t |D_d(t) - D_a(t)| = \int_0^t |e(t)|.dt \quad (3.1)$$

FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sisteminin performansı Denklem (3.2)'de verilen performans indeksi ile belirlenmiştir. Performans indeksi, 84 günlük tedavi süresi boyunca tümör hücresi popülasyonuna bağlıdır [15, 19, 23].

$$I = x_1(t_f) \quad (3.2)$$

Çalışmanın bu bölümünde [15, 19, 21, 23, 28] takip edilmiş ve kanser tedavisinde standart olan 84 günlük tedavi programını kullanılmıştır. Arzu edilen ilaç konsantrasyonuna yönelik tedavi programının profili Şekil 3.2'de görülmektedir. Tedavinin ilk aşamasında, hastaya anti-kanser ilaçlar ilk verildiğinde, hasta metabolizması iyi durumdadır ve kanser hücreleri ilaca karşı direnç geliştirmemiştir. Bu durum göz önünde bulundurularak tedavinin ilk iki günü 50 mg/ml, sonraki iki gün ise 45 mg/ml konsantrasyonunda olmak üzere damar yolu ile uygulanır. Üçüncü iki günlük dönemde ilaç konsantrasyonu 5 mg/ml'ye düşürülür, böylece ilaç toksisitesinin neden olduğu olumsuz etkileri azaltılır. Tedavi süresinin kalan 78 günü boyunca ilaç dozu 40 mg/ml'de sabit tutulur. Algoritmaların 30 bağımsız çalıştırılmasından elde edilen uygunluk fonksiyonunun (IAE) istatistiksel sonuçları Çizelge 3.1'de listelenmiştir. Standart sapma, her bir değerin ortalamadan ne kadar uzakta olduğunu gösterir, dolayısıyla bu değer kararlılık hakkında bilgi verir. PSO'nun diğer meta-sezgisel algoritmalara göre daha kararlı olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 3.2. Arzu edilen ilaç konsantrasyonuna yönelik tedavi programının profili.

Çizelge 3.1. Uygunluk fonksiyonu için elde edilen istatistiksel sonuçlar.

	AHA	GWO	PSO	SSA	WOA
En İyi	1,163	1,437	1,438	0,848	1,001
En Kötü	1,439	1,440	1,439	1,438	1,441
Ortanca Değer	1,436	1,438	1,438	1,385	1,438
Ortalama	1,398	1,439	1,438	1,333	1,424
Standart Sapma	0,0763	0,0008	0,0002	0,1661	0,0789

Çizelge 3.2. Optimizasyon işleminden sonra elde edilen FOPID kontrolör parametreleri.

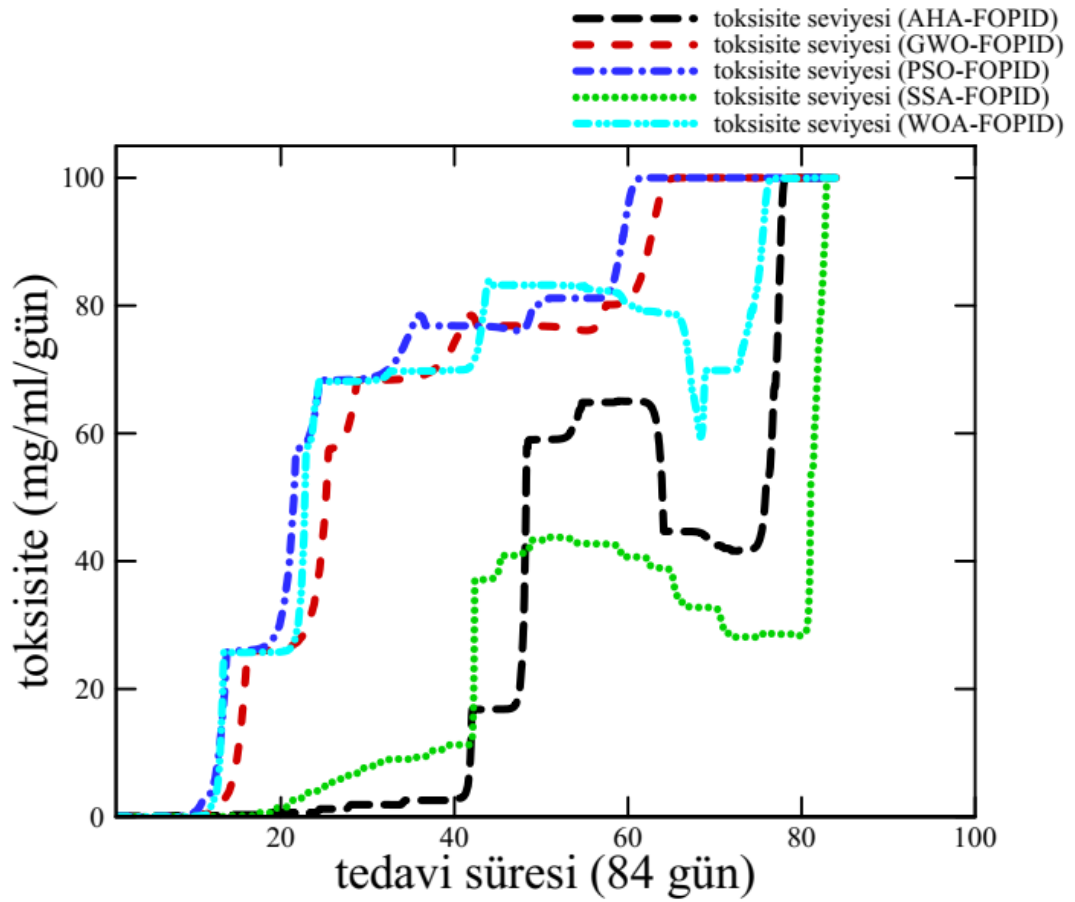
	AHA-FOPID	GWO-FOPID	PSO-FOPID	SSA-FOPID	WOA-FOPID
K_P	966,275	981,748	1000	1000	1000
K_I	372,131	1,756	612,432	0,0541	1000
λ	0,029	0,753	0,069	0,004	0,003
K_D	87,932	999,973	638,310	19,758	16,549
μ	1,529	0,005	0,082	1,997	1,999

Çizelge 3.2 optimizasyon sonucu elde edilen FOPID kontrolöre ait parametreleri göstermektedir. Şekil 3.3, optimize edilmiş FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sisteminin toksisite seviyelerini temsil etmektedir. Günde en fazla toksisite düzeyi hasta güvenliğini açısından 100 mg/ml'nin altında tutulmuştur. Ortalama toksisite seviyeleri AHA-FOPID için 28,708 mg/ml/gün, GWO-FOPID için 61,755 mg/ml/gün, PSO-FOPID için 66,016 mg/ml/gün, SSA-FOPID için 21,905 mg/ml/gün ve WOA-FOPID için 60,311 mg/ml/gün' dür. Toksisite düzeylerinin diğer çalışmalara [24, 29] göre belirgin şekilde düşük olması, tedavi sürecinde hastanın konforu ve oluşacak toksik yan etki açısından oldukça önemlidir. Nihai kanser hücrelerinin sayısı ve performans indeksleri Çizelge 3.3'te görülmektedir. PSO-FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemi nihai kanser hücresi sayısını 35,255'e düşürmeyi başarırken, GWO-FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemi ise bu sayıyı 35,253'e düşürmeyi başarmıştır. GWO-FOPID ve PSO-FOPID'in performanslarındaki benzerlikler, Şekil 3.3 ve Şekil 3.4'te gösterilen yakın profillerden de görülebilir. Performans indeksi tedavi süresi boyunca tümör hücre popülasyonu ile ters orantılıdır bir değerdir. Sistemin performansını değerlendirmek adına önemli bir ölçüttür. Performans indeksi ne kadar yüksek olursa sistem o kadar etkili çalışır. GWO-FOPID

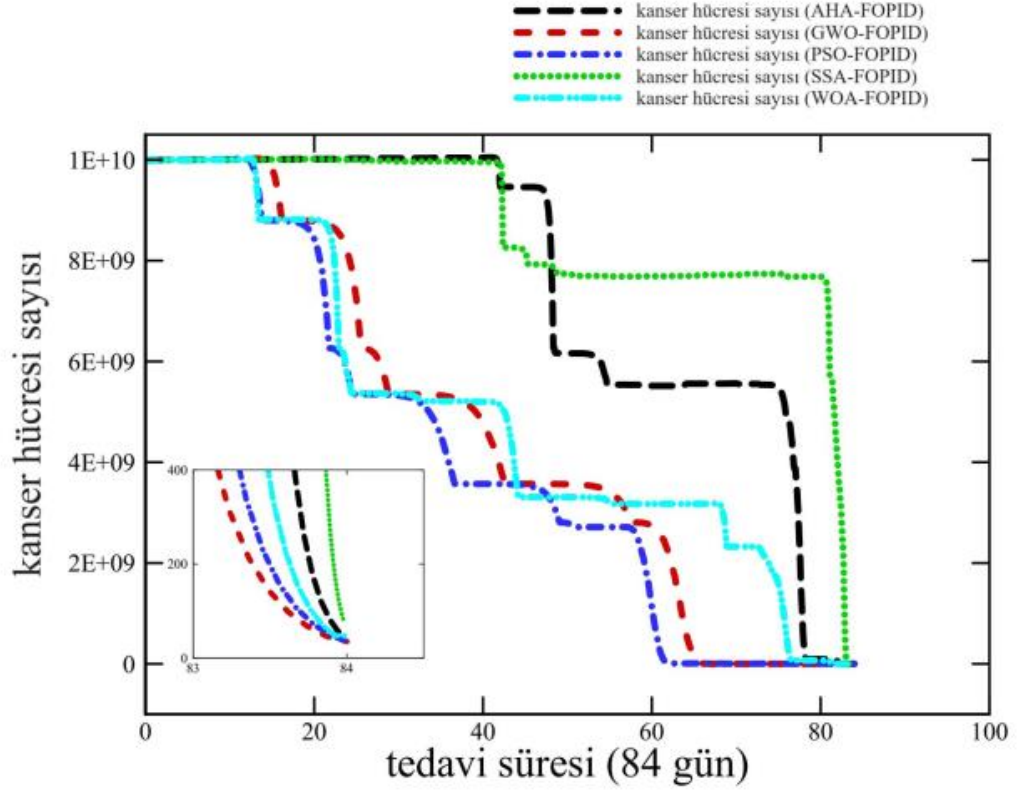
ve PSO-FOPID'in 24,07 performans indeksi ile diğer algoritmalarla optimize edilen ilaç salınım sistemlerine nazaran daha iyi performans gösterdiği açıkça görülebilmektedir.

Çizelge 3.3. Farklı optimizasyon algoritmaları için nihai kanser hücresi sayısı ve performans indeksi karşılaştırması.

	Nihai Kanser Hücresi Sayısı	Performans İndeksi (PI)
AHA-FOPID	53,925	23,64
PSO-FOPID	35,255	24,07
GWO-FOPID	35,253	24,07
SSA-FOPID	82,253	23,22
WOA-FOPID	47,056	23,78



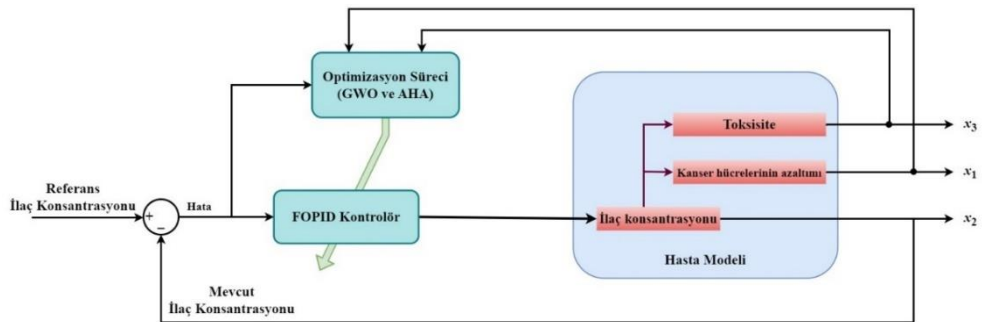
Şekil 3.3. Optimize edilmiş FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemlerinin toksisite sonuçları



Şekil 3.4. Optimize edilmiş FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemlerinin kanser hücrelerinin sayısı.

3.2. Çok Amaçlı Optimal FOPID Kontrolör

Şekil 3.5, optimal FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sisteminin blok diyagramını göstermektedir. FOPID kontrolörü istenen ilaç konsantrasyonu ile gerçek ilaç konsantrasyonu arasındaki farkı, yani hatayı azaltmak için çalışır. FOPID kontrol cihazının parametrelerinin optimizasyonu için AHA ve GWO algoritmaları kullanılmıştır. Optimizasyon sürecinde tümörün kütlesi ve kümülatif ilaç toksisitesinin sınırları dikkate alınır.



Şekil 3.5. Optimal FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sisteminin blok diyagramı

Çalışmanın bu kısmında daha önceki birçok çalışmada [15, 19, 21, 23, 28] olduğu gibi Şekil 3.2'deki ilaç konsantrasyonuna yönelik tedavi programı profili kapalı döngü sistemin girişine uygulanmıştır. İstenilen ilaç konsantrasyonu için 84 günlük tedavi süresi dikkate alınmıştır.

Bu çalışmada birden fazla hedefi olan uygunluk fonksiyonu (Objective Function-OF) belirlenmiştir. Kemoterapi ilaç salınım sistemlerinin temel amacı kanser hücrelerini mümkün olduğu kadar öldürmektir. Bu nedenle OF'ye kanser hücresi sayısındaki azalmayı temsil eden bir terim daha dahil edilmiştir. Böylece OF, Denklem (3.6)'daki gibi oluşturulur.

$$OF = a. \int_0^t |e(t)| . dt + b. 10^{12} \exp(-x_1) \quad (3.6)$$

burada a ve b $[0, 1]$ aralığındaki ağırlıklandırma faktörleri iken , $e(t)$ istenen ilaç konsantrasyonu ile gerçek ilaç konsantrasyonu arasındaki hata farkıdır ve $10^{12} \exp(-x_1)$ tümör hücrelerinin sayısıdır.

Çizelge 3.4. Optimizasyon işlemi için FOPID kontrol cihazının parametre aralıkları.

Parametre	Alt Sınır	Üst Sınır
K_p	0	1E04
K_I	0	1E04
λ	0	2
K_D	0	1E04
μ	0	2

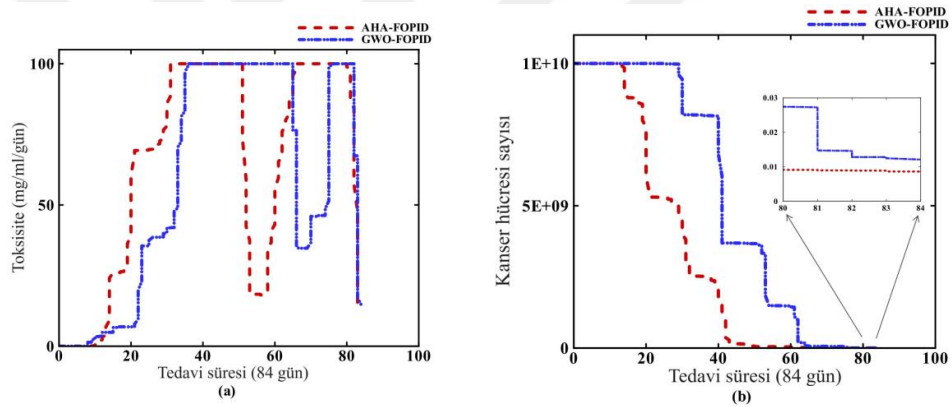
Çizelge 3.5. Optimizasyon süreci için OF sonuçlarının istatistiği.

	En İyi	En Kötü	Ortanca Değer	Ortalama	Standart Sapma
AHA-FOPID	2,075E-14	2,741E-03	9,962E-04	1,029E-03	4,720E-04
GWO-FOPID	2,339E-04	2,547E-03	4,460E-04	6,602E-04	6,725E-04

Çizelge 3.6. Anti-kanser ilaç salınım sistemi için GWO-FOPID ve AHA-FOPID'in optimize edilmiş parametreleri.

	K_p	K_I	λ	K_D	μ
AHA-FOPID	1335,768	3748,237	1,995	178,361	0,323
GWO-FOPID	557,204	4722,572	1,999	3468,528	1,999

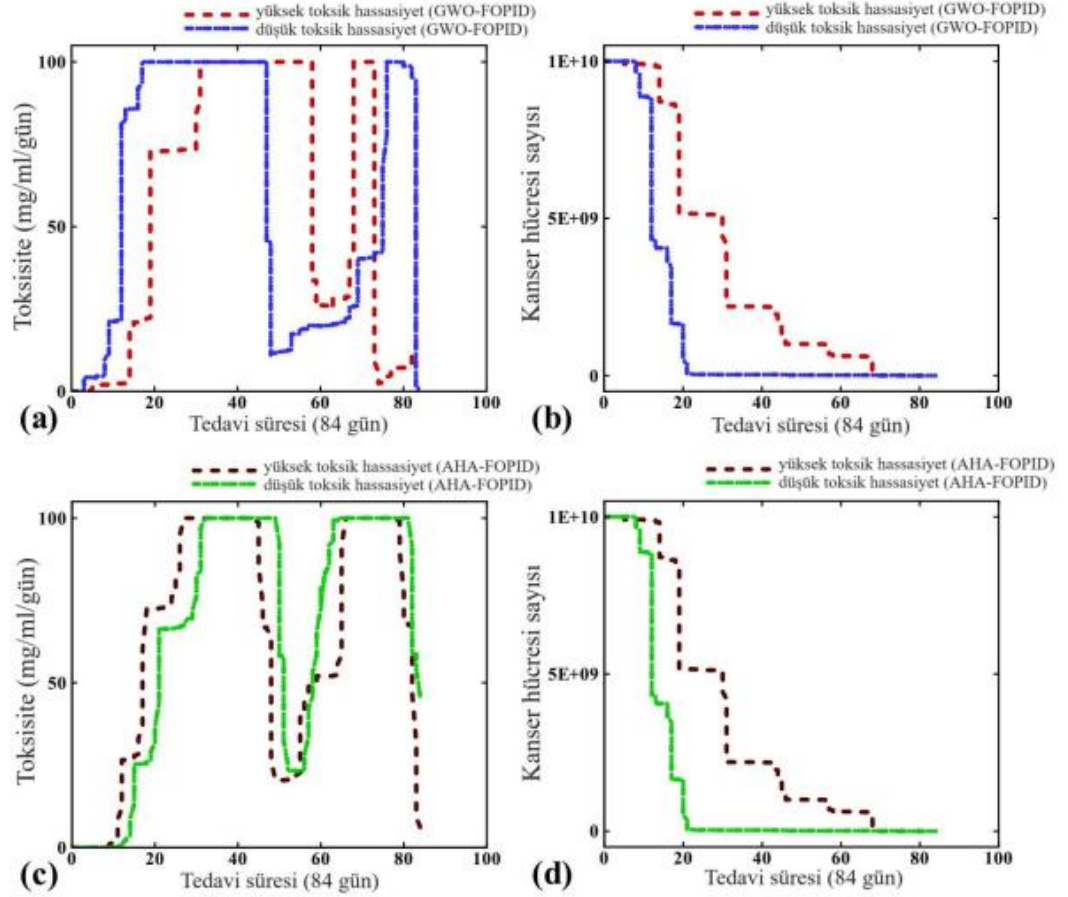
Şekil 3.6, AHA-FOPID ve GWO-FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemlerinin grafiksel sonuçlarını temsil etmektedir. Şekil 3.6a, AHA-FOPID ve GWO-FOPID kullanırken tedavi süresi boyunca hastanın toksisite düzeyini göstermektedir. Şekil 3.6a’da gösterildiği gibi, hastanın güvenliği için maksimum toksisite düzeyi 100 mg/ml/gün’de tutulur. AHA-FOPID kontrolör olarak kullanıldığında ortalama toksisite seviyesi 63,65’tir. GWO-FOPID kontrolör olarak kullanıldığında ortalama toksisite seviyesi 58,04’tür. Tedavi süresi boyunca kanser hücrelerinin sayısındaki değişiklik Şekil 3.6b’de gösterilmektedir. AHA-FOPID kullanılan sistemde nihai kanser hücresi sayısı 0,0086’ya, GWO-FOPID kullanılan sistemde ise 0,0121’e düşürülmektedir. Önerilen kontrolörlerin ilaç salınım yanıtları sayesinde nihai kanser hücresi sayısı bir hücreden oldukça azdır. Ayrıca AHA-FOPID’in kanser karşıtı ilaç salınım sisteminden daha iyi performans gösterdiği açıktır.



Şekil 3.6. Kanser karşıtı ilaç salınım kontrol sistemlerinin sonuçları:
(a) GWO-FOPID ve AHA-FOPID için toksisite seviyeleri,
(b) GWO-FOPID ve AHA-FOPID için kanser hücrelerinin sayısındaki değişiklik.

Önerilen kontrolörlerin güvenilirliğini doğrulamak için iki farklı anormal toksik hassasiyet durumu üzerinde simülasyonlar yapılır. Bu nedenle, hasta duyarlılığının toksisiteye yanıt olarak model parametresi η ’nin $\pm\%10$ oranında bozulduğu durumlar dikkate alınmıştır. Şekil 3.7, bu durumlar için AHA-FOPID ve GWO-FOPID’in sonuçlarını göstermektedir. Düşük toksik hassasiyet durumunda η 0,44’e, yüksek toksik hassasiyet durumunda ise η 0,36’ya eşittir. Sonuçlar yaklaşık olarak normal toksik hassasiyetle aynı profildir, yani $\eta=0,40$. Şekil 3.7a ve Şekil 3.7c, sırasıyla GWO-FOPID ve AHA-FOPID’in toksisite seviyelerini göstermektedir. Şekil 3.7b, GWO-FOPID kullanıldığında kanser kütleindeki azalmayı temsil ederken, Şekil 3.7d,

AHA-FOPID kullanıldığında kanser kütlesindeki azalmayı temsil eder. Düşük toksik hassasiyette ($\eta=0,44$), hasta kemoterapi ilaçlarının metabolizmasından kaynaklanan toksisiteye karşı daha az duyarlıdır.



Şekil 3.7. Anormal toksik hassasiyet altında anti-kanser ilaç salınım kontrol sistemlerinin sonuçları:

- (a) GWO-FOPID için toksisite seviyeleri,
- (b) GWO-FOPID için kanser hücrelerinin sayısındaki değişiklik,
- (c) AHA-FOPID için toksisite seviyeleri,
- (d) AHA-FOPID için kanser hücrelerinin sayısındaki değişiklik.

Çizelge 3.7. Anormal toksik hassasiyetler altında GWO-FOPID ve AHA-FOPID'in ortalama toksisiteleri, performans indeksleri ve nihai kanser hücresi sayıları

	Düşük Toksik Hassasiyet			Yüksek Toksik Hassasiyet		
	Ortalama Toksisite	Nihai Kanser Hücresi Sayısı	Performans İndeksi	Ortalama Toksisite	Nihai Kanser Hücresi Sayısı	Performans İndeksi
GWO-FOPID	59,31	0,0103	32,21	55,01	0,0685	30,31
AHA-FOPID	64,32	0,0017	34,02	62,35	0,0262	31,27

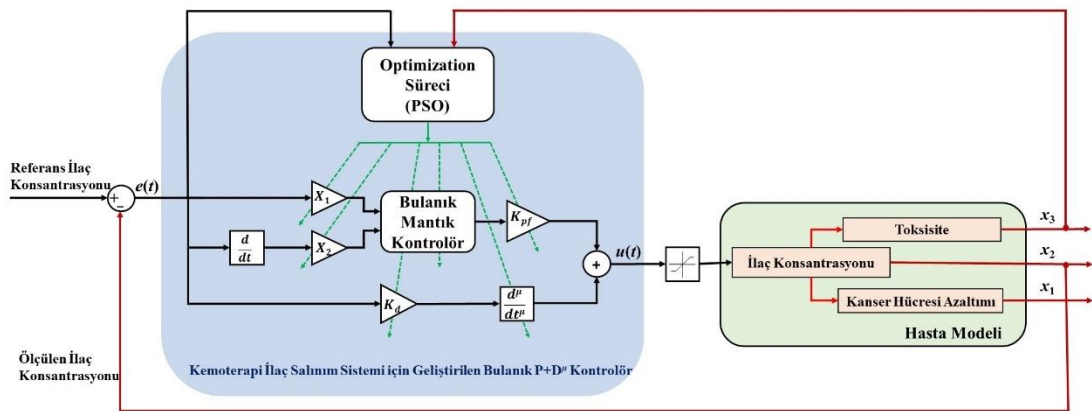
Çizelge 3.7’de sunulan sonuçlara göre hem GWO-FOPID hem de AHA-FOPID, Martin modeli veya bunun değiştirilmiş versiyonu kullanılarak oluşturulan kemoterapi ilaç planlamasında şu ana kadar bildirilen tüm sonuçları geride bırakmıştır. Daha da önemlisi, AHA-FOPID kanser tedavisi hedefini başarılı bir şekilde karşılayarak en yüksek performans indeksi 32,39 ve en küçük nihai kanser hücresi sayısı olan 0,0086’ya ulaştırır.

Çizelge 3.8. Farklı yöntemler için performans indeksi ve nihai kanser hücresi sayılarının karşılaştırılması.

Kontrol Yöntemi	Performans indeksi	Nihai Kanser Hücresi Sayısı
Martin [15]	16,84	4,88E+04
Tan ve diğerleri [18]	17,99	1,53E+04
Tsai ve diğerleri [21]	24,74	18,0
Algoul ve diğerleri [24]	24,92	15,0
El-Garawany ve diğerleri [28]	24,95	14,63
Khadraoui ve diğerleri [26]	27,56	1,078
Karar ve diğerleri [29]	27,63	0,806
GWO-FOPID	32,05	0,0121
AHA-FOPID	32,39	0,0086

3.3. Optimal Bulanık P+D^u Kontrolör

Çalışmanın bu bölümünde, anti-kanser ilaç salınım sistemini gerçekleştirebilmek için PSO ile optimize edilmiş Bulanık P+D^u kontrolörün uygulanması ele alınmıştır. Bölüm 2.3.3’te önerilen hibrit kontrol şeması da dahil olmak üzere kapalı döngü anti-kanser ilaç salınım sisteminin blok şeması Şekil 3.8’de gösterilmektedir.



Şekil 3.8. PSO ile optimize edilmiş hibrit bulanık P+D^u kontrolörlü anti-kanser ilaç salınım sistemi blok diyagramı

Bölüm 3.1’de bahsedilen ve Şekil 3.2’de gösterilen ilaç doz profili kapalı döngü sistemin girişine uygulanmıştır. Ayrıca Bölüm 2.4.3’te bahsedilen PSO algoritması kullanılarak, X_1 , X_2 , K_{pf} , K_d , μ dahil kontrolörün toplam yirmi yedi parametresi ve Denklem (2.22)’de açıklanan tüm üyelik fonksiyonlarının ortalama ve varyans değerleri optimize edilmiştir. Denklem (2.5) ve (2.6)’daki sınırlara uyularak bu parametrelerin arama aralıkları belirlenmiştir. Böylece hasta açısından güvenli düzeyde ilaç salınımı hedeflenmiştir. Parametrelerin arama aralıkları X_1 , X_2 için [0.001 0.2]; K_{pf} , K_d için [0 100]; μ için [0 2] olarak belirlenmiştir.

Uygunluk fonksiyonunun iyi seçilmesi geliştirilen kontrolör için en uygun parametre değerlerini elde etmek açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada Denklem (3.1)’de verilen IAE’ye ek olarak literatürde yaygın olarak kullanılan performans indeksleri uygunluk fonksiyonları olarak ele alınmıştır: integral zaman ağırlıklı mutlak hatanın integrali (ITAE) (Denklem (3.3)), integral karesel hata (ISE) (Denklem (3.4)) ve zaman ağırlıklı integral karesel hata (ITSE) (Denklem (3.5)).

$$ITAE = \int_0^{t_f} t |D_d(t) - D_a(t)| dt = \int_0^{t_f} t |e(t)| dt \quad (3.3)$$

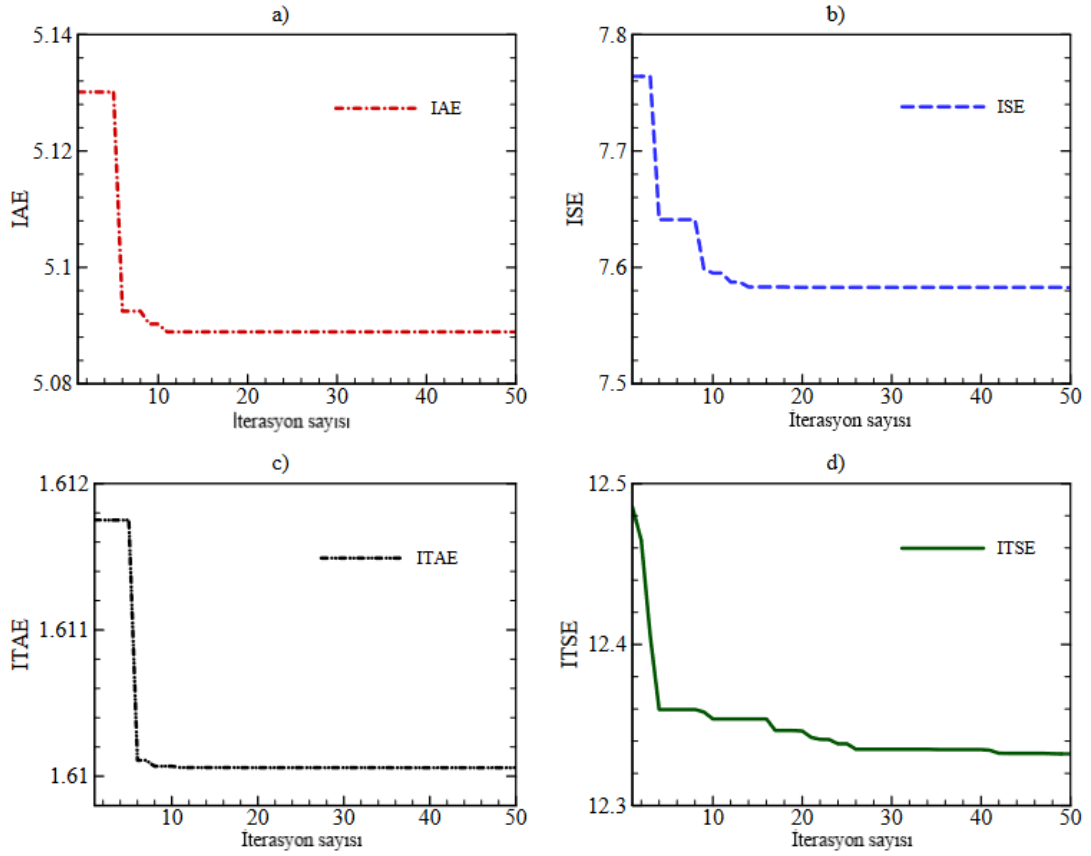
$$ISE = \int_0^{t_f} (D_d(t) - D_a(t))^2 dt = \int_0^{t_f} (e(t))^2 dt \quad (3.4)$$

$$ITSE = \int_0^{t_f} t (D_d(t) - D_a(t))^2 dt = \int_0^{t_f} t (e(t))^2 dt \quad (3.5)$$

Tüm performans indeksleri için PSO’nun yakınsama eğrileri Şekil 3.9’da gösterilmektedir. Şekil 3.9’dan açıkça görülebileceği gibi, her performans indeksi için PSO’nun yinelemelerin ilk aşamalarından itibaren yakınsama hızı açısından başarılı bir optimizasyon süreci gerçekleştirdiği açıktır. PSO ile optimizasyon sonrasında elde edilen ağırlıklandırma parametreleri (X_1 , X_2 ve K_{pf}), FOPD kontrolörün parametreleri (K_d , μ) ve optimizasyon sürecinde elde edilen en iyi uygunluk değerleri de Çizelge 3.9’da listelenmiştir.

Çizelge 3.10, çeşitli performans indeksleri kullanılarak yapılan simülasyon çalışmaları sonucunda elde edilen performans ölçümlerini göstermektedir. Sistemin performansını değerlendirmek adına performans indeksleri ve nihai kanser hücresi sayıları göz önüne alındığında IAE indeksinin optimizasyon sürecinde en iyi sistem çıktıларını ürettiğini

göstermektedir. Tasarlanan kontrolör hasta açısından günde en fazla 100 mg/ml olan güvenli toksik seviyeyi aşmadan çalışmıştır. Tedavi süresi sonunda ortalama toksisite seviyesi 97,18 iken nihai kanser hücresi sayısı, 5,084E-08'e düşmektedir.



Şekil 3.9. Farklı hata kriterleri için PSO'nun yakınsama eğrileri: a) IAE, b) ISE, c) ITAE, d) ITSE.

Çizelge 3.9. Farklı hata kriterleri için PSO ile elde edilen parametreler ve uygunluk değerleri.

	IAE	ISE	ITAE	ITSE
X_1	0,0824	0,0795	0,0728	0,099
X_2	0,0797	0,0549	0,0803	0,0729
K_{pf}	58,4133	76,8973	72,0068	70,8953
K_d	77,3365	61,0779	88,1986	56,8949
μ	1,3825	1,5239	0,9509	0,8680
Uygunluk değeri	5,089	7,583	1,610	12,332

Optimizasyon sürecinde ISE indeksi tarafından elde edilen performans ölçümleri, IAE indeksi tarafından elde edilenlerden daha kötü olsa da olumludur. Bu durumda tedavi süresi sonunda nihai kanser hücresi sayısı 2,373E-07'ye düşürülür ve performans indeksi 42,885 olarak hesaplanır. Tedavi süresinin sonunda ITAE için performans

indeksi 24,531 iken nihai kanser hücresi sayısı 22,19'a düşürülmüştür. Benzer bir şekilde ITSE için performans indeksi 23,212 iken nihai kanser hücresi sayısı 82,99'a düşürülmüştür. ITAE ve ITSE indeksi için elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında IAE ve ISE indeksleri kullanılarak elde edilen sonuçlara göre nihai kanser hücresi sayılarının oldukça yüksek olduğu görülebilmektedir. Aynı şekilde performans indeksleri de kıyaslandığında ITAE ve ITSE indeksleri ile elde edilen sonuçlarda oldukça düşük olduğu görülmektedir.

Çizelge 3.10. Farklı hata kriterleri kullanılarak anti-kanser ilaç salınım sistemi için elde edilen ölçümler.

	İlaç Konsantrasyonu		Toksosite		Nihai Kanser Hücresi Sayısı	Performans İndeksi
	Ortalama	Maks.	Ortalama	Maks.		
IAE	39,78	50	97,18	100	5,084E-08	44,426
ISE	39,68	50	96,83	100	2,373E-07	42,885
ITAE	32,67	50	78,81	100	22,19	24,531
ITSE	33,82	50	86,50	100	82,99	23,212

3.3.1. Gürbüzlük Testleri

3.3.1.1. Hasta içi parametre değişimi

Kontrolörün gürbüzlüğüne değerlendirmek amacıyla, oluşturulan kontrolör için hasta modelinin temel parametreleri olan tümör hücrelerin büyüme hızı (v), birim ilaç konsantrasyonu başına birim zamanda yok edilen hücre sayısı (ω) ve ilacın bozulması (γ) ve toksik hassasiyetin (η) nominal değerlerine $\pm\%20$ uygulanmıştır. Çizelge 3.11, her parametrenin $\pm\%20$ oranında değiştirilmesiyle elde edilen performans ölçümlerini göstermektedir. Çizelge 3.11, nihai kanser hücresi sayısının, tümör hücrelerin büyüme hızı (v), birim ilaç konsantrasyonu başına birim zamanda yok edilen hücre sayısı (ω) ve ilacın bozulması (γ) ile ilgili parametre değişimlerinden çok az etkilendiğini göstermektedir.

Diğer parametrelerin aksine toksik hassasiyetin değişmesi sistemin performansını ve tedavinin etkinliğini etkilemektedir. η 'nin $\pm\%20$ oranında değiştirilmesiyle elde edilen alt ($\eta=0,32$) ve üst ($\eta=0,48$) sınırlar altında elde edilen grafiksel sonuçlar Şekil 3.10'da

gösterilmektedir. Düşük toksik duyarlılığın sonuçları ($\eta=0,48$) normal toksik hassasiyet durumlarına oldukça benzemektedir. Düşük toksik hassasiyet durumunda hesaplanan performans indeksi 44,426'dır. Tedavi süresinin sonunda nihai kanser hücresi sayısı $5,084E-08$ 'e düşmektedir. Ancak elde edilen ortalama toksisite seviyesi 97,53 olup güvenli sınırlar içinde kalmasına rağmen normal toksik hassasiyet durumuna nazaran daha yüksektir. Düşük toksik hassasiyet durumunda, hastanın fiziksel durumu iyileştiğinden ve artan ilaç konsantrasyonlarına karşı daha az duyarlı olduğundan bu küçük fark beklenir. Bu nedenle, sırasıyla ilaç dozu, gerçek ilaç konsantrasyonu ve kümülatif toksisite için Denklem (2.4), Denklem (2.5) ve Denklem (2.6)'daki sınırlamaları kullanılarak hasta için güvenli bir aralıkta tutulur. Bununla birlikte, yüksek toksik hassasiyet durumunda ($\eta=0,32$) hastanın toksisiteye daha duyarlı olması nedeniyle hem ilaç dozu hem de konsantrasyonu istenen seviyelere ulaşamamıştır. Dolayısıyla, $\eta=0,32$ için performans indeksi 43,264 iken nihai kanser hücresi sayısı $1,624E-07$ 'dir. Nihai kanser hücresi sayısı normalden biraz daha yüksek olsa da toksisite düzeyi güvenli bir aralıkta tutulur ve tümörün boyutu tek bir hücreden çok daha küçüktür. Bu veriler ışığında önerilen kontrolörün bu durumda da başarılı olduğu görülmektedir.

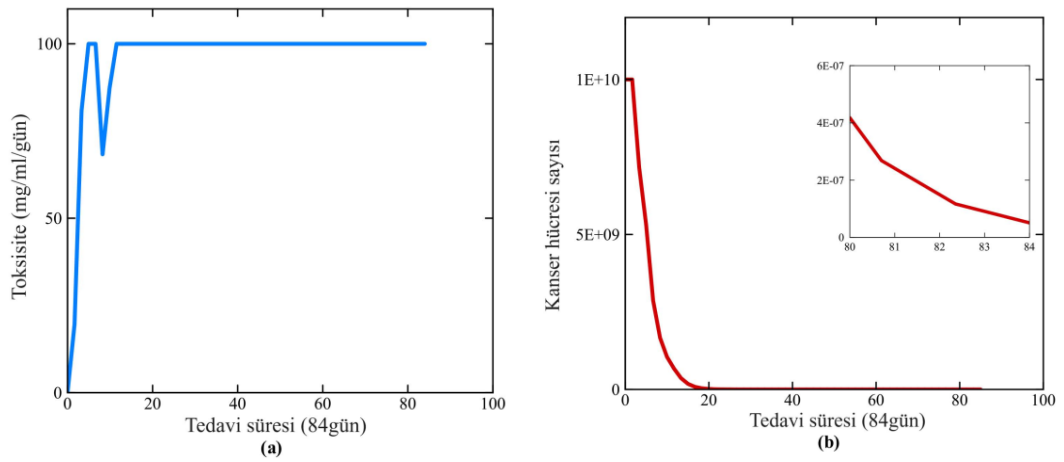
Çizelge 3.11. Hasta içi parametrelerin bozulması durumunda anti-kanser ilaç salınımına yönelik elde edilen performans ölçümleri.

Parametre	Değiştirilmiş Değer	İlaç Konsantrasyonu		Toksisite		Nihai Kanser Hücresi Sayısı	Performans İndeksi
		Ortalama	Maks.	Ortalama	Maks.		
ν	$7,92E-4$	38,11	50	96,09	100	$3,478E-08$	44,805
	$11,88E-4$	38,11	50	96,09	100	$7,398E-08$	44,051
ω	$6,72E-3$	38,11	50	96,09	100	$1,574E-07$	43,365
	$10,08E-3$	38,11	50	96,09	100	$6,738E-09$	45,438
γ	0,216	33,75	50	92,95	100	$1,780E-06$	40,870
	0,324	33,80	50	93,09	100	$2,176E-05$	38,064
η	0,32	39,61	50	96,66	100	$1,624E-07$	43,264
	0,48	39,79	50	97,53	100	$5,084E-08$	44,426

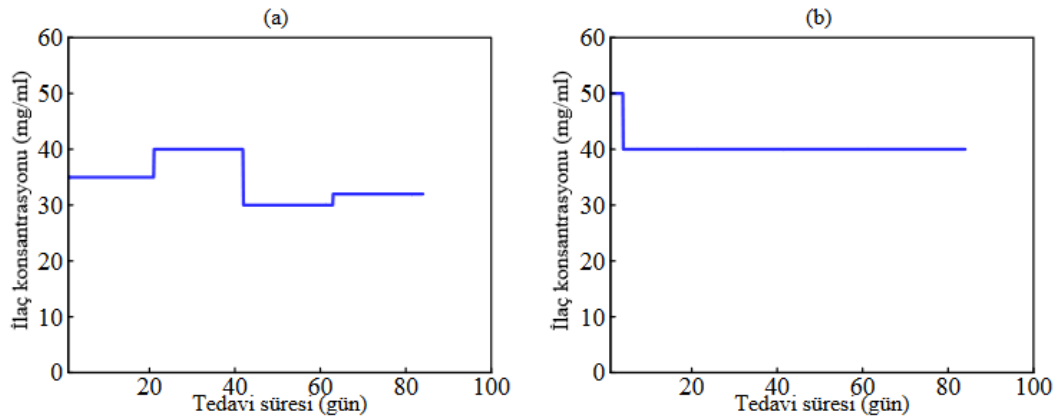
3.3.1.2. Farklı tedavi planlarının uygulanması

Önerilen kontrolör, birçok çalışmada standart kemoterapi tedavisi olarak öngörülen 84 günlük tedavi profili kullanılarak normal koşullar ve parametre bozuklukları altında

değerlendirilmektedir. Bu alt bölümde tasarlanan kontrolörün doğrulanması için iki farklı iyileştirme planı kullanılmıştır. Şekil 3.11a’da gösterilen tedavi planı 1 ilaç konsantrasyonu ilk 21 gün boyunca 35 mg/ml’de tutulur. İkinci 21 günlük süre boyunca günde 40 mg/ml, sonraki 21 günlük tedavi süresi boyunca günde 30 mg/ml ilaç verilmiştir. Son 21 günde ise ilaç konsantrasyonu 32 mg/ml’ye düşürülerek tedavi tamamlanmıştır [71]. Şekil 3.11b’de gösterilen diğer tedavi planında ilaç konsantrasyonu ilk dört gün için 50 mg/ml’ye ayarlanmıştır. Daha sonra tedavi periyodu sonuna kadar 40 mg/ml takip edilir [21, 72]. Her iki tedavi planı için elde edilen performans ölçümleri Çizelge 3.12’de görülebilmektedir.



Şekil 3.10. Düşük ve yüksek toksik hassasiyetler için anti-kanser ilaç salınım sisteminin sonuçları:
 (a) toksisite tepkisi,
 (b) tedavi süresi boyunca kanserli hücrelerin sayısındaki değişiklik



Şekil 3.11. Önerilen kontrolörün test edilmesi için istenen iki farklı ilaç konsantrasyonu profili: (a) tedavi planı 1, (b) tedavi planı 2.

Çizelge 3.12. Farklı tedavi planları kapsamında anti-kanser ilaç salınımına yönelik elde edilen performans ölçümleri

Tedavi planı	İlaç Konsantrasyonu		Toksosite		Nihai Kanser Hücresi Sayısı	Performans İndeksi
	Ortalama	Maks.	Ortalama	Maks.		
Tedavi Planı 1	32,14	50	78,47	100	3,816E-04	35,502
Tedavi Planı 2	38,71	50	94,16	100	1,324E-07	43,469

Tedavi planı 1 incelendiğinde, hastanın daha düşük bir ilaç konsantrasyonuna maruz kaldığı ve ayar noktasında hem olumlu hem de olumsuz değişiklikler olduğu görülmektedir. Tedavi programı 2’de ise tedavi süresi boyunca daha yüksek bir ilaç konsantrasyonu uygulanır. Sonuç olarak, tedavi programı 1 için tedavi programı 2’ye göre ortalama ilaç konsantrasyonu ve toksisite önemli ölçüde daha düşüktür. Tasarlanan kontrolör, standart olmayan ve yapısal olarak tamamen farklı iki tedavi planında kanserli hücrelerin sayısını önemli ölçüde azaltır.

Çizelge 3.13, optimize edilmiş hibrit bulanık P+D^u kontrolörün önceki ilgili çalışmalarla kapsamlı bir performans karşılaştırmasını göstermektedir. Tedavi periyodu sonunda elde edilen bu değerler göz önüne alındığında, önerilen kontrolörün bugüne kadarki en yüksek performans indeksi olan 44.426’ya ve en düşük nihai kanser hücresi sayısı olan 5.084E-08’e ulaşarak rakiplerini geride bıraktığı açıktır. Bu değerler geliştirilen kontrolörün kanser tedavisi hedeflerini başarıyla karşıladığını göstermektedir.

Çizelge 3.13. Optimize edilmiş hibrit Bulanık P+D^u kontrolörün önceki ilgili çalışmalarla performans karşılaştırması

Çalışma	Nihai Kanser Hücresi Sayısı	Performans İndeksi
Martin [15]	4,88E+04	16,836
Tan ve diğerleri [18]	1,53E+04	17,993
Liang ve diğerleri [19]	1,76E+03	22,46
Ay ve Soylu [73]	35,253	24,07
Liang ve diğerleri [19]	18,0	24,72
Tsai ve diğerleri [21]	18,0	24,72
Algoul ve diğerleri [24]	15,0	24,923
El Garawany ve diğerleri [28]	8,34	25,51
Khadraoui ve diğerleri [26]	1,078	27,56
Mondal ve diğerleri [74]	0,816	Mevcut Değil
Karar ve diğerleri [29]	0,806	27,63
Faisal ve diğerleri [75]	0,1997	29,242
El-Garawany ve El-Brawany [72]	0,1856	29,31
Liu ve diğerleri [3]	0,0292	31,164
Hibrit Bulanık P+D ^u	5,084E-08	44,426

4. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Kemoterapi kanserin tedavisinde günümüzde en çok kullanılan ve en etkili tedavilerdendir. Ancak anti kanser ilaçların bazı öngörülemeyen yan etkileri vardır. Bu yan etkiler otoimmün tepki ve hastanın vücudunda artan ilaç toksisitesidir. Bu durumu ortadan kaldırmak için klinisyenler anti-kanser ilaç dozunun azaltılması veya bir sonraki kemoterapi seansının ertelenmesi gibi uygulamaları tercih etmektedirler. Ancak bu uygulamalar toksisiteyi azaltsa da ilacın doz yoğunluğu azaldığı için tedavinin etkinliği de azalabilir. Bunun gibi yan etkilerden kaçınarak, en etkili tedavi sağlayan optimum ilaç dozunu bulmak hasta açısından hayatidir. Tarihsel süreçte kemoterapi dozları genellikle klinisyenin deneyimine ve uzmanlığına dayanarak seçilmiştir. Ancak zamanla daha geçerli ve güvenilir yöntemler olan matematiksel modeller ve bilgisayarlı ilaç salınım sistemleri kullanılmaya başlanmıştır.

Literatürde, Martin'e ait kanser kemoterapisi için hasta modelinin bilgisayarlı anti-kanser ilaç salınım sistemlerinde kullanımı oldukça yaygındır. Bu tez çalışmasında da Martin'e ait modelin yıllar içinde modifiye edilmiş hali kullanılmıştır. Bölüm 3.1 de açıklanan çalışmada hasta modelinin FOPID kontrolör tarafından kontrol edilmiştir. AHA, GWO, PSO, SSA ve WOA algoritmaları ile FOPID kontrolörün parametreleri optimize edilmiştir. Burada optimizasyon algoritmalarının performansları karşılaştırılmıştır. GWO-FOPID ve PSO-FOPID'in 24,07 performans indeksi ile diğer algoritmalarla optimize edilen sistemlerden daha iyi performans gösterdiği açıkça görülmüştür. GWO-FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemi nihai kanser hücresi sayısını 35.253'e düşürmeyi başarırken, PSO-FOPID kontrollü anti-kanser ilaç salınım sistemi ise bu sayıyı 35,255'e düşürmeyi başardı. Bu iki algoritmanın oldukça yakın performans gösterdiği açıktır.

Bölüm 3.2'de de bahsedildiği gibi yine aynı modelde, AHA ve GWO algoritmaları optimizasyon sürecinde kullanılmış, FOPID kontrolöre ait parametreler optimize edilmiştir. Tez çalışmasının bu bölümünde uygunluk fonksiyonuna tümör kütlelerini en aza indirecek bir terim daha eklenmiştir. Çünkü kemoterapinin esas amacı tümör kütlelerini sıfıra indirmektir. Bu yapılan yenilikle elde edilen sonuçların daha da iyileştiği nihai kanser hücresi sayısı ve performans indeksleri karşılaştırıldığında görülmektedir. AHA-FOPID kullanılan sistemde nihai kanser hücresi sayısı 0,0086'ya, GWO-FOPID kullanılan sistemde nihai kanser hücresi sayısı ise 0,0121'e

düşmektedir. Performans indeksleri ise AHA-FOPID için 32,39 ve GWO-FOPID için 32,05'tir.

Çalışmanın son kısmında kemoterapi ilaç salınım sisteminin tedavi hedeflerine ulaşmak için PSO ile optimize edilmiş Bulanık P+D^u kontrolör önerilmiştir. FLC ve FOPD kontrolörlerinin birleştirilmesi üzerine yoğunlaşmış kontrol performansını iyileştirmek amacıyla tasarlanan kontrolörde sabit bir kazanç olan oransal kontrol terimi K_p yerine FLC kullanılmıştır. Bulanık P+D^u kontrolörü ile performans indeksi 44,426'ya ve en düşük nihai kanser hücresi sayısı olan 5,084E-08'e ulaşmıştır. Burada performans indeksi ve nihai kanser hücresi sayısı hem literatürdeki diğer çalışmalara hem de bu tez içerisindeki diğer çalışmalara kıyasla şimdiye kadarki en iyi sonuçları vermiştir. Geliştirilen kontrolörün kanser tedavisi hedeflerini başarıyla karşılamaktadır. Bununla birlikte bahsedilen sonuçların daha da geliştirilmesi adına farklı metasezgisel optimizasyon yöntemleri veya hibrit yöntemler de kullanılarak kontrolör performansını geliştirilebilir. Ayrıca Martin'in hasta modeli yalnızca kümülatif ilaç toksisitesi dolayısıyla oluşan hastanın metabolizma tepsini ele almamaktadır. Bu gibi yan etkileri de kapsayan farklı modeller kullanılması anti-kanser ilaç salınım sistemlerinin performansının gelişmesine katkı sağlayacaktır. Kemoterapi her ne kadar kanser tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden de olsa klinisyenler hastalığın hangi evrede olduğu ve vücuttaki konumu gibi durumları değerlendirerek farklı tedavi protokollerine yönelebilmektedirler. Kemoterapi, radyoterapi ve immün terapi yalnız başına veya kombinasyonlar halinde tedavi planına dahil edilebilir. Bu sebeple kemoterapi radyoterapi ve immün terapiyi bir arada bulunduran daha gelişmiş modeller kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. URL-1, <<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer>>, Erişim Tarihi : 03.06.2024.
2. URL-2, <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>, Erişim Tarihi: 05.06.2024.
3. URL-3 <<https://www.drozdogan.com/turkiye-kanser-istatistikleri-2020/>>, Erişim Tarihi : 08.05.2024.
4. URL-4 <<https://veteriner.erciyes.edu.tr/EditorUpload/Files/54c28f91-3eed-436f-b00f-cdea37c10723.pdf>>, Erişim Tarihi : 02.04.2024.
5. URL-5 <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>, Erişim Tarihi : 25.05.2024.
6. URL-6 <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>>, Erişim Tarihi : 21.05.2024.
7. URL-7 <<https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/what-chemotherapy>>, Erişim Tarihi : 16.05.2024.
8. Özdoğan, M., 2021. Kanser Nedir? Neden ve nasıl oluşur? Kısaca tüm süreç ve biyoloji. URL Adres: <https://www.drozdogan.com/kanser-nedir-neden-ve-nasil-olusur-ozetle-tum-surec/>, Erişim Tarihi : 08.06.2024.
9. Nygren, P., 2001. What is cancer chemotherapy?. *Acta Oncologica*, 40, 2-3, 166-174.
10. Skeel, R.T. ve Khleif, S.N., 2011. *Handbook of cancer chemotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
11. American Society of Clinical Oncology, 1994. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 12, 11, 2471-2508.
12. Foote, M., 1998. The importance of planned dose of chemotherapy on time: do we need to change our clinical practice? *The Oncologist*, 3, 5, 365-368.
13. Hernandez, C. ve Exner, A.A., 2017. Predicting in vivo behavior of injectable, in situ-forming drug-delivery systems. *Future Science*, 8, 7, 479-483.
14. Panjwani, B. ve ark., 2019. Optimal drug scheduling for cancer chemotherapy using two degree of freedom fractional order PID scheme. *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems*, 36, 3, 2273-2284.
15. Martin, R.B., 1992. Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy. *Automatica*, 28, 6, 1113-1123.

16. Luus, R. ve Jaakola, T., 1973. Optimization by direct search and systematic reduction of the size of search region. *AIChE Journal*, 19, 4, 760-766.
17. Luus, R., Hartig, F. ve Keil, F.J., 1995. Optimal drug scheduling of cancer chemotherapy by direct search optimization. *Hungarian Journal of Industrial Chemistry*, 23, 55-55.
18. Tan, K.C. ve ark., 2002. Automating the drug scheduling of cancer chemotherapy via evolutionary computation. *Artificial Intelligence in Medicine*, 25, 2, 169-185.
19. Liang, Y., K.-S. Leung ve Mok, T.S.K., 2006. A novel evolutionary drug scheduling model in cancer chemotherapy. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 10, 2, 237-245.
20. Batmani, Y. ve Khaloozadeh, H., 2013. Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach. *Computers in Biology and Medicine*, 43, 12, 2089-2095.
21. Tsai, J.-T., W.-H. Ho ve Chen, Y.-M., 2013. Optimized drug scheduling for cancer chemotherapy using improved immune algorithm. *International Journal of Innovative Computing, Information and Control*, 9, 2821-2838.
22. Moradi, H., Vossoughi, G. ve Salarieh, H., 2013. Optimal robust control of drug delivery in cancer chemotherapy: a comparison between three control approaches. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 112, 1, 69-83.
23. Algoul, S., Hossain, A. ve Majumder, M., 2009. Optimization and scheduling for chemotherapy treatment to control tumour growth. 25th Southern Biomedical Engineering Conference, 15-17 May 2009, Miami, Florida, USA.
24. Algoul, S. ve ark., 2011. Multi-objective optimal chemotherapy control model for cancer treatment. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49, 51-65.
25. Algoul, S. ve ark., 2010. Feedback control of chemotherapy drug scheduling for phase specific cancer treatment. *IEEE 5th International Conference on Bio-inspired Computing: Theories and Applications (BIC-TA)*, IEEE, 1443-1450.
26. Khadraoui, S. ve ark., 2016. A measurement-based control design approach for efficient cancer chemotherapy. *Information Sciences*, 333, 108-125.
27. Werahera, P.N. ve ark., Proliferative tumor doubling times of prostatic carcinoma. *Prostate Cancer*, 1, 301850.
28. El-Garawany, A.H., Karar, M.E. ve El-Brawany, M.A., 2017. Embedded drug delivery controller for cancer chemotherapy under treatment constrains. *International Conference on Advanced Control Circuits Systems (ACCS) Systems & 2017 International Conference on New Paradigms in Electronics & Information Technology (PEIT)*, IEEE, 264-271.

29. Karar, M.E., El-Garawany, A.H. ve El-Brawany, M., 2020. Optimal adaptive intuitionistic fuzzy logic control of anti-cancer drug delivery systems. *Biomedical Signal Processing and Control*, 58, 101861.
30. Ryu, E.B. ve ark., 2014. Tumour volume doubling time of molecular breast cancer subtypes assessed by serial breast ultrasound. *European Radiology*, 24, 2227-2235.
31. Padmanabhan, R., Meskin, N. ve Haddad, W.M. Reinforcement learning-based control of drug dosing for cancer chemotherapy treatment. *Mathematical Biosciences*, 293, 11-20.
32. Nasiri, H. ve Kalat, A.A., 2018. Adaptive fuzzy back-stepping control of drug dosage regimen in cancer treatment. *Biomedical Signal Processing and Control*, 42, 267-276.
33. Qaiser, H., Ahmad, I. ve Kashif, M., 2020. Fuzzy, synergetic and non-linear state feedback control of chemotherapy drug for a cancerous tumor. *Biomedical Signal Processing and Control*, 62, 102061.
34. Zirkohi, M.M. ve Kumbasar, T., 2020. Adaptive backstepping controller design for MIMO cancer immunotherapy using Laguerre polynomials. *Journal of the Franklin Institute*, 2020. 357(8): p. 4664-4679.
35. Vahedpour, M., Noei, A.R. ve Kholerdi, H.A., 2015. Comparison between performance of conventional, fuzzy and fractional order PID controllers in practical speed control of induction motor. *2nd International Conference on Knowledge-Based Engineering and Innovation (KBEI)*, IEEE, 912-916.
36. Zuhri, Z., Mardlijah, M. ve Arif, D.K., Comparison between Fuzzy Logic Controller (FLC) and Fractional Order Proportional Integral Derivative (FOPID) Controller on Water Level and Steam Temperature of Steam Drum Boiler. *International Journal of Computing Science and Applied Mathematics*, 4, 2, 56-60.
37. Bourouba, B., Ladaci, S. ve Schulte, H., 2019. Optimal design of fractional order $PI^{\lambda}D^{\mu}$ controller for an AVR system using Ant Lion Optimizer. *IFAC-PapersOnLine*, 52, 13, 200-205.
38. Monje, C.A. ve ark., 2008. Tuning and auto-tuning of fractional order controllers for industry applications. *Control Engineering Practice*, 16, 7, 798-812.
39. Shah, P. ve Agashe, S., 2016. Review of fractional PID controller. *Mechatronics*, 38, 29-41.
40. Binitha, S. ve Sathya, S.S., 2012. A survey of bio inspired optimization algorithms. *International Journal of Soft Computing and Engineering*, 2, 2, 137-151.
41. Das, S., 2011. *Functional fractional calculus*. Springer Berlin Heidelberg.

42. Monje, C.A. ve ark., 2010. Fractional-order systems and controls: fundamentals and applications. Springer Science & Business Media.
43. Magin, R., 2004. Fractional calculus in bioengineering, part 2. Critical Reviews™ in Biomedical Engineering, 32, 2.
44. Axtell, M. ve Bise, M.E., 1990. Fractional calculus application in control systems. IEEE Conference on Aerospace and Electronics, IEEE, 563-566.
45. Machado, J.T., Kiryakova, V. ve Mainardi, F., 2011. Recent history of fractional calculus. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 16, 3, 1140-1153.
46. Oldham K., ve Spanier, J., 1974. The fractional calculus theory and applications of differentiation and integration to arbitrary order. Elsevier.
47. Ivo, P., 2012. Tuning and implementation methods for fractional-order controllers. Fract Calculus Appl, 15, 282–303.
48. Loverro, A., 2004. Fractional calculus: history, definitions and applications for the engineer. Rapport technique, Univeristy of Notre Dame: Department of Aerospace and Mechanical Engineering, 1-28.
49. Podlubny, I., 1998. Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications. Elsevier.
50. Tavazoei, M.S. ve Haeri, M., 2009. A note on the stability of fractional order systems. Mathematics and Computers in Simulation, 79, 5, 1566-1576.
51. Zadeh, L.A., 1965. Fuzzy sets. Information and Control, 8, 3, 338-353.
52. Zadeh, L.A., 1973. Outline of a new approach to the analysis of complex systems and decision processes. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, 1, 28-44.
53. Zadeh, L.A., 1988. Fuzzy logic. Computer, 21, 4, 83-93.
54. Mamdani, E., Efstathiou, H. ve Sugiyama, K., 1984. Developments in fuzzy logic control. 23rd IEEE Conference on Decision and Control, IEEE, 888-893.
55. Altaş, İ.H., 1999. Bulanık mantık: bulanıklılık kavramı. Enerji, Elektrik, Elektromekanik-3E, 62, 80-85.
56. Lee, C.-C., 1990. Fuzzy logic in control systems: fuzzy logic controllers. I. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, 20, 2, 404-418.
57. Soylu, S., 2013. Tip 1 Diyabet Hastaları için Geliştirilen Glikoz-İnsülin Metabolizması Modelleme Çalışmalarının İncelenmesi ve İnsülin İnfüzyonu

58. Elmas, Ç., 2003. Bulanık mantık denetleyiciler. Seçkin Yayıncılık, Ankara.
59. Atasoglu, A., 2019. Bulanık Kurallar ve Çıkarım. URL Adres: <https://ahmetatasoglu98.medium.com/bulanik-mantik-3-bulanik-kurallar-ve-cikarim-8f9d411080c>, Erişim Tarihi : 09.06.2024.
60. Wu, S., Jiao, K. ve Park, J.W., 2023. Heat transport and thermal management, in Fuel Cells for Transportation. Elsevier, 339-365.
61. Luo, Y., Chen, Y. ve Pi, Y., 2011. Experimental study of fractional order proportional derivative controller synthesis for fractional order systems. Mechatronics, 21, 1, 204-214.
62. Gulzar, M.M. ve ark., 2023. Discrete-Time Modeling and Control for LFC based on Fuzzy Tuned Fractional-Order PD^μ Controller in a Sustainable Hybrid Power System. IEEE Access, 63271-63287.
63. Chen, S.-Y. ve Chia, C.-S., 2016. Precision position control of a voice coil motor using self-tuning fractional order proportional-integral-derivative control. Micromachines, 7, 11, 207.
64. Soylu, S. ve Danisman, K., 2018. In silico testing of optimized Fuzzy P+D controller for artificial pancreas. Biocybernetics and Biomedical Engineering, 38, 2, 399-408.
65. Zhao, W., Wang, L. ve Mirjalili, S., 2022. Artificial hummingbird algorithm: A new bio-inspired optimizer with its engineering applications. Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 388, 114194.
66. Kennedy, J. ve Eberhart, R., 1995. Particle swarm optimization. Proceedings of ICNN'95-International Conference on Neural Networks. IEEE, 1942-1948.
67. Shi, Y. ve Eberhart, R., 1998. A modified particle swarm optimizer. International Conference on Evolutionary Computation. Proceedings of IEEE World Congress on Computational Intelligence, 69-73.
68. Ling, Y., Zhou, Y. ve Luo, Q., 2017. Lévy flight trajectory-based whale optimization algorithm for global optimization. IEEE Access, 5, 6168-6186.
69. Mirjalili, S. ve Lewis, A., 2016. The whale optimization algorithm. Advances in Engineering Software, 95, 51-67.
70. Kaveh, A. ve Farhoudi, N., 2013. A new optimization method: Dolphin echolocation. Advances in Engineering Software, 59, 53-70.

71. Pachauri, N. ve ark., 2019. Modified fractional order IMC design based drug scheduling for cancer treatment. *Computers in Biology and Medicine*, 109, 121-137.
72. El-Garawany, A.H. ve El-Brawany, M.A., 2021. Intuitionistic fuzzy control of different strategies for cancer treatment. *Menoufia Journal of Electronic Engineering Research*, 30, 2, 1-9.
73. Ay, S. ve Soylu, S., Performance Comparison of Metaheuristic Algorithms on FOPID-Controlled Anti-Cancer Drug Delivery System. 14th International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ELECO), IEEE, 1-5.
74. Mondal, D., Rani, A. ve Singh, V., 2022. Drug Scheduling in Chemotherapeutic Treatment using Multi-objective Optimization based 2DOF PID Cascade Control Scheme. 2nd International Conference on Intelligent Technologies (CONIT), IEEE, 1-5.
75. Faisal, R.H. ve ark., 2023. A modular fuzzy expert system for chemotherapy drug dose scheduling. *Healthcare Analytics*, 3, 100139.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Sena BAYBARS

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü,
2016-2020

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği
Anabilim Dalı, 2021-

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri / Yaz Stajı
2. Gaziantep Üniversitesi Kimya Bölümü Nanoanalitik Laboratuvarı / Yaz Stajı

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Ay, S. ve Soylu, S., 2024. Optimal fuzzy P + D^μ controller for cancer chemotherapy. Biomedical Signal Processing and Control. (Basım Aşamasında, Kabul Tarihi: 01/07/2024)

Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. Ay, S. ve Soylu, S., 2023. Performance Comparison of Metaheuristic Algorithms on FOPID-Controlled Anti-Cancer Drug Delivery System, 14th International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ELECO), Bursa, Türkiye, 1-5. doi: 10.1109/ELECO60389.2023.10415998.