



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

**ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI**

**BEYİN TÜMÖRÜ TEDAVİSİ İÇİN KEMOTERAPİ İLAÇ SALINIM
SİSTEMİ MODELLENMESİ VE KONTROLÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elif Nur AKBAL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Selim SOYLU

AKSARAY, 2025

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 222363407 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Elif Nur AKBAL tarafından hazırlanan “**BEYİN TÜMÖRÜ TEDAVİSİ İÇİN KEMOTERAPİ İLAÇ SALINIM SİSTEMİ 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. Mehmet KORKMAZ

Aksaray Üniversitesi

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

Üye: Dr. Öğr. Üyesi İlker DALKIRAN

Erciyes Üniversitesi

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

Tez Savunma Tarihi: 29/08/2025

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

.....

Prof. Dr. Fazlıye KARABÖRK

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 orijinalliğini 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

Elif Nur AKBAL

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi birikimiyle yolumu aydınlatan, desteğini ve rehberliğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Selim SOYLU hocama teşekkür ederim. Bilimsel yaklaşımı ve yönlendirmeleri bu çalışmanın şekillenmesinde büyük katkı sağladı desteklerinden dolayı çok müteşekkirim.

Manevi destekleriyle her zaman yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren aileme en içten teşekkürlerimi sunarım. Başta, hayatım boyunca beni koşulsuz seven, her daim arkamda duran, fedakârlıkları ve dualarıyla bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili anneme ve babama minnettarım. Onların emekleri ve destekleri olmadan bu süreç mümkün olmazdı. Zorlu tez sürecinde sabırla, anlayışla ve sevgisiyle beni her zaman motive eden, varlığıyla hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Orhun AKBAL'a en derin teşekkürlerimi sunuyorum. Bu yolculukta yanımda olduğun için sana minnettarım. Ve canım evladım, varlığın bana en büyük ilham kaynağı oldu. Senin gülüşün, masum bakışların ve sevginden aldığım güçle bu zorlu süreci tamamladım. Bu başarı, senin geleceğine bırakmak istediğim en değerli miraslardan birisidir.

İyi ki varsınız. Hepinize kalbimin en derininden teşekkür ederim.

Elif Nur AKBAL
AKSARAY, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
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 PID Denetleyicisi	8
2.3 Bulanık Mantık	9
2.3.1 Tip-1 bulanık mantık (T1BM) temel yapısı	9
2.3.2 T1BM çıkarım sistemi	10
2.3.3 Tip-2 bulanık mantık (T2BM) temel yapısı	11
2.3.4 T2BM çıkarım sistemi	12
2.3.5 Bulanık mantık denetleyici	13
2.3.6 Tip-2 bulanık mantık denetleyici (T2BMD) tasarımı	13
2.4 Metasezgisel Optimizasyon Algoritmaları	17
2.4.1 PSO	17
2.4.2 AHA	18
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	23
3.1 Sistemin Oluşturulması ve Tedavi Protokollerinin Belirlenmesi	23
3.2 Optimizasyon Sürecine ait Sonuçlar	25
3.3 Tedavi Protokollerine ait Benzetim Sonuçları	27
3.4 İterasyon Sayısının Denetleyici Performanslarına Etkisinin İncelenmesi	35
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	45

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BEYİN TÜMÖRÜ TEDAVİSİ İÇİN KEMOTERAPİ İLAÇ SALINIM SİSTEMİ MODELLENMESİ VE KONTROLÜ

Elif Nur AKBAL

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Selim SOYLU

ÖZET

Beyin tümörleri, merkezi sinir sisteminin karmaşık yapısı nedeniyle erken tanı ve etkili tedavi süreçlerini zorlaştıran, yüksek mortaliteye sahip kanser türlerinden biridir. Tedavi sürecinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olan kemoterapi, sağlıklı hücreleri de etkileyebilmekte ve hastanın bağışıklık sistemini baskılayabilmektedir. Bu nedenle kemoterapide uygulanan ilaç dozunun bireyselleştirilmiş, güvenli ve optimum şekilde kontrol edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, beyin tümörü tedavisinde kemoterapi ilaç dozajının kontrolü için Tip-2 Bulanık Mantık Denetleyici (T2BMD) tasarlanmıştır. T2BMD'nin, üyelik fonksiyonlarındaki belirsizlikleri daha başarılı bir şekilde yönetmesi sayesinde daha esnek ve hassas kontrol mekanizmaları sunduğu gösterilmiştir. Denetleyici sisteme ait parametreler doğadan esinlenen yeni nesil bir algoritma olan Yapay Sinekkuşu Algoritması (Artificial Hummingbird Algorithm, AHA) ve literatürde oldukça yaygın olan Parçacık Sürü Optimizasyonu (PSO) algoritması ile optimize edilmiştir.

Benzetim çalışmaları, matematiksel tümör büyüme modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sistemin performansı, üç farklı kemoterapi protokolü altında Tip-1 Bulanık Mantık Denetleyici (T1BMD) ve Oransal-İntegral-Türevsel (PID) denetleyici ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Literatürdeki önceki çalışmalardan farklı olarak, hastaya sürekli ilaç infüzyonu uygulamak yerine dinlenme sürelerini de tedavi sürecine dahil eden üç farklı tedavi protokolü kullanılmıştır. Bulgular, T2BMD'nin daha az ilaç kullanımı ile tümör hücrelerini daha kısa sürede yok edebildiğini, sağlıklı ve bağışıklık hücrelerini ise koruma konusunda daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma ile, T2BMD'nin kemoterapi dozaj kontrolü gibi yüksek belirsizlik içeren problemlerde kullanılabilirliği gösterilmiş, ayrıca AHA'nın kontrol sistemi parametrelerinin optimizasyonunda etkin bir araç olduğu ortaya konmuştur. Elde edilen sonuçlar, bireyselleştirilmiş kanser tedavisi yaklaşımlarına katkı sağlayabilecek niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin Tümörü, Kemoterapi, Tip-2 Bulanık Mantık Denetleyici, Yapay Sinekkuşu Algoritması (AHA), Parçacık Sürü Optimizasyonu (PSO).

Ağustos, 2025; 45 sayfa

M.Sc. THESIS

MODELING AND CONTROL OF CHEMOTHERAPY DRUG DELIVERY SYSTEM FOR BRAIN TUMOR TREATMENT

Elif Nur AKBAL

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

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Selim SOYLU

ABSTRACT

Brain tumors are among the types of cancer with high mortality rates, which complicate early diagnosis and effective treatment processes due to the complex structure of the central nervous system. Chemotherapy, one of the most used methods in the treatment process, can also affect healthy cells and suppress the patient's immune system. Therefore, it is of great importance to control the dosage of chemotherapy drugs in a personalized, safe, and optimal manner. In this study, a Type-2 Fuzzy Logic Controller (T2FLC) was designed to control the chemotherapy drug dosage in the treatment of brain tumors. It has been shown that T2FLC provides more flexible and precise control mechanisms thanks to its ability to better handle uncertainties in membership functions. The parameters of the control system were optimized using the Artificial Hummingbird Algorithm (AHA), a new generation algorithm inspired by nature, and the Particle Swarm Optimization (PSO) algorithm, which is widely used in literature.

Simulation studies were performed using a mathematical tumor growth model. The performance of the system was evaluated comparatively with a Type-1 Fuzzy Logic Controller (T1BMD) under three different chemotherapy protocols. Unlike previous studies in the literature, three different treatment protocols were used, incorporating rest periods into the treatment process instead of continuously administering drugs to the patient. The findings revealed that the T2FLC was able to destroy tumor cells in a shorter period with less drug use and was more successful in protecting healthy and immune cells. This study demonstrated the applicability of T2FLC in addressing issues with high uncertainty, such as chemotherapy dosage control, and revealed that AHA is an effective tool for optimizing control system parameters. The obtained results has the potential to contribute to personalized cancer treatment approaches.

Keywords: Brain Tumor, Chemotherapy, Type-2 Fuzzy Logic Controller, Artificial Hummingbird Algorithm, Particle Swarm Optimization.

August, 2025; 45 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. T1BM çıkarım sistemi.....	11
Şekil 2.2. T2BM çıkarım sistemi.....	13
Şekil 2.3. T2BMD’ de kullanılan bulanık denetleyicinin yapısal diyagramı	14
Şekil 2.4. T2BM üyelik fonksiyonu oluşumu.	14
Şekil 2.5. T2BMD giriş-çıkış üyelik fonksiyonu grafikleri; a) T2BMD giriş1 üyelik fonksiyonu b) T2BMD giriş2 üyelik fonksiyonu c) T2BMD çıkış üyelik fonksiyonu	15
Şekil 2.6. T1BMD giriş-çıkış üyelik fonksiyonu grafikleri; a) T1BMD giriş1 üyelik fonksiyonu b) T1BMD giriş2 üyelik fonksiyonu c) T1BMD çıkış üyelik fonksiyonu	17
Şekil 2.7. Sinekkuşlarının beslenme davranışlarının modeli.	19
Şekil 2.8. Sinek kuşlarının üç uçuş davranışı; a) eksenel uçuş b) çapraz uçuş c) çok yönlü uçuş	20
Şekil 3.1. Optimize edilmiş T2BMD içeren beyin tümörü tedavisi için kemoterapi ilaç salınım sistemi blok diyagramı	23
Şekil 3.2. Optimize edilmiş PID içeren beyin tümörü tedavisi için kemoterapi ilaç salınım sistemi blok diyagramı	23
Şekil 3.3. TP1 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları; a) Tümör hücresi miktarı b) Sağlıklı hücre miktarı c) Bağışıklık hücresi miktarı d) Vücutta bulunan ilaç miktarı	28
Şekil 3.4. TP2 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları; a) Tümör hücresi miktarı b) Sağlıklı hücre miktarı c) Bağışıklık hücresi miktarı d) Vücutta bulunan ilaç miktarı	30
Şekil 3.5. TP3 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları; a) Tümör hücresi miktarı b) Sağlıklı hücre miktarı c) Bağışıklık hücresi miktarı d) Vücutta bulunan ilaç miktarı	33
Şekil 3.6. TP1, TP2 ve TP3 seçimlerinde T2BMD çıkış grafikleri; a) Tümör hücresi miktarı b) Sağlıklı hücre miktarı c) Bağışıklık hücresi miktarı d) Vücutta bulunan ilaç miktarı	34
Şekil 3.7. TP1 seçiminde T2BMD çıkış grafikleri; a) Tümör hücresi miktarı b) Sağlıklı hücre miktarı c) Bağışıklık hücresi miktarı d) Vücutta bulunan ilaç miktarı	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Tümör büyüme modeline ait normalleştirilmiş parametreler	7
Çizelge 2.2. Modele ait değişkenlerin normalleştirilmiş parametre değerleri	8
Çizelge 2.3. Giriş üyelik fonksiyonlarının dilsel değişkenleri.....	16
Çizelge 2.4. Çıkış üyelik fonksiyonlarının dilsel değişkenleri.	16
Çizelge 2.5. Bulanık kural tabanı	16
Çizelge 3.1. AHA kullanımında amaç fonksiyonu için elde edilen istatistiksel sonuçlar ve parametre değerleri (T1BMD ve T2BMD)	25
Çizelge 3.2. PSO kullanımında amaç fonksiyonu için elde edilen istatistiksel sonuçlar ve parametre değerleri (T1BMD ve T2BMD)	26
Çizelge 3.3. AHA ve PSO kullanımında amaç fonksiyonu için elde edilen istatistiksel sonuçlar ve parametre değerleri (PID)	26
Çizelge 3.4. TP1 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları.	27
Çizelge 3.5. TP2 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları..	29
Çizelge 3.6. TP3 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları.	32
Çizelge 3.7. TP1 varlığında T2BMD’de elde edilen sonuçları.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	Yapay sinekkuşu algoritması
AHA_T1BMD	AHA ile optimize edilmiş Tip-1 bulanık mantık denetleyici
AHA_T2BMD	AHA ile optimize edilmiş Tip-2 bulanık mantık denetleyici
AHA_PID	AHA ile optimize edilmiş oransal-integral-türevsel denetleyici
AST-SMC	Süper bükümlü kayan kipli denetleyici
AT-SMC	Terminal kayan kipli denetleyici
D	Derivative-Türevsel
DA	Yusufçuk algoritması
DE	Yunus ekolokasyonu algoritması
FOU	Belirsizlik ayak izi
GUI	Kullanıcı ara yüzü
IAE	İntegral mutlak hata
I	İntegral-İntegral
IPD	İntegral-oransal-türevsel
KM	Karnik-Mendel algoritması
MAKS	Maksimum
MIN	Minimum
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
NSGA2	Baskın olmayan sıralama genetik algoritması 2
P	Proportional-Oransal
PD	Oransal-türevsel
PID	Oransal-integral-türevsel
PROD	Çarpım
PSO	Parçacık sürü optimizasyonu
PSO_PID	PSO ile optimize edilmiş oransal-integral-türevsel denetleyici
PSO_T1BMD	PSO ile optimize edilmiş Tip-1 bulanık mantık denetleyici
PSO_T2BMD	PSO ile optimize edilmiş Tip-2 bulanık mantık denetleyici
TP1	Tedavi protokolü 1
TP2	Tedavi protokolü 2
TP3	Tedavi Protokolü 3
T1BM	Tip-1 bulanık mantık
T2BM	Tip-2 bulanık mantık
T1BMD	Tip-1 bulanık mantık denetleyici
T2BMD	Tip-2 bulanık mantık denetleyici

1. GİRİŞ

Kanser dünya genelinde oldukça yaygın görülen hastalıklardandır. Beyin tümörleri ise merkezi sinir sistemlerini etkileyen ve yüksek mortaliteye neden olabilen kanser türlerinden birisidir. Dünya genelinde 2022 yılında yaklaşık üç yüz bin beyin ve sinir sistemi tümörü vakası rapor edilmektedir. Ayrıca yaklaşık iki yüz elli bin mortalite kayıtlara geçmektedir [1]. Bu tümörler doğrudan beyinden kaynaklı olabileceği gibi başka bir organda başlayıp beyne sıçrayabilmektedir. Türkiye’de 2024 yılında 6102 beyin ve sinir sistemi tümörü vakası görüldüğü ve yeni vaka sayısının 9400’e ulaşacağı belirtilmektedir [2]. Beyin tümörleri özellikle primer beyin tümörleri oldukça hızlı çoğalabilen ve ölümcül olabilen kanser türlerindendir.

Beyin tümörleri tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi başlıca olmak üzere karma tedavi yöntemleri kullanılmaktadır [3]. Ancak, beyin tümörlerindeki yapısal karmaşıklık ve çevresindeki hassas beyin hücreleri verimli kemoterapi uygulamasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca kemoterapinin insan üzerindeki etkileri hastanın yaşamını olumsuz etkileyebilmektedir.

Son yıllarda çalışmalarda, beyin tümörü tedavilerinde daha çok hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş kemoterapi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar artmaktadır. Tedavi yanıtını önceden tahmin etmek ve tedavinin karar aşamasını optimize etmek için yapay zekâ, makine öğrenmesi ve bulanık mantık sistemlerin kullanımı tercih edilmektedir [4-6].

Tıpta karar verme süreçlerinde, hastalıkla ilgili parametreler kesin veya keskin sınırlarla tanımlanamamaktadır. Hastaya uygulanmış önceki tedaviler, hastanın hastalık öyküsü ve tedaviye cevap verme miktarı birçok belirsizlik içeren konulardandır. Zadeh tarafından önerilmiş olan bulanık mantık sistemler bu tür belirsizliklerin modellenmesinde güçlü bir çözüm önerisi sunmaktadır [7]. Özellikle tip-2 bulanık mantık (T2BM), hem dilsel belirsizlikleri hem de üyelik fonksiyonlarındaki belirsizlikleri çözebilmeleri sayesinde daha gerçekçi karar destek mekanizmaları tasarlanmasını sağlamaktadır [8]. Beyin tümörü hayati fonksiyonları çok hızlı bir şekilde etkilemesi nedeniyle hızlı tedavi edilmesi gereken kanser türlerinden birisidir. Bu noktada bu karmaşıklığı en iyi şekilde tanımlayabilecek bulanık mantık kemoterapi sürecini denetlemek amacıyla kullanılabilir.

1.1 Tezin Amacı ve Önemi

Beyin tümörleri, merkezi sinir sisteminin karmaşık yapısı nedeniyle erken teşhisi ve etkili tedavisi zor olan kanser türlerinden birisidir. Bu nedenle, beyin tümörü tedavisinde kullanılan yöntemlerin bireye özgü ve etkili olması tedavinin cevap vermesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kemoterapi; hızlı bölünen kanser hücrelerini hedef alarak tümör boyutunu küçültmeyi ve hastanın yaşam süresini uzatmayı amaçlamaktadır. Ancak kemoterapide dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi bireysel farklılıklardır. Bu farklılıkları dikkate almamak tedavi sürecini olumsuz etkileyebilmektedir [9]. Bu nedenle dozaj kontrolü için kişiye özel ve başka hastalara da uyarlanabilir sistemlerin geliştirilmesi ihtiyaç haline gelmektedir. Bu ihtiyaçtan kaynaklı sistemleri daha hızlı geliştirebilmek adına bilgisayarlar üzerinde simülasyonlar geliştirilmektedir. Bu simülasyonlarda matematiksel modeller kullanılmaktadır. Bu sayede araştırmacılar daha ucuz ve kolay şekilde simülasyonlar yaparak çalışmalarını geliştirmeye devam etmektedirler. Literatürde çok sayıda tümör modeli bulunmaktadır. En yaygın kullanılan modellerden birisi Martin'in önermiş olduğu modeldir. Ancak Martin'in önermiş olduğu model kemoterapi ilaçlarının tümör üzerindeki etkisini değerlendirmek için oluşturulmuştur. Bağışıklık sistemi etkisi bu modelde ihmal edilmektedir. De Pillis ve Radunskaya tarafından önerilen modelde ise bağışıklık sistemi ve ilaçlarla etkileşim içinde olan tümör büyümesi modellenmiştir. Bağışıklık sistemi aktif olarak modele dahil edilmiştir. Martin modeli basit, hızlı, doğrudan kemoterapi etkisini analiz ederken De Pillis ve Radunskaya modeli daha kapsamlı, bağışıklık yanıtını da içeren kompleks bir yapı sunmaktadır. Bu sebeplerden ötürü De Pillis ve Radunskaya tarafından önerilen model bu tez çalışmasında tercih edilmiştir [10].

Bu çalışmanın temel amacı, beyin tümörü tedavisinde kemoterapi ilaç dozajının optimal kontrolünü sağlamak için T2BM tabanlı bir denetleyici tasarlanmasıdır. Literatürde sıkça kemoterapi dozaj kontrolü alanında kullanılan PID ve tip-1 bulanık mantık (T1BM) tabanlı denetleyicilerle kıyaslandığında, tip-2 bulanık mantık denetleyici (T2BMD) belirsizliklerle daha başarılı şekilde başa çıkabilmekte ve daha esnek karar mekanizmaları sunabilmektedir [11-13].

Sistemde kullanılan T2BMD'nin giriş ve çıkış ağırlıklandırma parametreleri literatürde yaygın olarak kullanılan Parçacık Sürü Optimizasyonu (PSO) algoritması ve güncel bir algoritma olan Yapay Sinekkuşu Algoritması (AHA) ile optimize edilerek karşılaştırma yapılmıştır. Denetleyici performansı arttırılmaya çalışılmıştır. AHA diğer algoritmaya göre çözüm uzayında etkin arama yapabilmesi sayesinde performansı önemli ölçüde arttırmaktadır [14-16].

Bu tez çalışmasında, literatürde yer alan kemoterapi ilaç dozajının optimal kontrolü ile ilgili çalışmalardan farklı olarak sürekli ilaç infüzyonu yerine, kemoterapi ve dinlenme döngülerini içeren üç farklı protokol (TP1, TP2 ve TP3) kullanılmış ve gerçekçi senaryolar modellenmeye çalışılmıştır.

1.2 Literatür Özeti

Matematiksel tümör modellemeleri, kanser hücrelerinin büyümesi, bağışıklık sisteminin tepkisi ve tedavi yöntemlerinin (kemoterapi, immünoterapi) etkilerinin analizinde literatürde önemli bir yere sahiptir. Özellikle tedavi stratejilerini geliştirmek, denetleyici tasarımlarının etkinliğini kontrol etmek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda tümör hücreleri, bağışıklık hücreleri ve sağlıklı hücreler arasında etkileşim diferansiyel denklemler ile modellenerek kontrol mekanizması eklenerek tedavi senaryoları analiz edilmiştir.

De Pillis ve Radanskaya'nın çalışmaları matematiksel modelleme yoluyla tümör büyümesini ve tedavi stratejilerini anlamada literatüre önemli katkılar sağlamıştır. Beyin tümörü büyüme modeli; bağışıklık hücreleri, tümör hücreleri ve sağlıklı hücreler arasındaki ilişkiye odaklanarak kemoterapi tedavisinin tümör hücreleri üzerindeki etkilerini analiz etmek için kullanılmaktadır. Araştırmacılar ilk olarak immünoterapi ve kemoterapinin etkilerini içeren matematiksel model sunmuşlardır. Model tümör hücreleri, bağışıklık hücreleri ve ilaç dozları arasındaki karmaşık etkileşimleri tanımlayan doğrusal olmayan diferansiyel denklemlerden oluşmaktadır [10]. Daha sonra doğrusal olmayan diferansiyel denklemler sistemi geliştirilmiştir. Model, immünoterapi ve kemoterapi birleşimlerinin tümör üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla optimal kontrol teorisi ile genişletilmiştir. Yapılan çalışmada amaçları tümör hücre sayısını ve ilaç dozunu azaltmaktır. Aynı zamanda toksisiteyi de sınırlamayı hedeflemişlerdir. Pontruagin'in maksimum prensibi

kullanılarak optimal kontrol stratejileri elde edilmiştir [17]. El-Gohary; De Pillis ve Radunskaya'nın matematiksel modelini incelemiş ve modeli kaotik davranışlar da gösterecek şekilde genelleştirmiştir. Bu sistemin sadece kararlı noktalarda değil, farklı rejimlerde de analiz edilmesini mümkün kılmıştır. Kaotik dinamiklerin modellenmesi, modeli biyolojik sistemlerin gerçekliğine yakınlaştırmakta ve tedavi protokollerini genişletmek için önemli bir katkı sunmaktadır [18].

Yapılan bu çalışmaların yanında, matematiksel modelin gelişmesi ile içerisinde bulunan kemoterapi sisteminin problemleri de irdelenmiştir. Kemoterapide genellikle tümör kitlesini küçültmek, sağlıklı hücrelere verilen zararı azaltmak ve tedavi süresince toksisiteyi belirli bir sınırdan tutmak amaçlanmaktadır. Bu amaçlara ulaşabilmek için literatürdeki çalışmalarda kemoterapi ilaç dozajı kontrol edilmeye çalışılmıştır. Martin'in sunmuş olduğu matematiksel model üzerinde yapılan çalışma sayesinde öncü çalışmalardan biri gerçekleştirilmiştir. Çalışma kemoterapi ilaç kontrolü için tartışmasız yararlı olmuş ve birçok model içinde öncü olmuştur. Martin modeli ile çok amaçlı optimal kemoterapi ilaç dozu kontrolü gerçekleştirmek için oransal-integral-türevsel (PID) ve integral-oransal-türevsel (I-PD) denetleyiciler kullanılmaktadır [15]. Yine Martin'in matematiksel modelinin kullanılmış olduğu başka bir çalışmada hibrit denetleyici olan bulanık oransal-türevsel (PD) denetleyici önerilmektedir. Parametrelerin optimizasyonu parçacık sürü optimizasyonu (PSO) algoritması ile gerçekleştirilerek etkili ve optimum kontrol gerçekleştirilmeye çalışılmaktadır. Çalışmada daha çok kümülatif toksisite ve vücutta bulunabilen ilaç dozaj miktarı dikkate alınmaktadır. Çalışmada denetleyicinin tümör hücrelerini büyük ölçüde yok ettiği görülmektedir [14].

Bu tez kapsamında incelenmiş olan beyin tümörü büyüme modelinin de kullanılmış olduğu kemoterapi kontrol modelleri bulunmaktadır. Zubair ve arkadaşları beyin tümörü büyüme modeli üzerinde kemoterapi tedavisinde ilaç dozunun hassas kontrolü için geri adımlamalı ve sinerjik kontrol yöntemlerinin uygulanabilirliğini göstermektedir. Bu kontrol çeşitleri özellikle tümör hücrelerinin azaltılması, sağlıklı hücrelerin korunması ve bağışıklık hücrelerinin artırılması gibi hedeflere ulaşılmasında önemli katkılar sağlamaktadır [19]. Aynı beyin tümörü büyüme modeli üzerinde sağlıklı ve bağışıklık hücrelerini korumak amacıyla, ilaç dozajının hassas kontrolü için iki gelişmiş doğrusal olmayan kontrol mekanizması önerilmiştir. Birisi

uyarlanabilir süper bükümlü kayan kipli denetleyici (AST-SMC) ve diğeri ise uyarlanabilir terminal kayan kip denetleyicisidir (AT-SMC). AST-SMC sistemdeki belirsizliklere karşı dayanıklılık sağlamaktadır. Ayrıca kontrol sinyalindeki istenmeyen salınımların etkisini azaltmaktadır. AT-SMC ise tümör hücrelerinin referans değerlere daha hızlı ve hassas bir şekilde ulaşmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda kullanılan toplam ilaç dozunu azaltmaktadır. AT-SMC daha az ilaç kullanımı ve daha hızlı referans değerine ulaşması nedeniyle çalışmada dikkat çekmektedir [20]. Zubair ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında beyin tümörü tedavisinde kemoterapi ilaç dozajının kontrolü için T1BM tabanlı bir denetleyici tasarlamışlardır. Tasarladıkları bulanık mantık denetleyici tümör hücrelerini azaltmakta, sağlıklı ve bağışıklık hücrelerini referans değerlerinde koruduğu görülmektedir. Ayrıca, denetleyici ilaç dozajını optimize ederek tedavi süresini kısaltmaktadır [13].

Literatürde kemoterapi ilaç dozaj kontrolü için denetleyici tasarımlarından sonra denetleyicilerin daha verimli sonuçlar üretebilmesi için farklı metasezgisel algoritmalar kullanılmaktadır. Baskın olmayan sıralama genetik algoritması 2 (NSGA2), yunus ekolokasyonu algoritması (DE), PSO, yusufçuk algoritması (DA) kullanılan algoritmalarından bazılarıdır [21-24].

Bu çalışmada kemoterapi ilaç dozaj kontrolü için yapılan araştırmalarda öncelikle kemoterapinin dahil olduğu matematiksel modeller incelenmiştir. Beyin tümörü büyüme modeli güncel olan matematiksel modellerden birisi olması nedeniyle bu alandaki çalışmalara yoğunlaşmıştır. Daha sonra bulanık mantık çeşitlerinden T1BM ve T2BM sistemlere yer verilmiştir. Son olarak optimizasyon çalışmalarında kullanılan algoritmalar irdelenerek tasarım çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1 Hasta Modeli

Kemoterapi içeren kanser tedavisinde hastanın vücudunun tedaviye yanıtını modellemek amacıyla matematiksel modeller yaygın olarak kullanılmaktadır. De Pillis ve Radunskaya tarafından önerilen tümör büyüme modeli kemoterapi sürecini de içeren ve yaygın olarak kullanılan modellerden bir tanesidir [10, 17]. Matematiksel modelin sunulmuş olduğu Denklem (2.1)-(2.4) diferansiyel denklem takımında, $N(t)$, $T(t)$ ve $I(t)$ sırasıyla sağlıklı hücreleri, tümör hücrelerini ve bağışıklık hücrelerini temsil etmektedir. $M(t)$, ' t ' zamanında tümör bölgesinde kan dolaşımında bulunan kemoterapi ilaç miktarını belirtmektedir. $u(t)$, ' t ' zamanında dışarıdan vücuda uygulanan ilaç dozaj miktarını belirtmektedir.

$$\dot{N} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 T N - a_3(1 - e^{-M})N \quad (2.1)$$

$$\dot{T} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 I T - c_3 T N - a_2(1 - e^{-M})T \quad (2.2)$$

$$\dot{I} = s + \frac{\rho I T}{\alpha + T} - c_1 I T - d_1 I - a_1(1 - e^{-M})I \quad (2.3)$$

$$\dot{M} = u(t) - d_2 M \quad (2.4)$$

El-Gohary bu modelin biyolojik gerçekliğini artırmıştır. Sistem dinamiklerinin kaotik davranışlar gösterebileceğini analiz etmiştir. Ayrıca kontrol stratejilerini daha sağlam temellere oturtarak sayısal verilerle güçlendirmiştir. Modeli daha gerçekçi ve esnek hale getirmiştir. Sistem parametrelerini azaltmak, modeli basitleştirmek için $N(t)$, $T(t)$, $I(t)$ ve $M(t)$ değişkenleri yerine x_1 , x_2 , x_3 ve x_4 kullanılarak tekrar düzenlenmiştir. Denklem (2.5)-(2.8)'de verilen diferansiyel denklem takımında El-Gohary'nin basitleştirdiği matematiksel model sunulmaktadır [18].

$$\dot{x}_1 = r_2 x_1(1 - b_2 x_1) - c_4 x_2 x_1 - a_3(1 - e^{-x_4})x_1 \quad (2.5)$$

$$\dot{x}_2 = r_1 x_2(1 - b_1 x_2) - c_2 x_3 x_2 - c_3 x_2 x_1 - a_2(1 - e^{-x_4})x_2 \quad (2.6)$$

$$\dot{x}_3 = s + \frac{\rho I T}{\alpha + T} - c_1 x_3 x_2 - d_1 x_3 - a_1(1 - e^{-x_4})x_3 \quad (2.7)$$

$$\dot{x}_4 = u(t) - d_2 x_4 \quad (2.8)$$

Matematiksel modele ait parametreler çalışmada Çizelge 2.1’deki gibi kullanılmıştır.

Çizelge 2.1. Modele ait değişkenlerin normalleştirilmiş parametre değerleri [17].

Parametre	Açıklama	Değer
a_1	Kemoterapi tarafından öldürülen bağışıklık hücreleri	0,2
a_2	Kemoterapi tarafından öldürülen tümör hücreleri	0,3
a_3	Kemoterapi tarafından öldürülen normal hücreler	0,1
b_1	Tümör hücreleri taşıma kapasitesi	1
b_2	Normal hücre taşıma kapasitesi	1
α	Bağışıklık eşiği oranı	0,3
c_1	Tümör hücreleri tarafından öldürülen bağışıklık hücresi oranı	1
c_2	Bağışıklık hücreleri tarafından öldürülen tümör hücresi oranı	0,5
c_3	Normal hücreler tarafından öldürülen kesirli tümör hücresi	1
c_4	Tümör hücreleri tarafından öldürülen normal hücre oranı	1
d_1	Bağışıklık hücrelerinin kişi başına ölümü	0,2
d_2	Kemoterapi ilacının kişi başına ölümü	1
r_1	Birim tümör hücresi başına büyüme hızı	1,5
r_2	Birim normal hücre başına büyüme hızı	1
s	Bağışıklık hücreleri sabit kaynak oranı	0,33
ρ	Bağışıklık yanıt oranı	0,01

Tümör hücresinin tespit edilme eşiği genelde 10^7 tümör hücresine karşılık gelmektedir. Başlangıç tümör değeri 0,25 alınmıştır ancak gerçekte $0,25 \times 10^{11}$ hücre kitlesine karşılık gelmektedir. Bu da yaklaşık 1,8 ile 3,9 cm yarıçapında bir tümör kitlesini temsil etmektedir. Tümör, sağlıklı hücre ve bağışıklık hücreleri için başlangıç parametre değerleri Çizelge 2.2’de sunulmuştur. Başlangıç parametre değerleri diferansiyel denklemlerinde kullanılarak sistemin denge noktalarına yaklaşımları irdelenmiştir.

Kemoterapi ilacının yokluğunda sistemin üç farklı denge noktası vardır. Sağlıklı hücrelerin sıfırlandığı, kararsız iki ölü denge noktası bulunmaktadır. Birisinde hem normal hem tümör hücreleri sıfıra inmiştir. Diğerinde ise tümör hücreleri bulunurken

sağlıklı hücreler sıfırlanmıştır. Sistemin tümörsüz kararlı denge noktası $N = 1$, $T = 0$ ve $I = 1,65$ olduğu zamandır. Bu kararlı denge noktasında vücutta tümör hücresi bulunmamaktadır ya da tümör hücresi vücuttan atılmıştır. Son olarak sistemde hem tümör hem de normal hücrelerin bulunduğu denge noktası vardır. $N = 0,44$, $T = 0,56$ ve $I = 0,44$ olduğunda sağlıklı hücreler ile tümör hücreleri beraber sistemde bulunmaktadır.

Çizelge 2.2. Modele ait değişkenlerin parametre değerleri [17].

Parametre	Değer
$N(0) / x_1(0)$	1
$T(0) / x_2(0)$	0,25
$I(0) / x_3(0)$	0,15

2.2 PID Denetleyicisi

PID denetleyicisi, sistemlerin hedeflenen davranışa ulaşmasını sağlamak için kullanılan geri besleme tabanlı bir kontrol mekanizmasıdır. Denetleyici üç bileşenden oluşmaktadır. Proportional (Oransal, P) hatanın anlık değerine tepki vermektedir. Integral (İntegral, I) hata birikimini düzeltmektedir ayrıca sürekli hal hatasını da gidermektedir. Derivative (Türevsel, D) hatanın değişim hızına tepki vermektedir ve aşım miktarını azaltmaktadır. PID denetleyicisi kemoterapi dozaj kontrolü gibi karmaşık, doğrusal olmayan biyolojik sistemlerde başarılı sonuçlar verebilmektedir.

PID denetleyici, sistemin çıkışında tümör hücre sayısını hedef değer olan T_{ref} 'e yaklaştıracak şekilde tasarlanmaktadır. Hata fonksiyonu Denklem (2.9)'da gösterilmektedir.

$$e(t) = T_{ref}(t) - T(t) \quad (2.9)$$

PID denetleyici bu hata üzerinden Denklem (2.10)'daki kontrol yasasını uygulamaktadır.

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int e(t) dt + K_d \frac{de(t)}{dt} \quad (2.10)$$

Bu kontrol girdisi, kemoterapi ilacının enjeksiyon dozunu belirlemektedir. Uygulamada, ilaç toksisitesi sınırları ve hasta özelinde farmakokinetik özellikler dikkate alınarak alt ve üst limitler eklenebilmektedir [14, 25, 26].

2.3 Bulanık Mantık

Bulanık mantık 1965 yılında Lütfü Aliasker Zade'nin klasik kümelerdeki “ya vardır ya yoktur” şeklindeki kesin üyelik anlayışına karşı çıkması sonucu ortaya çıkmıştır. Elemanların kümeye kısmen ait olabileceği fikrini ortaya koymuştur. Bu yaklaşımla, üyelik derecesinin $[0-1]$ aralığında olduğu ifade edilmiştir. Klasik küme teorisinin ikili yapısına alternatif olarak bulanık kümeler kavramını geliştirmiştir. Bu yeni yaklaşım bir öğenin bir kümeye olan üyeliğinin kesin değil dereceli de olabileceğini öne sürmüştür. Bu sayede belirsiz veya dilsel ifadelerle tanımlanan problemlerde daha gerçekçi bir modelleme imkânı sunulmuştur. Bulanıklık temelli karar süreçleri üzerinde durduğu çalışmaları geliştirerek, insan benzeri akıl yürütme kabiliyeti olan sistemlerin temellerini atmıştır. Bulanık mantığın teorik yapısını uygulama alanlarıyla birleştirerek; yapay zekâ, otomatik kontrol sistemleri ve konuşma dili işleme gibi alanlarda kullanılabilirliğini göstermiştir. Belirsizlik ve karmaşıklık içeren çalışmalarda öncü olan bulanık mantık ve kümelerin yenilikçi yaklaşımını ortaya koymuştur [7, 27, 28]. Bulanık küme teorisinin tanımlanmasından sonra Mamdani tarafından yapılan çalışmalarla mühendislik uygulamalarına geçiş hızlanmıştır. İnsan benzeri karar mekanizmasına sahip bir bulanık kontrol sistemi ile buhar motoru kontrolü gerçekleştirmiştir. İnsanların dildeki ifadelerini tanımlayabilmek için “Eğer... ise...” (IF-THEN) şeklinde bulanık kurallar tanımlamıştır. Sistem girdilerini (örneğin sıcaklık, basınç) bulanıklaştırarak tanımladığı kurallardan çıkarımlar üretmiştir. Mesela eğer sıcaklık “yüksek” ve “düşük” ise, o zaman valf açılma seviyesi “orta” olsun şeklinde kurallar oluşturmuştur. Durulaştırma işlemiyle ise sonuçları son olarak netleştirmiştir. Bu şekilde Mamdani tipi bulanık çıkarım sistemi ortaya konmuştur [29, 30].

2.3.1 T1BM temel yapısı

Bulanık küme, bir öğenin bir kümeye aitliğini kesin olarak değil, bir dereceyle ifade eder, Denklem (2.11)'de görülmektedir. Bir evrensel küme X üzerinde tanımlı olan bulanık küme, her $x \in X$ için bir üyelik derecesi $\mu_A(x) \in [0,1]$ aralığındadır.

$$A = \{(x, \mu_A(x)) | x \in X\} \quad (2.11)$$

Burada $\mu_A(x)$, elemanın kümeye aitliğinin derecesini gösterir. Bu dereceler, üyelik fonksiyonları aracılığıyla tanımlanır [7]. T1BM sistemlerde üyelik fonksiyonları genellikle üçgen, trapezoidal, gauss gibi şekillerle tanımlanırlar. Örnek olarak Denklem (2.12) üçgen üyelik fonksiyonu gösterilebilir.

$$\mu(x) = \begin{cases} 0, & x \leq a \text{ veya } x \geq c \\ \frac{x-a}{b-a}, & a \leq x < b \\ \frac{c-x}{c-b}, & b \leq x < c \end{cases} \quad (2.12)$$

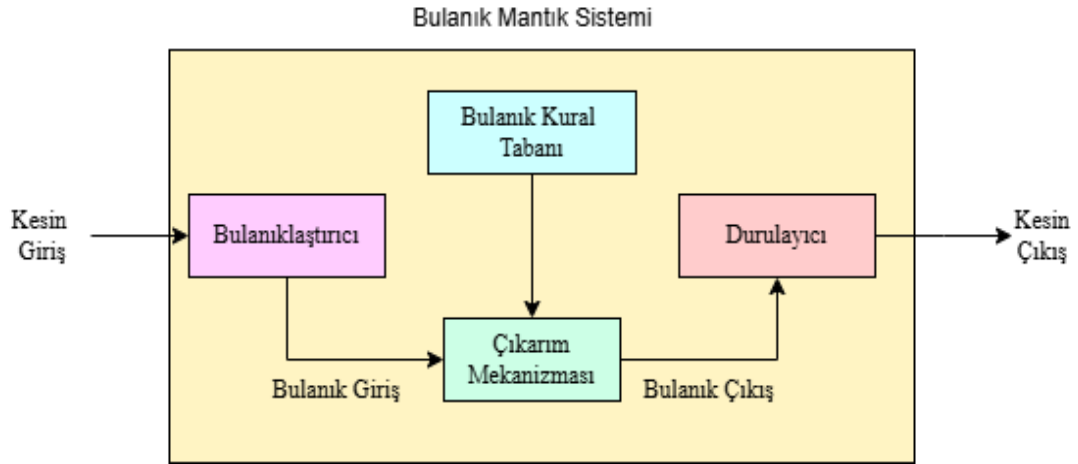
Her öge için 0 ile 1 arasında sabit üyelik değeri bulunur [28]. Sayısal veriler, nitel sözcüklere dönüştürülerek üyelik fonksiyonları tanımlanır. Mesela sıcaklık değişkeni; “soğuk”, “ılıman”, “sıcak” şeklinde tanımlanmaktadır.

2.3.2 T1BM çıkarım sistemi

T1BM çıkarım sistemi insan karar verme süreçlerini taklit eden, kesin olmayan verilerle işlem yapabilen sistemlerdir. Karmaşık matematiksel modellere ihtiyaç duymadan sistem tasarımı yapılabilir. Kural tabanı değiştirilip esnetilebilir. Gerçek zamanlı uygulamalarda kullanılabilir. Tipik bir T1BM sistemi Şekil 2.1’de görülebileceği gibi dört aşamadan oluşur. Bulanıklaştırma, kural tabanı, çıkarım mekanizması ve durulaştırma aşamalarıdır. Bulanıklaştırma içerisinde sistem girdi verileri üyelik fonksiyonlarıyla bulanık değerlere dönüştürülürler. Uzman bilgisine dayalı “Eğer...ise...” (IF-THEN) kural tabanı oluşturulur. Çıkarım mekanizması ile bulanık kurallar değerlendirilir ve bulanık küme çıktıları oluşturulur. Farklı çıkarım yöntemleri kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan Mamdani ve Sugeno çıkarım yöntemleri örnek verilebilir. Son olarak durulaştırma da çıktı kümeleri netleştirilir. En yaygın kullanılan yöntemlerden birisi ağırlık merkezi yöntemidir [31].

Mamdani çıkarımı; “Eğer...ise...” (IF-THEN) yapısındaki bulanık kurallara göre çalışan, giriş ve çıkışında bulanık kümeler kullanan bir sistemdir. Kural tabanı uzman bilgisine dayanır. Çıkarım mekanizmasında kullanılan en yaygın işlemler minimum (min) ve maksimum (maks) işlemleridir. Durulaştırmada bulanık çıkış kümesi keskin

bir değere dönüştürülür. Mamdani sisteminde en çok kullanılan durulaştırma yöntemi ağırlık merkezi (centroid) yöntemidir.



Şekil 2.1. T1BM çıkarım sistemi.

Sugeno çıkarımı; kurallar uzman bilgisi ya da sistem modellemesi ile oluşturulur. Her kural bir çıkış fonksiyonu ile eşleştirilir. Kuralın giriş değişkeni ile ne kadar uyduğu hesaplanır. Genellikle minimum ya da çarpım operatörü kullanılır. Son olarak durulaştırma yapılırken ağırlıklı ortalama ile çıktı doğrudan hesaplanır [30].

T1BM üyelik fonksiyonları sabit olduğu için üyelik fonksiyonları üzerindeki belirsizlikler modellenemez. Girdi ve çıktılardaki ilişkiyi tanımlarken kullanılan kural tabanını oluşturan uzman bilgisindeki yanılma payları temsil edilemez. Bu sınırlamalar nedeni ile T2BM sistemlerin gelişimine zemin hazırlanmıştır [30-33].

2.3.3 T2BM temel yapısı

T2BM, klasik T1BM sistemlerin yetersiz kaldığı daha yüksek düzeyde belirsizlik içeren problemler için güçlü çözüm yöntemleri sunar. T1BM sistemlerde üyelik fonksiyonları aitlik derecesi kesin olduğu için belirsizliğin kendi içerisindeki belirsizliği ifade etmekte yetersiz kalır. T1BM kümesinde bir elemanın kümeye üyelik derecesi tek bir sayıdır (örneğin $x = 0,6$), ancak T2BM kümelerde bu değer bir set şeklindedir. Bir Tip-2 bulanık küme $\tilde{A}$, evrensel küme X üzerinde Denklem (2.13)' deki gibi tanımlanır:

$$\tilde{A} = \{(x, u), \mu_{\tilde{A}}(x, u) | x \in X, u \in J_x \subseteq [0,1]\} \quad (2.13)$$

Denklem (2.13)'de; ' x ' evrensel kümedeki girişi, ' u ' üyelik derecesini, ' $\mu_{\tilde{A}}(x, u)$ ' ikinci dereceden üyelik fonksiyonunu, ' $J_x: x$ ' için geçerli olan üyelik derecesi aralığını belirtmektedir.

Her bir T2BM küme içerisinde bir bulanık aralığı bulundurmaktadır. Bu aralığa belirsizlik ayak izi (FOU) denir. Denklem (2.14)'de eşitliği görülmektedir. T1BM kümelerden T2BM kümeleri ayıran en temel özelliktir.

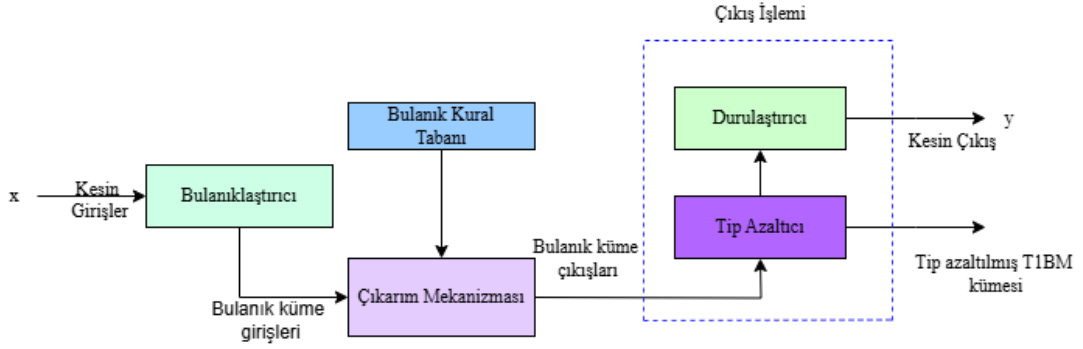
$$FOU(\tilde{A}) = \bigcup_{x \in X} J_x \quad (2.14)$$

T2BM kümelerde bulanıklık içerisinde bulanıklık vardır. Sistemin belirsizliklere karşı insan akıl yürütme mekanizması gibi daha iyi tepki vermesine olanak tanır[8].

2.3.4 T2BM çıkarım sistemi

T2BM sistemi içerisindeki bileşenler ile klasik T1BM sistemindeki dört temel bileşen aynıdır. Ancak çıkış işleminde T2BM daha karmaşık bir yapı sunmaktadır. Temel bileşenler Şekil 2.2' de görülebileceği gibi; girdi verilerinin bulanıklaştırılması, bulanık kural tabanı (IF-THEN), çıkarım mekanizması, tip azaltma, keskinleştirme şeklinde verilebilir. Bulanıklaştırmada keskin girişler tip-2 üyelik fonksiyonları ile bulanıklaştırılır. Burada her giriş değişkeni için FOU tanımlanmış olur.

Kural tabanındaki kurallar tip-1 kural tabanındaki oluşumla aynıdır. Sadece kuraldaki tüm değişkenler T2BM kümesine aittir. Tüm kurallar yürütülerek bulanık sonuç kümeleri oluşturulmaktadır. T1BM çıkarım sistemine benzer şekilde min, maks, prod gibi işlemlerle üyelik dereceleri hesaplanır. Sonuçta yine T2BM kümeleri elde edilir. T2BM sistemlerde doğrudan durulaştırma yapılamaz. Bu nedenle tip azaltma işlemi gerçekleştirilir. T2BM kümesine ait olan çıktılarımız T1BM kümesine indirgenir. Tip azaltmada en yaygın kullanılan algoritma Karnik-Mendel (KM) algoritmasıdır. Sonuçlarımız tip azaltıldıktan sonra durulaştırmada kullanılan klasik yöntemler ile (ağırlık merkezi yöntemi) keskin bir sayıya çevrilir [34, 35].



Şekil 2.2. T2BM çıkarım sistemi.

T2BM sistemler hem girdi belirsizlikleri hem de uzman görüş farklılıklarını ifade edebilirler. Gerçek dünya problemlerine uygulanabilirliği yüksektir. Farklı üyelik fonksiyonu şekilleri ile daha esnek sistemler oluşturulabilir. T2BM sistemlerin T1BM sistemlere göre matematiksel hesaplamaları, T1BM sistemlere göre daha yoğunudur. Bu da hesaplamanın uzun sürmesine neden olabilmektedir. Zaman kaybı yaratması nedeniyle gerçek zamanlı uygulamaları zorlaştırabilmektedir [36].

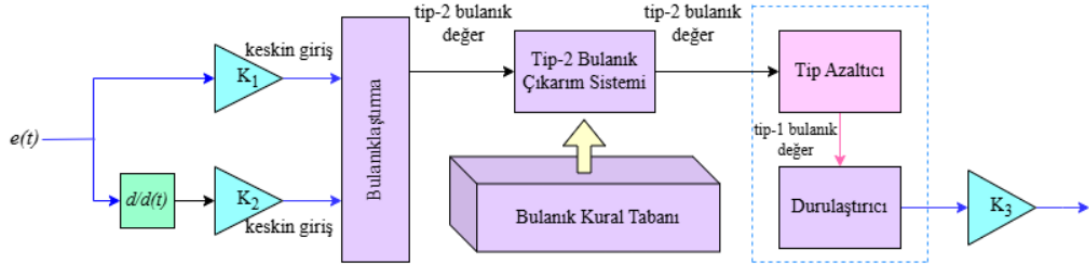
2.3.5 Bulanık mantık denetleyici

Bulanık mantık denetleyiciler, sistem davranışını açık bir şekilde tanımlayan diferansiyel denklemlere ihtiyaç duymadan, insan uzmanlığına dayanan “eğer...ise...” kural tabanları ile karar verme işlemini gerçekleştiren sistemlerdir. Bulanık denetleyicilerin en önemli özelliklerinden birisi farklı sistemlere uyarlanabilir olmasıdır. Sisteme ait bilgiler zamanla değişirse denetleyicinin kural tabanı ve üyelik fonksiyonları uygun şekilde güncellenerek yeniden yapılandırılması mümkündür. Klasik türevsel-oransal-integral (PID) veya model tabanlı kontrol sistemlerinde yeniden tasarım gerektirirken, bulanık sistemlerde daha az maliyetli ve daha esnek bir güncelleme imkânı sunar [14, 15, 36, 37].

2.3.6 Tip-2 bulanık mantık denetleyici (T2BMD) tasarımı

Beyin tümörü kemoterapi tedavisi için Tip-1 bulanık mantık denetleyicisi (T1BMD) ve T2BMD tasarımı ve uygulaması gerçekleştirilmiştir. T1BMD ve T2BMD belirsizlikleri işleme açısından farklılık göstermektedir. T1BMD’ler her giriş için keskin üyelik dereceleri içeren üyelik fonksiyonlarını kullanırlar. T2BMD’ler ise üyelik fonksiyonlarının; üyelik derecelerinin belirsizliğini de hesaba katarak daha

esnek bir kontrol sağlarlar [38]. Bu nedenle iki giriş tek çıkışlı T2BMD bu çalışmada kullanılmıştır. T2BMD’ de kullanılan bulanık denetleyici Şekil 2.3’te verilmiştir.



Şekil 2.3. T2BMD’ de kullanılan bulanık denetleyicinin yapısal diyagramı.

Tedavi süresince hesaplanan hata ($e(t)$) ve hata değişimi ($de(t)/d(t)$) için “sıfır” olarak kabul edilen referans tümör hücresi sayısı temel alınmıştır. T2BM giriş-çıkışları için üyelik fonksiyonları oluşturulmuştur.

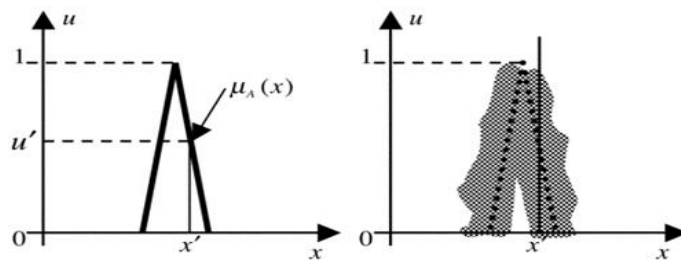
T2BM üyelik fonksiyonlarının oluşumundan bahsedecek olursak Denklem (2.15) ifadesinde $x \in X$ için; $\tilde{A}$ olarak gösterilen bir T2BM kümesi, $x \in X$ ve $u \in J_x \subseteq [0,1]$ olmak üzere T2BM üyelik fonksiyonu $\mu_{\tilde{A}}(x, u)$ ile karakterize edilir.

$$\tilde{A} = \{((x, u), \mu_{\tilde{A}}(x, u)) \mid \forall x \in X, \forall u \in J_x \subseteq [0,1]\} \quad (2.15)$$

Burada $0 \leq \mu_{\tilde{A}}(x, u) \leq 1$ ’dir. $\tilde{A}$ Denklem (2.16)’da ki gibi ifade edilebilir:

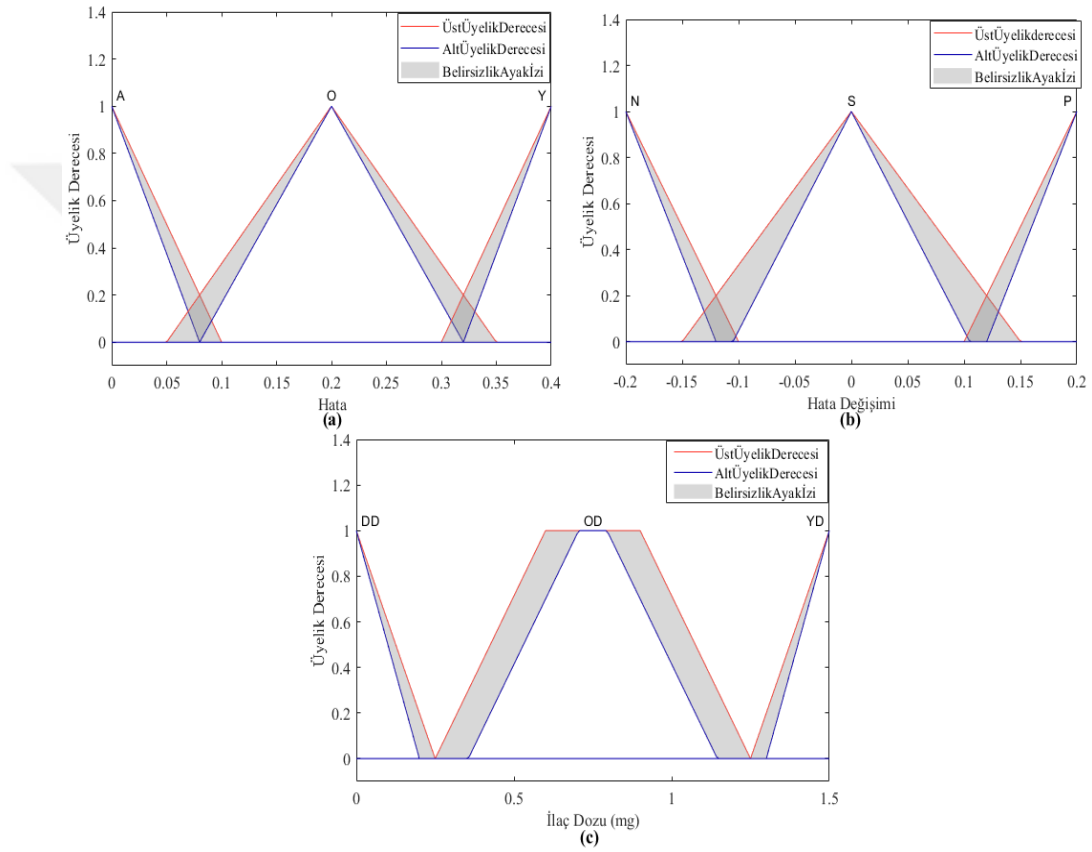
$$\tilde{A} = \int_{x \in X} \int_{u \in J_x} \mu_{\tilde{A}}(x, u) / (x, u) \quad J_x \subseteq [0,1] \quad (2.16)$$

Burada $\int$; tüm kabul edilebilir x ve u üzerinde birleşimini gösterir. Sonuçta T1BM üyelik fonksiyonu grafiğine FOU eklenerek T2BM üyelik fonksiyonları Şekil 2.4’teki gibi oluşumu gerçekleştirilmiş olur.



Şekil 2.4. T2BM üyelik fonksiyonu oluşumu [8].

Giriş üyelik fonksiyonları hata ve hata değişimi için uygun aralıklarla oluşturulmuştur. Çıkış üyelik fonksiyonu ise bulanık kural tabanı hesaba katılarak hesaplanan uygun aralıklarla oluşturulmuştur. Tip-2 üyelik fonksiyonlarının temel farklarından birisi olan FOU hassas bir şekilde ayarlanmıştır. FOU boyutu artırıldığında sistem belirsizliklere karşı daha dayanıklı hale gelebilmektedir. Ancak FOU boyutu gereğinden fazla artırıldığında kontrol hassasiyetini azaltmaktadır [39-41].



Şekil 2.5. T2BMD giriş-çıkış üyelik fonksiyonu grafikleri: (a) giriş1 üyelik fonksiyonu, (b) giriş2 üyelik fonksiyonu, (c) çıkış üyelik fonksiyonu.

Sistemin doğru çalışabilmesi için dikkat edilmesi gereken bir diğer kısım ise bulanık kural tabanı oluşturulma aşamasıdır. Bulanık kural tabanı gerçek insan düşünme mekanizmasını simüle edebilmek adına oluşturulmaktadır. Kurallar oluşturulurken uzman kişi tarafından bilgi birikimiyle veya verilerin yorumlanması yoluyla oluşturulabilmektedir. Kurallarda kullanılacak olan giriş-çıkış üyelik fonksiyonlarının dilsel değişkenleri Çizelge 2.3 ve Çizelge 2.4'te listelenmiştir. Çizelge 2.5'te görüldüğü gibi toplam 9 kural belirlenerek kural tabanı

oluşturulmuştur. Kurallar oluşturulurken hatanın değişimi (de/dt) ve hata (e) dilsel değişkenleri dikkate alınarak oluşturulmuştur.

Çizelge 2.3. Giriş üyelik fonksiyonlarının dilsel değişkenleri.

Y	O	A	P	S	N
Yüksek Hata	Orta Hata	Az Hata	Pozitif Hata	Sıfır Hata	Negatif Hata

Çizelge 2.4. Çıkış üyelik fonksiyonlarının dilsel değişkenleri.

YD	OD	DD
Yüksek Doz	Orta Doz	Düşük Doz

Çizelge 2.5. Bulanık kural tabanı.

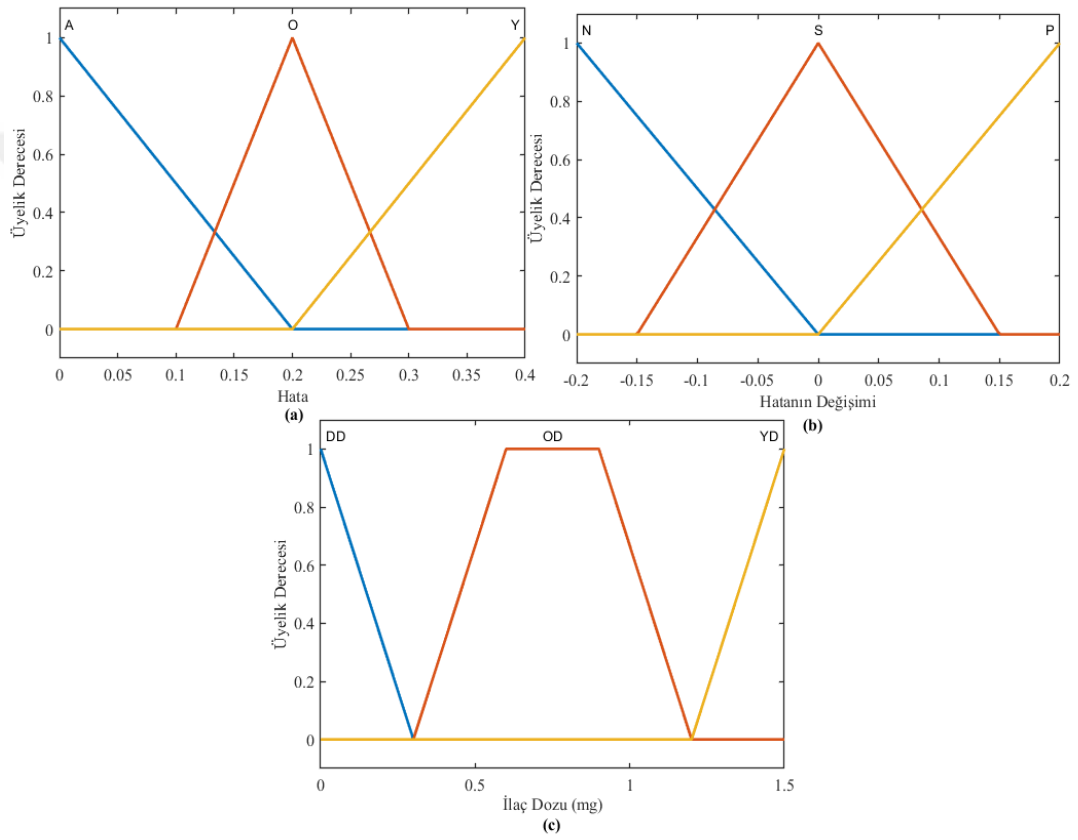
		Hatanın Değişimi (de/dt)		
		Y	O	A
Hata (e)	P	YD	YD	OD
	S	YD	OD	DD
	N	OD	OD	DD

Belirtilen kurallardan ilk olan kural “eğer hata yüksek (P) ve hata değişimi (Y) ise yüksek doz ilaç uygulaması yapılmalıdır” anlamına gelmektedir. Hata sıfıra (S) indiğinde hatanın değişimi hâlâ yüksek (Y) ise yüksek doz (YD) ilaç uygulamasına devam edilir. Hata sıfırken (S) hatanın değişimi orta (O) olduğunda ise ilaç dozu orta doz (OD) olarak ayarlanır. Tüm kurallar bu şekilde düşünülerek oluşturulmuştur.

Sistem tasarımında T2BM içerisinde Mamdani tipi min-maks çıkarım mekanizması kullanılmıştır. Mamdani tip çıkarımdan sonra oluşturulan kurallar hâlâ T2BM formatında olmasından dolayı tip indirgeme işlemi gerçekleştirilmelidir. Tip indirgeme işlemi ile belirsiz verilerin tümünün toplanması amaçlanır. Tip indirgeme için ilk kullanılan yöntem tam numaralandırma olarak bilinen kesin yaklaşımdır. Literatürde birden fazla indirgeme yöntemi mevcuttur. Bu çalışmada Karnik-Mendel (KM) algoritması kullanılmıştır. Bu algoritma bize T2BM kümelerinin tam bulanıklaştırılmış değerlerini belirleyemeyeceğimizi fakat T1BM kümelerine dönüştürebileceğimizi belirtmektedir. T2BM son olarak indirgenmiş olan kümeleri

keskin bir değere dönüştürmektedir. Bu çalışmada bu aşamada yaygın olarak kullanılan ağırlık merkezi yöntemi kullanılmıştır [39].

Bu çalışmada T2BMD ile kıyaslama yapabilmek adına T1BMD tasarımı da gerçekleştirilmiştir. Kullanılan üyelik fonksiyonu T2BMD ile aynıdır. Aynı zamanda giriş-çıkış dilsel değişkenleri ve bulanık kural tabanı da T2BMD ile aynıdır. Sadece üyelik fonksiyonu grafikleri T2BMD'den farklıdır. Grafikler Şekil 2.6'da sunulmuştur.



Şekil 2.6. T1BMD giriş-çıkış üyelik fonksiyonu grafikleri: (a) giriş1 üyelik fonksiyonu, (b) giriş2 üyelik fonksiyonu, (c) T1BMD çıkış üyelik fonksiyonu.

2.4 Metasezgisel Optimizasyon Algoritmaları

2.4.1 PSO

PSO, 1995 yılında Keneddy ve Eberhart tarafından doğada kuşların ve balıkların topluca hareket etme davranışlarından esinlenilerek geliştirilmiş bir sezgisel optimizasyon algoritmasıdır [42, 43]. Parçacıklar hem kendi en iyi çözümlerine göre

hem de sürüdeki en iyi çözüm bilgisine göre yönlendirilmektedir. PSO, klasik optimizasyon tekniklerinden farklı olarak türev bilgisine ihtiyaç duymamaktadır. Her bir parçacık, çözüm uzayında bir konumu temsil etmektedir ve bu konum, parçacığın kendi geçmiş en iyi konumu ile sürü içindeki en iyi konumuna göre güncellenmektedir. Bu parçacıklar D boyutlu arama uzayında uçarlar. Her parçacık için i 'nin bir güncel konum vektörü X_i ve akım hız vektörü V_i bulunmaktadır. Optimizasyonda V_i ve X_i rastgele başlatılarak yinelemelerde 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 güncellemek için Denklem (2.17) ve Denklem (2.18) kullanılır.

$$v_i(t + 1) = w \cdot v_i(t) + c_1 \cdot r_1 \cdot (Pbest_i(t) - X_i(t)) + c_2 \cdot r_2 \cdot (Gbest_i(t) - X_i(t)) \quad (2.17)$$

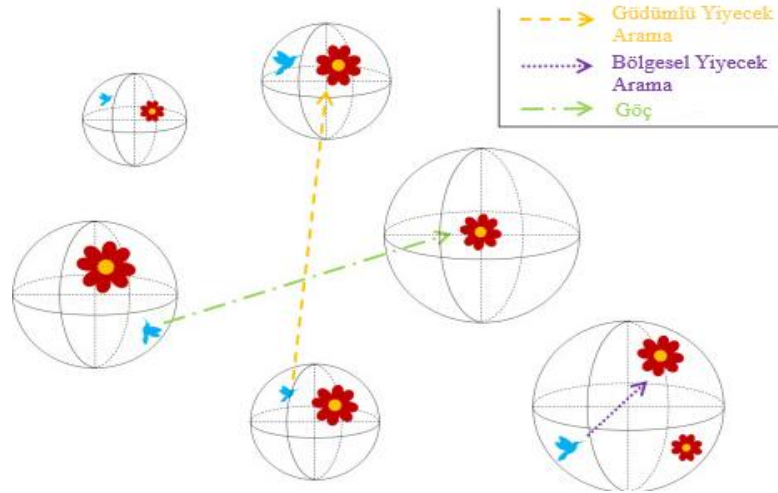
$$X_i(t + 1) = X_i(t) + v_i(t + 1) \quad (2.18)$$

PSO algoritması çok boyutlu, sürekli veya ayrık problemlerde kullanılmaya uygun, PID denetleyicilerinin K_p , K_i , K_d parametrelerini optimize etmede de kullanılmış bir algoritmadır [44].

2.4.2 AHA

AHA doğadaki sinekkuşlarının uçuş yetenekleri ve beslenme stratejilerinden esinlenerek geliştirilmiş yeni nesil bir metasezgisel optimizasyon algoritmasıdır [16]. Karmaşık ve çok boyutlu optimizasyon problemlerinde etkili çözümler sunmak amacıyla tasarlanmıştır.

AHA; üç temel bileşenden oluşmaktadır. Sinekkuşları (Ajanlar), besin kaynakları (Çiçekler) ve Ziyaret tablosu şeklinde sıralanabilir. Sinekkuşlarının her biri olası bir çözüm modelini temsil etmektedir. Besin kaynakları problemin optimizasyonunda çözüm uzayındaki noktaları temsil etmektedir. Ziyaret tablosunda ise her sinekkuşunun hangi besin kaynaklarını ne sıklıkla ziyaret ettiğini kaydeden bir bellek yapısıdır.



Şekil 2.7. Sinekkuşlarının beslenme davranışlarının modeli [16].

Sinekkuşlarının üç farklı uçuş yeteneği; algoritmaya arama yeteneği kazandırabilmek için eklenmiştir. Bu uçuş yöntemleri eksenel uçuş, çapraz uçuş ve her yöne uçuş olarak tanımlanmaktadır. Eksenel uçuş arama uzayında belirli bir eksen boyunca hareketi temsil etmektedir. Çapraz uçuş bir köşeden karşı köşeye hareketi tanımlamaktadır. Her yöne uçuş ise her herhangi bir yönde serbest hareketi temsil etmektedir. Bu uçuş yetenekleri, algoritmanın hem yerel hem de küresel yeteneklerini dengeli bir şekilde kullanmasını sağlamaktadır.

AHA sinekkuşlarının beslenme davranışlarını Şekil (2.7)'deki gibi üç farklı stratejiyle modellemiştir. Güdümlü, Bölgesel ve göç yiyecek arama bu stratejilerdir. Matematiksel modelde yiyecek arama başlatılabilmesi için n kadar sinekkuşu yerleştirilir ve i besin kaynaklarını temsil etmektedir. Rastgele bir besin arama başlatılır Denklem 2.15'te belirtilmiştir.

$$x_i = Low + r.(Up - Low) \quad i = 1, \dots, n \quad (2.19)$$

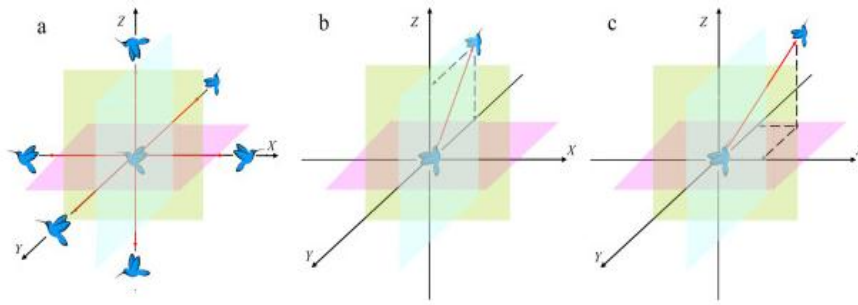
Denklem (2.19)'daki 'Low' ve 'Up' sırasıyla d boyutlu bir problemdeki üst ve alt sınırları temsil etmektedir. ' r ' $[0 \ 1]$ deki rastgele bir vektörü temsil eder. ' x_i ' ise problemin çözümü için yiyecek konumunu temsil etmektedir. Yiyecek kaynaklarının ziyaret tablosu ise aşağıdaki denklem ile başlatılır.

$$VT_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{if } i \neq j \\ null & \text{if } i = j \end{cases} \quad i = 1, \dots, n; j = 1, \dots, n \quad (2.20)$$

Denklem (2.20)'de $i = j$ için $VT_{ij} = null$, sinekkuşunun önceden kaydedilmiş bir besin kaynağından beslendiğini gösterir. $i \neq j$ için $VT_{ij} = 0$, j . besin kaynağının mevcut iterasyonda i . sinek kuşu tarafından yeni ziyaret edildiğini gösterir.

Güdümlü yiyecek aramada sinekkuşları en yüksek çiçek nektarı toplama oranına sahip besin kaynağına yönelmektedir. Besin kaynağı seçilirken dikkat edilen nokta yiyecek kaynağının yüksek nektar doldurma kapasitesinin olması ve sinekkuşu tarafından uzun süredir ziyaret edilmemiş olmamasıdır. Besin kaynağı belirlendikten sonra sinek kuşu beslenmek için ona doğru uçabilir. Yiyecek arama sırasında üç uçuş yeteneği kullanılmaktadır. Bu üç uçuş stratejisi ile beraber yön değiştirme vektörü eklenerek AHA algoritması modellenmektedir. Yön değiştirme vektörü d boyut uzayında bir veya birden fazla yönün var olup olmadığını kontrol etmek için kullanılır. Şekil 2.8'de üç boyutlu uzayda üç uçuş becerisi gösterilmiştir.

Eksenel uçuşta bir sinekkuşu herhangi bir koordinat eksenini boyunca uçabilmektedir. Çapraz uçuşta bir dikdörtgenin bir köşesinden diğer köşesine sinekkuşu geçebilmektedir. Geçilen yer koordinat sisteminin üç ekseninden herhangi ikisinin kesiştiği bir nokta olabilmektedir.



Şekil 2.8. Sinek kuşlarının üç uçuş davranışı; a) eksenel uçuş, b) çapraz uçuş, c) çok yönlü uçuş [16].

Her yöne uçuş ise herhangi bir uçuşun koordinat sisteminin tüm eksenleri ile tanımlanabilmesinin mümkün olduğu uçuşlardır. Tüm kuşlar her yöne uçuşu kullanırlar ancak sinekkuşları eksenel ve çapraz uçuşta ustalaşmışlardır. Denklem (2.21)'de eksenel uçuş tanımlanmaktadır.

$$D^{(i)} = \begin{cases} 1 & \text{if } i = randi([1, d]) \\ 0 & \text{else} \end{cases} \quad i = 1, \dots, d \quad (2.21)$$

Denklem (2.22)'de çapraz uçuş tanımlanmaktadır.

$$D^{(i)} = \begin{cases} 1 & \text{if } i = P(j), j \in [1, k], P = \text{randperm}(k), k \in [2, [r_1 \cdot (d - 2)] + 1] \\ 0 & \text{else} \end{cases} \quad (2.22)$$

Denklem (2.23)'de her yöne uçuş tanımlanmaktadır.

$$D^{(i)} = 1 \quad i = 1, \dots, d \quad (2.23)$$

Sinekkuşları uçuş yetenekleri ile hedef besin kaynağını ziyaret ederler ve kaydedilecek bir besin kaynağı elde edilmesini sağlarlar. Bu şekilde mevcut eski besin kaynakları güncellenerek içlerine yenisi eklenir. Güdümlü yiyecek arama davranışını ve yeni besin kaynağını simüle eden matematiksel ifade Denklem (2.24) ve (2.25)'te sunulmuştur.

$$v_i(t + 1) = x_{i,tar}(t) + a \cdot D \cdot (x_i(t) - x_{i,tar}(t)) \quad (2.24)$$

$$a \sim N(0,1) \quad (2.25)$$

Arama gerçekleştikçe pozisyon güncellemesi yapılır. Bu güncelleme Denklem (2.26)'da sunulmuştur.

$$x_i(t + 1) = \begin{cases} x_i(t) & f(x_i(t)) \leq f(v_i(t + 1)) \\ v_i(t + 1) & f(x_i(t)) > f(v_i(t + 1)) \end{cases} \quad (2.26)$$

AHA algoritmasında yiyecek kaynaklarının ziyaret bilgileri ziyaret tablosunda saklanılmaktadır. Ziyaret tablosu aynı zamanda besin kaynağının en son ziyaret edildiği zamandan bu zamana kadar geçen süreyi kaydeder ve uzun süre ziyaret edilmeyen kaynaklar öncelikli olarak ziyaret edilmesi gereken kaynaklar olarak tanımlanır. Öncelikli ziyaret edilmesi gereken kaynaklar içerisinde en iyi nektar kapasitesine sahip yiyecek kaynağı seçilir. Popülasyon içerisindeki her sinekkuşu Denklem (2.20) aracılığı ile kendi hedef yiyecek kaynağını ziyaret eder. Ve her ziyarette puanlandırma yapılarak ziyaret tablosu güncellenir.

Sinekkuşu ziyaret tablosundan hareketle hedeflediği besin kaynağına uğradıktan sonra muhtemelen yeni bir besin kaynağı arayacaktır. Sinekkuşu kendi bölgesinden

komşu bölgeye hareket edebilmektedir. Burada mevcut kaynaklara daha iyi nektarı olan yeni besin kaynakları eklenebilir. Bölgesel yiyecek arama için Denklem (2.27) ve Denklem (2.28) ile mevcut besin kaynağı ve yeni besin kaynağı simüle edilmiştir. Bölgesel yiyecek arama tamamlandıktan sonra ziyaret tablosu güncellenmelidir.

$$v_i(t + 1) = x_i(t) + b \cdot D \cdot x_i(t) \quad (2.27)$$

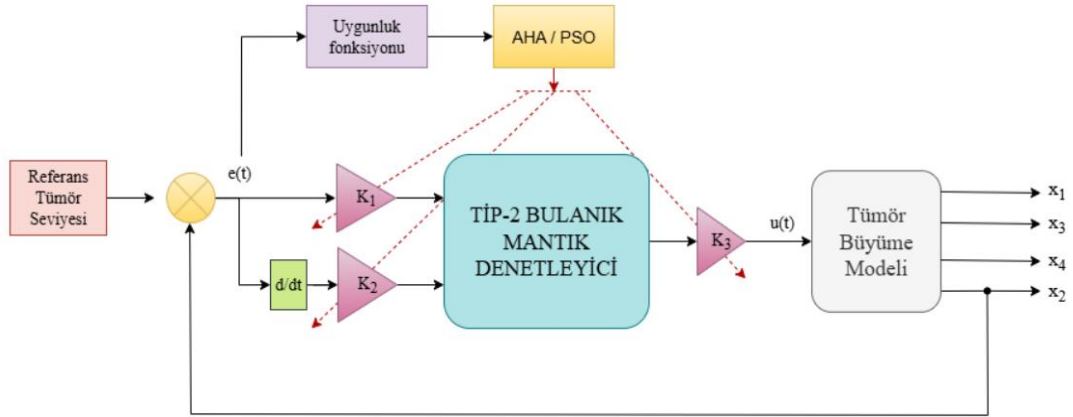
$$b \sim N(0,1) \quad (2.28)$$

Sinekkuşunun sürekli beslendiği bölgelerde yiyecek bulma sıkıntısı yaşandığı durumlarda sinekkuşu uzak yerlere yiyecek kaynağı bulmak için göç eder. AHA' da bir katsayı tanımlanır. Bu geçiş katsayısı tekrarlanan sayı göç katsayısının değerini geçerse, nektar üretimi kötü olan besin kaynaklarının bulunduğu yere yerleşirse tüm arama uzayında rastgele seçilen besin kaynağına göç edecektir. Göç ettikten sonra ise ziyaret tablosu güncellenmeye devam edecektir. Aşağıdaki Denklem (2.29)'da bu süreç simüle edilmiştir [14, 45, 46].

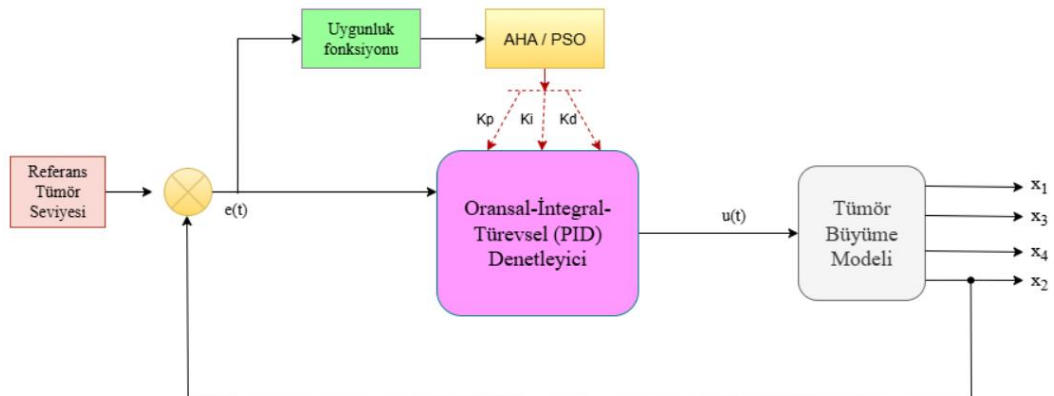
$$x_{wor}(t + 1) = Low + r \cdot (Up - Low) \quad (2.29)$$

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

3.1 Sistemin Oluşturulması ve Tedavi Protokollerinin Belirlenmesi



Şekil 3.1. Beyin tümörü tedavisi için optimize edilmiş T2BMD içeren kemoterapi ilaç salınım sistemi blok diyagramı.



Şekil 3.2. Beyin tümörü tedavisi için optimize edilmiş PID denetleyici içeren kemoterapi ilaç salınım sistemi blok diyagramı.

Şekil 3.1’de beyin tümörü tedavisi için optimize edilmiş T2BMD içeren kemoterapi ilaç salınım sistemi blok diyagramı görülmektedir. Şekil 3.2’de ise beyin tümörü tedavisi için optimize edilmiş PID denetleyici içeren kemoterapi ilaç salınım sistemi blok diyagramı görülmektedir. Bölüm 2.4’te açıklanan AHA ve PSO optimizasyon algoritmaları, T2BMD’nin parametrelerini ve PID’nin parametrelerini optimize etmede kullanılmıştır. Literatürde birden fazla optimizasyon algoritması ve farklı versiyonları bulunmaktadır. Bu çalışmada klasik ve en yaygın algoritmalarından PSO ve güncel algoritmalarından AHA kullanılarak PID, T1BMD ve T2BMD kemoterapi ilaç salınım sistemi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

T1BMD ve T2BMD'nin giriş-çıkış (K_1 , K_2 , K_3) ağırlıklandırma parametrelerinin AHA ve PSO ile optimizasyon sürecinde optimizasyon 30 kez tekrarlanmıştır. Popülasyon büyüklüğü ve iterasyon sayısı literatüre de uygun şekilde 30 olarak belirlenmiştir. Arama aralıkları [0,001 - 2] seçilmiştir. Bu çalışmada referans tümör seviyesi “sıfır” olarak kabul edilmektedir. Bu seviye temel alınarak tedavi süresince hata ($e(t)$) ve hata değişimi ($de(t)/d(t)$) hesaplanmaktadır. Çalışmada bunlar T1BMD ve T2BMD'de giriş üyelik fonksiyonu olarak kullanılmaktadır.

PID'nin parametreleri (K_p , K_i , K_d) AHA ve PSO ile optimize edilmiştir. Optimizasyon 30 kez tekrarlanmıştır. Popülasyon büyüklüğü ve iterasyon sayısı 30 olarak belirlenmiştir. Arama aralıkları [0,001 – 100] seçilmiştir.

Optimizasyon sürecinde amaç fonksiyonu seçimine dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada ölçülen tümör seviyesi ile referans tümör seviyesi arasındaki hata temel alınarak integral mutlak hata (IAE) amaç fonksiyonu olarak kullanılmıştır. IAE kontrol sistemlerinde performans değerlendirmek ve optimizasyon algoritmalarında amaç fonksiyonu olarak kullanılan sıkça tercih edilen bir hata ölçüm kriteridir. Diğer hata ölçüm yöntemlerinden farklı olarak sistemin zamana bağlı toplam hata büyüklüğünün mutlak değerini ölçerek önemli avantajlar sunar. IAE küçük hataları daha fazla hesaba katar ve sistemin kararlı hale gelmesini sağlar. Bu da hızlı hata değişimlerinde sistem performansının bozulmamasını sağlar. Mutlak değer alındığı için ise pozitif veya negatif hata ayrımı yapmaz ve simetrik performans ölçümü sağlar. IAE büyük hatalara karşı daha ılımlıdır katı cezalandırma yapmaz [47]. Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada diğer amaç fonksiyonları yerine Denklem (2.30) ile belirtilen IAE amaç fonksiyonu kullanılmıştır.

$$IAE = \int_0^t |D_d(t) - D_a(t)| = \int_0^t |e(t)|.dt \quad (2.30)$$

Bu tez çalışmasında literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalardan farklı olarak sürekli infüzyon içermeyen üç farklı kemoterapi tedavi protokolü sistem içerisinde uygulanmaktadır. Tedavi protokollerinin belirlenmesinde literatürde yapılan çalışmalardan esinlenilmiştir [9, 48, 49]. Tedavi protokolü 1 (TP1) ile hastaya 5 gün ilaç uygulanmakta ve 16 gün dinlenme süresi içermektedir. Bu döngü 3 kez tekrarlanarak hastaya toplam 63 günlük tedavi uygulanmaktadır. Tedavi protokolü 2 (TP2) ile de 5 gün ilaç uygulanmakta ve 16 gün dinlenme süresi içermektedir. Fakat

bu döngü 4 kez tekrarlanarak hastaya toplam 84 günlük tedavi uygulanmaktadır. Tedavi protokolü 3 (TP3)'te ise hastaya 2 gün ilaç uygulanmakta ve 19 gün dinlenme süresi içermektedir. Bu döngü ise 4 kez tekrarlanarak hastaya toplam 84 günlük tedavi uygulanmaktadır.

3.2 Optimizasyon Sürecine ait Sonuçlar

Ağırlıklandırılmış giriş-çıkış (K_1 , K_2 , K_3) parametrelerinin optimizasyonunda kullanılan AHA algoritmasının 30 bağımsız tekrarından elde edilen IAE sonuçları Çizelge 3.1'de sunulmaktadır.

Çizelge 3.1. AHA kullanımında amaç fonksiyonu için elde edilen istatistiksel sonuçlar ve parametre değerleri (T1BMD ve T2BMD).

	Algoritma	Denetleyici	IAE değerleri				Elde edilen parametre değerleri		
			En İyi	Ortalama	En Kötü	Standart Sapma	K_1	K_2	K_3
Tedavi Protokolü 1	AHA	T2BMD	5,7313	5,7765	5,8243	0,0239	1,9737	0,0845	1,9972
	AHA	T1BMD	5,8293	5,9031	5,9575	0,0292	1,9968	1,7460	1,9725
Tedavi Protokolü 2	AHA	T2BMD	5,8439	5,9057	6,0211	0,0412	1,9947	1,8754	1,9830
	AHA	T1BMD	5,7457	5,7837	5,9032	0,0375	1,9039	0,0316	1,9954
Tedavi Protokolü 3	AHA	T2BMD	9,6658	9,7672	9,8453	0,0417	1,8655	0,9288	1,9923
	AHA	T1BMD	9,6250	9,8698	10,117	0,1286	1,7334	0,2875	1,9416

Standart sapma ile bir değer in ortalamaya olan uzaklığı belirtilmekte ve ayrıca kararlılık ile ilgili bilgi edinilebilmektedir. Çizelge 3.1 incelendiğinde optimizasyon sonucunda elde edilen en iyi ve en kötü değerlerin birbirine yakın olduğu, bağımsız tekrarlardan elde edilen veriler için gösterge olan standart sapmanın düşük çıktığı gözlemlenmektedir. Bu da optimizasyon sürecinde AHA'nın başarısının güvenilir olduğunu göstermektedir. AHA'nın optimizasyon sürecinde kararlı ve gürbüz bir davranış göstererek T2BMD giriş-çıkış parametrelerini başarıyla optimize ettiği söylenebilir.

Ağırlıklandırılmış giriş-çıkış (K_1 , K_2 , K_3) parametrelerinin optimizasyonunda kullanılan PSO algoritmasında da 30 bağımsız tekrar gerçekleştirilerek Çizelge 3.2'deki değerler elde edilmektedir. AHA'ya göre standart sapmalar yükselmektedir. Standart sapma değerlerine bakıldığında algoritma başarısının AHA'ya göre daha az güvenilir olduğu görülmektedir. K_p , K_i , K_d parametrelerinin optimizasyonuna ait istatistiksel sonuçlar ve parametre değerleri Çizelge 3.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 3.2. PSO kullanımında amaç fonksiyonu için elde edilen istatistiksel sonuçlar ve parametre değerleri (T1BMD ve T2BMD).

	Algoritma	Denetleyici	IAE değerleri				Elde edilen parametre değerleri		
			En İyi	Ortalama	En Kötü	Standart Sapma	K_1	K_2	K_3
Tedavi Protokolü 1	PSO	T2BMD	5,7936	5,8199	5,9380	0,4920	1,9424	0,001	2
	PSO	T1BMD	5,9498	6,0803	7,8837	0,4902	2	0,9871	2
Tedavi Protokolü 2	PSO	T2BMD	5,7936	5,8222	5,9389	0,4962	1,9486	0,001	2
	PSO	T1BMD	5,9498	6,0818	7,8840	0,4899	2	0,4617	2
Tedavi Protokolü 3	PSO	T2BMD	10,071	10,2460	10,805	0,2561	1,7488	0,0813	2
	PSO	T1BMD	9,9221	9,9919	9,9405	0,2092	1,9982	0,001	2

Çizelge 3.3. AHA ve PSO kullanımında amaç fonksiyonu için elde edilen istatistiksel sonuçlar ve parametre değerleri (PID).

	En İyi	Ortalama	En Kötü	Standart Sapma	K_p	K_i	K_d
AHA_PID_TP1	5,5701	5,5761	5,5807	0,0038	39,7187	0,0011	94,0422
PSO_PID_TP1	5,5684	5,5736	5,80705	0,0035	39,1637	0,0010	100
AHA_PID_TP2	5,5701	5,5748	5,5810	0,0034	39,7187	0,0011	94,0422
PSO_PID_TP2	5,7043	5,5794	5,5807	0,0033	58,4050	57,8075	45,623
AHA_PID_TP3	9,6048	9,6091	9,6116	0,0027	31,5613	35,1444	61,1774
PSO_PID_TP3	9,5671	9,5738	9,5743	0,0018	43,140	41,725	61,10

PID parametrelerinin optimizasyonunda standart sapma değerlerinin T1BMD ve T2BMD optimizasyon sürecindekilere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca PSO algoritması PID parametrelerinin optimizasyon sürecinde AHA'ya göre daha kararlı çalışmaktadır.

3.3 Tedavi Protokollerine ait Benzetim Sonuçları

AHA ve PSO ile optimize edilen denetleyicilerden TP1 altında elde edilen bulgular Çizelge 3.4'te sunulmaktadır. T1BMD ve T2BMD için ilk olarak TP1'de AHA ile optimizasyon gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.4. TP1 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları.

	Nihai bağışıklık hücre sayısı	Nihai sağlıklı hücre sayısı	Tümör hücre sayısının yaklaşık sıfırlandığı gün	Toplam ilaç doz miktarı (mg)
AHA_T2BMD	1,6495	1,0000	63	25,2394 mg
PSO_T2BMD	1,6500	1,0000	62	34,4925 mg
AHA_T1BMD	1,6494	1,0000	63	25,4771 mg
PSO_T1BMD	1,6123	0,9994	63	38,2467 mg
AHA_PID	1,65	1,0000	51	1367,1 mg
PSO_PID	1,6500	1,0000	52	1875 mg

AHA ile optimize edilmiş T2BMD (AHA_T2BMD) ve AHA ile optimize edilmiş T1BMD (AHA_T1BMD) kıyaslandığında AHA_T2BMD ile vücutta daha az ilaç miktarı birikerek 63 günde tümör hücrelerini sıfırlamış olduğu Çizelge 3.4'ten görülebilmektedir. Ayrıca sağlıklı hücre sayısı 1'e ve bağışıklık hücre sayısı 1,65'e yani istenilen denge noktalarına yaklaştığı görülmektedir.

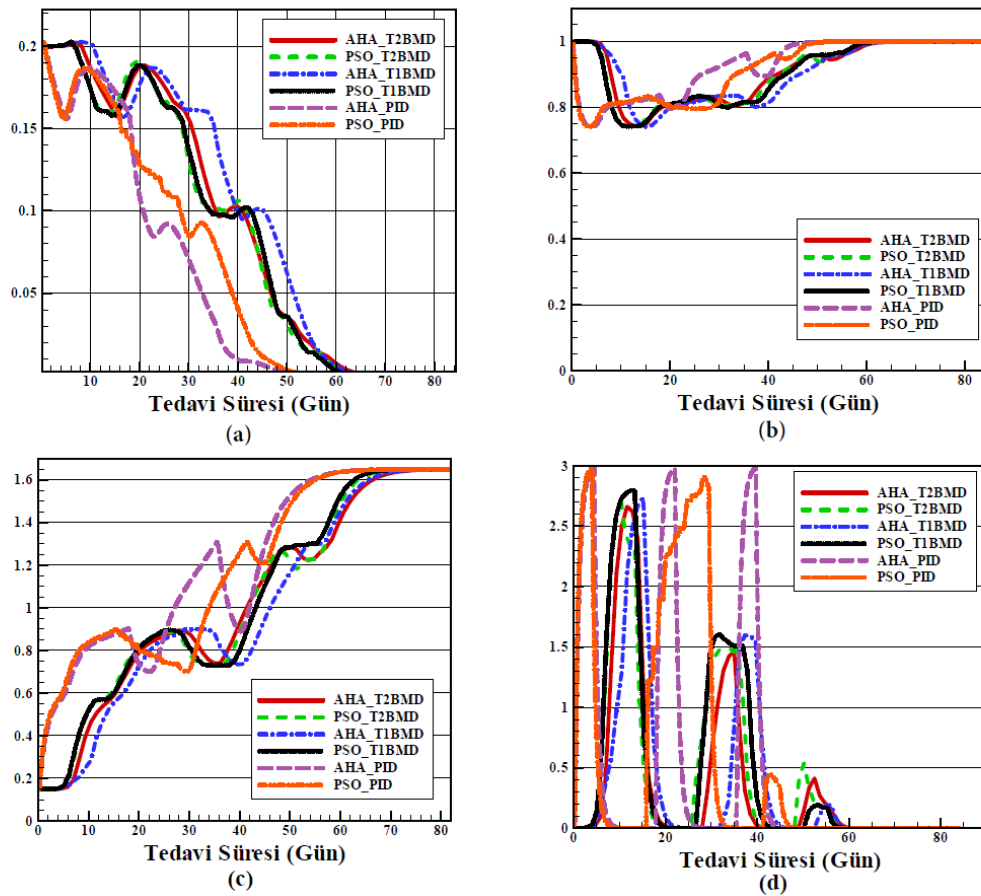
TP1 altında PSO ile optimize edilmiş T2BMD (PSO_T2BMD) ve PSO ile optimize edilmiş T1BMD (PSO_T1BMD) kıyaslandığında PSO_T2BMD ile vücutta daha az ilaç birikimi sağlanarak 62 günde tümör hücrelerini sıfırlamış olduğunu Çizelge 3.4'te görülmektedir. Ayrıca sağlıklı hücre sayısı 1'e ve bağışıklık hücre sayısı 1,61'e istenilen denge noktasına yaklaştığı görülmektedir.

AHA ile optimize edilmiş PID (AHA_PID) ve PSO ile optimize edilmiş PID (PSO_PID) denetleyicileriyle gerçekleştirilen sonuçlar incelendiğinde ise tümör hücreleri daha kısa sürede sıfırlanmasına rağmen vücutta biriken ilaç miktarının oldukça fazla olduğu ve hasta için toksisiteyi artırma yoluyla zararlı olduğu söylenebilir.

Şekil 3.3'te TP1 uygulanmış denetleyicilerin çıkış grafikleri gösterilmektedir. Şekil 3.3. ve Çizelge 3.4'e bakıldığında görülmektedir ki hem AHA_T2BMD hem de

PSO_T2BMD ile gerçekleştirilen sistemler vücutta bulunan toplam ilaç dozu miktarı ve toksisite açısından en iyi performansı göstermektedir.

Şekil 3.3.a'da tümör hücresi miktarı grafikleri incelendiğinde AHA_T2BMD vücutta 25,2394 mg ilaç birikimi ile 63 günde, PSO_T2BMD ise vücutta 25,4771 mg ilaç birikimi ile 62 günde tümör hücrelerini sıfırlayabilmektedir. Bu nedenle en iyi performansı tümör hücrelerini sıfırlarken vücutta daha az miktarda ilaç birikimine sebep olan ve toksisite miktarını sınırlayan AHA_T2BMD göstermektedir.



Şekil 3.3. TP1 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları; a) Tümör hücresi miktarı, b) Sağlıklı hücre miktarı, c) Bağışıklık hücresi miktarı, d) Vücutta bulunan ilaç miktarı.

Şekil 3.3.b incelendiğinde, sağlıklı hücrelerin sayısının tüm denetleyicilerde 1'e yaklaştığı görülebilmektedir. AHA_T2BMD'de AHA_T1BMD'ye göre sağlıklı hücre sayısının hızlı yükselme eğilimi gösterdiği ve salınımının diğer denetleyicilere göre oldukça az olduğu görülebilmektedir. Bu nedenle sağlıklı hücreleri koruma yönünden de AHA_T2BMD'nin daha iyi performans sergilediği görülebilmektedir.

Şekil 3.3.c’de bağışıklık hücrelerinin gösterilmekte olduğu grafiğe bakıldığında ise en az salınının AHA_T2BMD’de olduğu gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle bağışıklık hücreleri açısından en iyi performans yine AHA_T2BMD ile gerçekleşmektedir. Hem AHA_T1BMD hem de PSO_T1BMD kullanımında ise T2BMD ile gerçekleştirilen benzetim çalışmalarına yakın bir tümör değişim grafiği görülmektedir. Ancak Çizelge 3.4’te de verildiği üzere T1BMD kullanımında T2BMD’ye göre vücutta daha fazla ilaç birikimi gerçekleşmektedir. Bu da toksisite miktarının artmasına neden olmaktadır.

AHA ve PSO ile optimize edilen sistemlerden TP2 altında elde edilen bulgular Çizelge 3.5’te sunulmaktadır. TP2 seçildiğinde kullanılan AHA_T2BMD ve AHA_T1BMD kıyaslandığında ise AHA_T2BMD’nin daha az ilaç birikimine sebep olarak 68 günde daha kısa sürede tümör hücrelerini sıfırladığını Çizelge 3.5’te gösterilmektedir. Sağlıklı hücre sayısı 1’e, bağışıklık hücre sayısı ise 1.65’e yaklaşmaktadır. Ayrıca T2BMD’nin kontrol ettiği sistemde bağışıklık hücre sayısı daha fazladır.

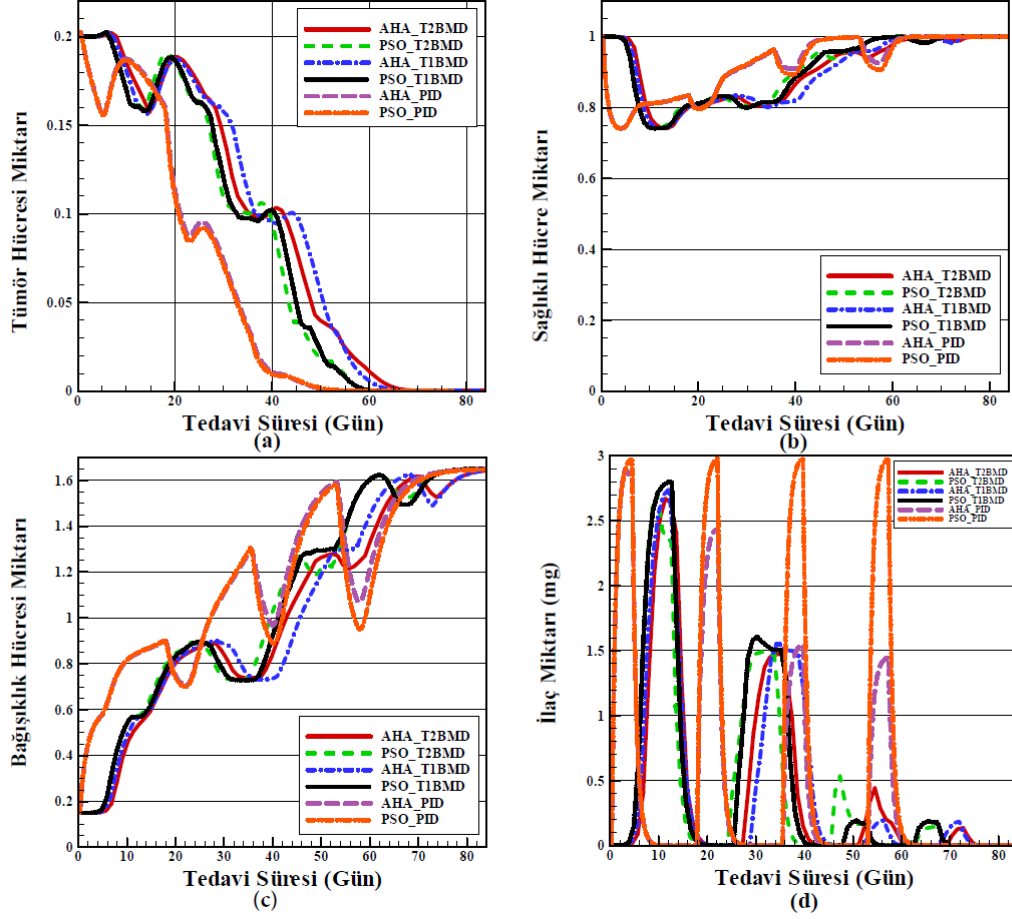
Çizelge 3.5. TP2 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları.

	Nihai bağışıklık hücre sayısı	Nihai sağlıklı hücre sayısı	Tümör hücre sayısının yaklaşık sıfırlandığı gün	Toplam ilaç doz miktarı (mg)
AHA T2BMD	1,6425	1,0000	68	29,2663 mg
PSO T2BMD	1,6497	1,0000	62	35,5690 mg
AHA T1BMD	1,6407	1,0000	73	32,1435 mg
PSO T1BMD	1,6495	1,0000	63	39,1666 mg
AHA_PID	1,6485	1,0000	65	1279,4 mg
PSO_PID	1,6481	1,0000	62	1366 mg

TP2 altında PSO ile optimize edilmiş T2BMD (PSO_T2BMD) ve PSO ile optimize edilmiş T1BMD (PSO_T1BMD) kıyaslandığında ise PSO_T2BMD kullanımında daha az ilaç miktarı birikimi olduğu ve 62 gün ile daha kısa sürede tümör hücrelerini sıfırladığı Çizelge 3.5’te görülmektedir. Sağlıklı hücre sayısı 1’e bağışıklık hücre sayısı ise 1.65’e yaklaştığı görülmektedir. Ayrıca T2BMD’nin kontrol ettiği sistemde bağışıklık hücre sayısı daha fazladır.

TP2 varlığında farklı denetleyicilere ait elde edilen benzetim sonuçları grafikleri Şekil 3.4’te sunulmaktadır. Şekil 3.4.d’ye ve Çizelge 3.5’e bakıldığında görülmektedir ki T2BMD performansı optimizasyonlar sonucunda vücutta oldukça

az miktarda ilaç birikimi ile en iyi performansı göstermektedir. Bu sayede toksisite miktarı düşük olmaktadır.



Şekil 3.4. TP2 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları; a) Tümör hücresi miktarı, b) Sağlıklı hücre miktarı, c) Bağışıklık hücresi miktarı, d) Vücutta bulunan ilaç miktarı.

Tümör hücrelerinin miktarının zamanla değişimini gösteren Şekil3.4.a'daki grafiğe bakıldığında AHA_T2BMD vücutta 29,2663 mg ilaç birikimi ile 68 günde, PSO_T2BMD ise vücutta 35,5690 mg daha fazla ilaç birikmesi ile 62 günde tümör hücrelerini sıfırlayabilmektedir. Bu nedenle TP2 altında en iyi performansı tümör hücrelerini sıfırlarken az miktarda ilaç birikimi ile vücuttaki toksisite miktarını düşük tutan AHA_T2BMD göstermektedir.

Şekil 3.4.b'de sağlıklı hücrelerin bulunduğu grafikte tüm denetleyicilerde 1'e yaklaştığı görülebilmektedir. AHA_T2BMD'de sağlıklı hücrelerin iniş çıkışlarının

diğer denetleyicilere göre oldukça az olduğu görülebilmektedir. Bu nedenle sağlıklı hücreleri koruma yönünden de iyi performans sergilediği görülebilmektedir.

Şekil 3.4.c’de bağışıklık hücrelerinin gösterilmekte olduğu grafiğe bakıldığında en az salınının AHA_T2BMD’de olduğu gözlemlenebilmektedir ve bu nedenle en iyi performans yine AHA_T2BMD ile gösterilmektedir. T1BMD’lerin kullanımında tümör miktarının sıfırlandığı günler T2BMD’ler ile sıfırlandığı günlere oldukça yakındır; ancak iki optimizasyon algoritması altında da TP1’de olduğu gibi TP2’de de T2BMD’ye göre vücutta daha fazla ilaç birikimine neden olmaktadır. Bu da toksisite miktarının artmasına sebep olmaktadır.

PID, tümör hücrelerini T2BMD ve T1BMD’ye göre daha kısa sürede sıfırlayabilmektedir. Ancak PID denetleyiciler alt ve üst sınırlar belirlenerek ilaç sınırlandırılmasına rağmen vücutta fazla ilaç birikiminin önüne geçilememektedir. Tüm hücrelerin istenilen denge noktalarına ulaşmaktadır ancak çok fazla ilaç birikimi nedeniyle toksisiteyi arttırmaktadır.

Sağlıklı hücrelerde ve bağışıklık hücrelerinde çok fazla salınım görülmektedir. Sağlıklı ve bağışıklık hücrelerini koruma konusunda da PID kararlı olamamaktadır. Bu nedenle PID üç denetleyici arasında en kötü performansı sergilemektedir.

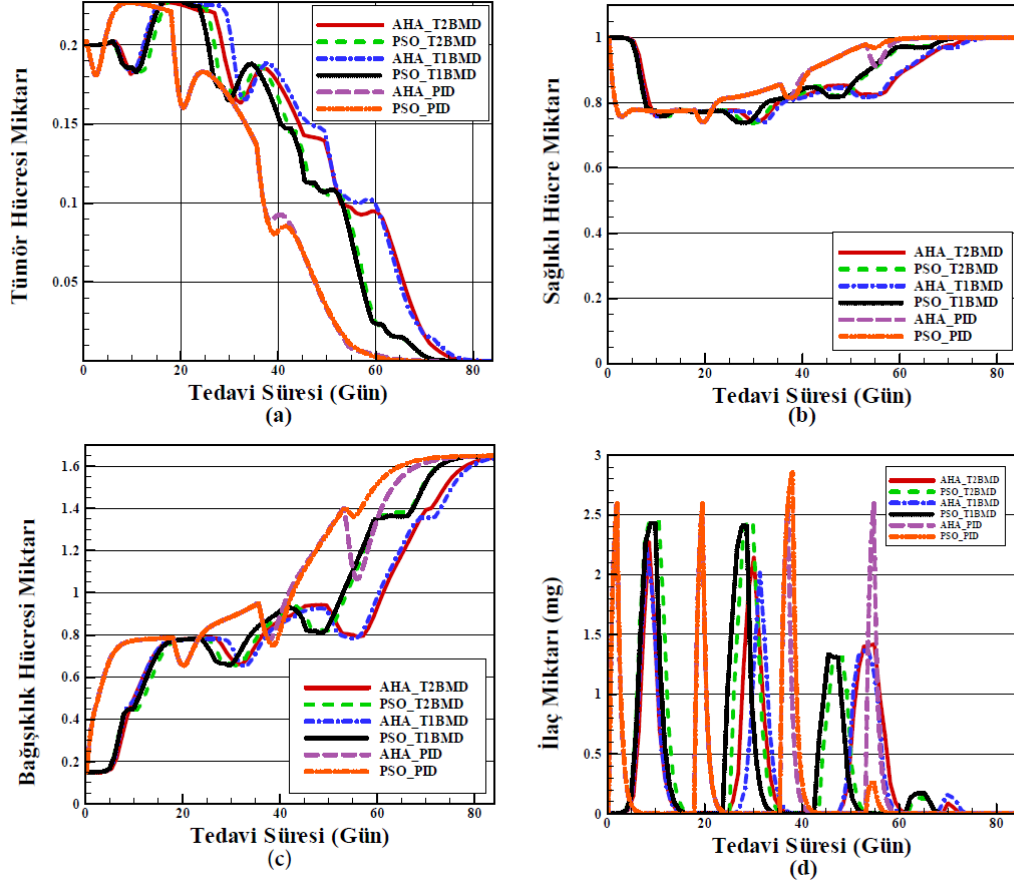
TP3 varlığında AHA ve PSO algoritmaları ile optimize edilen farklı denetleyicilere ait elde edilen benzetim sonuçlarının sayısal verileri Çizelge 3.6’da grafikleri ise Şekil 3.5’te sunulmaktadır. TP3 seçildiğinde AHA_T2BMD AHA_T1BMD’ye göre vücutta 0,03307 mg daha fazla ilaç biriktirerek 73 günde tümör hücrelerini sıfırlamaktadır. Sağlıklı hücre sayısının 0,9999’a yaklaştığı, bağışıklık hücresi sayısının da 1,64’e yaklaştığı görülmektedir. PSO_T2BMD’nin PSO_T1BMD’ye göre vücutta 4,8584 mg daha fazla ilaç biriktirerek 75 günde tümör hücrelerini sıfırladığı görülmektedir. 24,8111 mg ile AHA_T2BMD, 73 günde tümör hücrelerini sıfırlayabilmekte ve diğer denetleyicilerden daha az ilaç birikimine sebep olmaktadır. PSO_T2BMD 71 günde tümör hücrelerini sıfırlamasına rağmen vücutta 30,6767 mg ilaç birikimi nedeniyle daha fazla toksisiteye neden olmaktadır. Bu nedenle TP3 için de en verimli sonucun yine AHA_T2BMD ile gerçekleştiği söylenebilir.

Çizelge 3.6. TP3 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları.

	Nihai başıklık hücre sayısı	Nihai sağlıklı hücre sayısı	Tümör hücre sayısının yaklaşık sıfırlandığı gün	Toplam ilaç doz miktarı (mg)
AHA_T2BMD	1,6386	0,9999	73	24,8111 mg
PSO_T2BMD	1,6447	1,0000	75	35,5351 mg
AHA_T1BMD	1,6354	0,9999	74	24,4804 mg
PSO_T1BMD	1,6494	1,0000	71	30,6767 mg
AHA_PID	1,6488	1,0000	70	736,4 mg
PSO_PID	1,6481	1,0000	65	826 mg

Seçilen üç farklı tedavi protokolü arasında TP3 varlığında vücutta biriken ilaç miktarı diğer protokollere göre oldukça azdır ve bu durum Şekil 3.5'te gösterilmektedir. Ancak tümör hücreleri bu protokolde daha geç sıfırlanabilmektedir. Bu protokolde ilaç salınımı ve dinlenme periyodu için daha az ilaç salınımı günü seçilmesi ilgili denetleyicilerin tümör miktarını azaltmada/yok etmede yetersiz kalmasına sebep olmaktadır. TP3 için vücutta bulunan ilaç miktarlarına bakıldığında en iyi performansı yine AHA_T2BMD göstermektedir. Sağlıklı hücrelere ve başlık hücrelerine bakıldığında ise AHA_T2BMD'de vücutta bulunan ilaç miktarının yetersiz olması nedeniyle daha geç denge noktalarına ulaştıkları görülmektedir. Ancak AHA_T2BMD'nin sağlıklı hücre ve başlık hücresi grafiklerinden de görüleceği üzere daha az salınımına sebep olması nedeniyle diğer denetleyicilere göre denge noktalarına daha kararlı ilerlediği görülmektedir.

Klasik PID'nin başarısı büyük ölçüde doğru kazanç ayarına bağlı olmaktadır. Bu nedenle doğrusal olmayan ve belirsizlik içeren biyolojik sistemlerde etkinliği sınırlı olabilmektedir [45, 46]. De Pillis ve Radunskaya modeli de bu tür bir yapıya sahip olduğu için sabit kazançlı PID kullanımı tümör büyüme modelinin dinamiklerine uyum sağlayamamaktadır. Bu nedenle tümörü sıfırlayabilmek için daha fazla ilaç miktarının birikmesine neden olmaktadır. Sonuçta vücutta istenmeyen toksisite miktarının artmasına sebep olmaktadır.

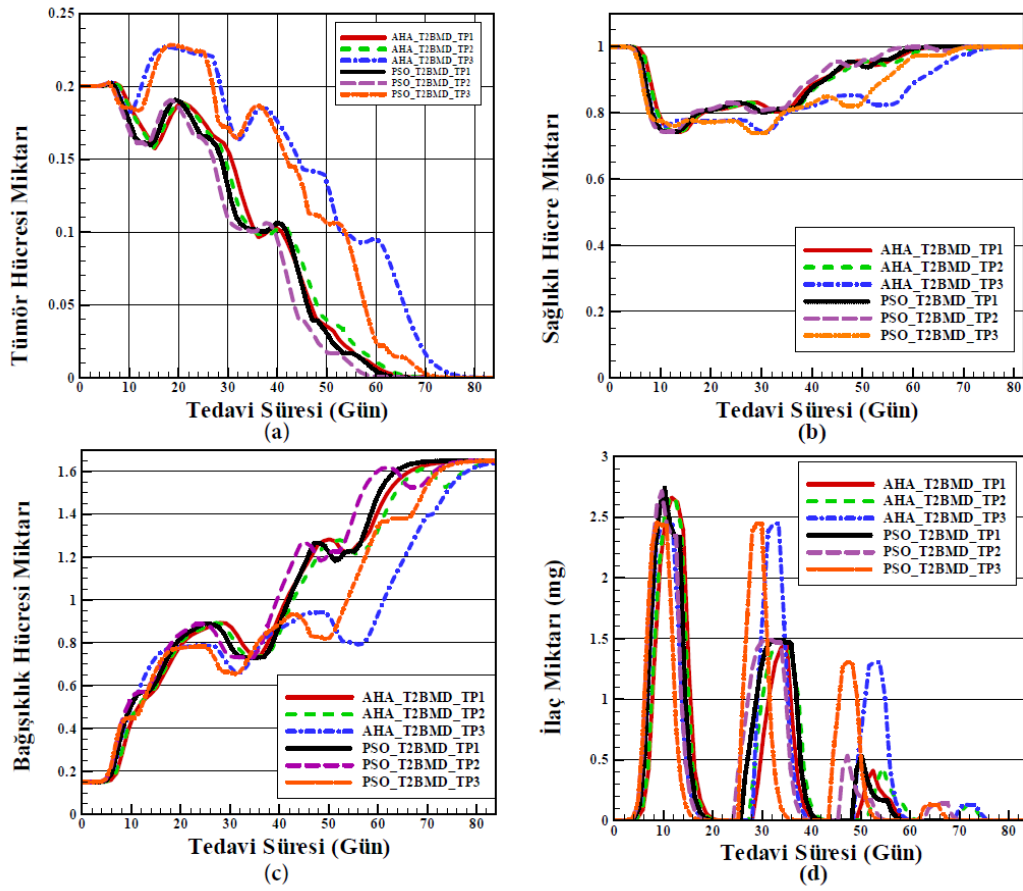


Şekil 3.5. TP3 varlığında farklı denetleyicilere ait benzetim sonuçları; a) Tümör hücresi miktarı, b) Sağlıklı hücre miktarı, c) Bağışıklık hücresi miktarı, d) Vücutta bulunan ilaç miktarı.

Yukarıda verilen benzetim sonuçlarında her bir denetleyicinin farklı tedavi protokolleri varlığında performansları incelenmiştir. Bu kısımda ise farklı tedavi protokolleri varlığında en başarılı sonuçları veren T2BMD kullanılarak hangi protokolün tedavi sürecinde en başarılı olduğu incelenmeye çalışılmıştır. Hem AHA_T2BMD hem de PSO_T2BMD için farklı protokollerdeki sonuçlara ait grafikler Şekil 3.6'da sunulmaktadır.

Şekil 3.6.a'da görülmektedir ki, AHA_T2BMD için TP1 seçildiğinde tümör hücreleri 63 günde, TP2 seçildiğinde 68 günde TP3 seçildiğinde ise 73 günde sıfırlanmaktadır. Bu sonuçlar göstermektedir ki AHA_T2BMD kullanımında tedavi protokolü olarak TP1 seçilmesi daha başarılı sonuçlar elde edilmesine imkân sağlamaktadır. Şekil 3.6.b'deki sağlıklı hücrelerin değişimleri incelendiğinde, AHA_T2BMD için TP1 seçiminde sağlıklı hücrelerin sayısı 64 günde denge noktası olan 1'e ulaşmaktadır. TP2 seçiminde 71 günde 1'e, TP3 seçildiğinde ise yaklaşık 73 günde 1'e

ulaşmaktadır. Bu nedenle T2BMD kontrolünü sağladığı sağlıklı hücreler için de TP1 protokolü daha verimli sonuçlar elde etmemizi sağlamaktadır.



Şekil 3.6. TP1, TP2 ve TP3 seçimlerinde T2BMD çıkış grafikleri; a) Tümör hücresi miktarı, b) Sağlıklı hücre miktarı, c) Bağışıklık hücresi miktarı, d) Vücutta bulunan ilaç miktarı.

Şekil 3.6.c'deki bağışıklık hücrelerin değişimleri incelendiğinde, AHA_T2BMD için TP1 seçiminde bağışıklık hücreleri sayısı 73 günde 1,6495'e, TP2 seçiminde 75 günde 1,6425'e, TP3 seçiminde ise 79 günde 1,6386'ya ulaşmaktadır. TP2'de bağışıklık hücreleri sayısı üç kez, TP1'de iki kez, TP3'te 4 kez azalma eğilimi göstermektedir. Bağışıklık hücrelerinin sayısının 1,65'e en hızlı şekilde yakınsadığı TP1 daha etkili tedavi protokolü olmaktadır.

Genel olarak TP1; TP2 ve TP3'ten daha verimli sonuçlar elde etmemizi sağlamaktadır. İlaç dozu dengesinin önemli olduğunun farkındalığını arttırmaktadır. Şekil 3.6.d'de görülmektedir ki TP1 varlığında AHA_T2BMD ile vücutta bulunan ilaç miktarı daha azdır. Ayrıca daha kısa sürede tümör hücreleri sıfırlanmaktadır. İlaç

dengeli kullanıldığı için sağlıklı hücreler ve bağışıklık hücreleri istenilen referans seviyelerine ulaşmaktadır.

PSO_T2BMD kullanılan sistemlerin tedavi protokolü olarak TP1, TP2 ve TP3 t seçilmesiyle elde edilen sonuçların yorumlarına da bu bölümde yer verilmektedir. Şekil3.6.a'da PSO_T2BMD için TP1 seçildiğinde tümör hücreleri 62 günde, TP2 seçildiğinde yine 62 günde, TP3 seçildiğinde ise 75 günde sıfırlanmaktadır. Bu nedenle PSO_T2BMD için protokol olarak TP1 seçilmesi daha verimli sonuçlar elde etmemizi sağlamaktadır.

Şekil 3.6.b'deki sağlıklı hücrelerin değişimleri incelendiğinde, PSO_T2BMD için TP1 seçiminde sağlıklı hücrelerin sayısı 68 günde denge noktası olan 1'e ulaşmaktadır. TP2 seçiminde 76 günde 1'e, TP3 seçildiğinde ise yaklaşık 81 günde 1'e ulaşmaktadır. Bu nedenle PSO_T2BMD kontrolünü sağladığı sağlıklı hücreler için TP1 protokolü daha verimli sonuçlar elde etmemizi sağlamaktadır.

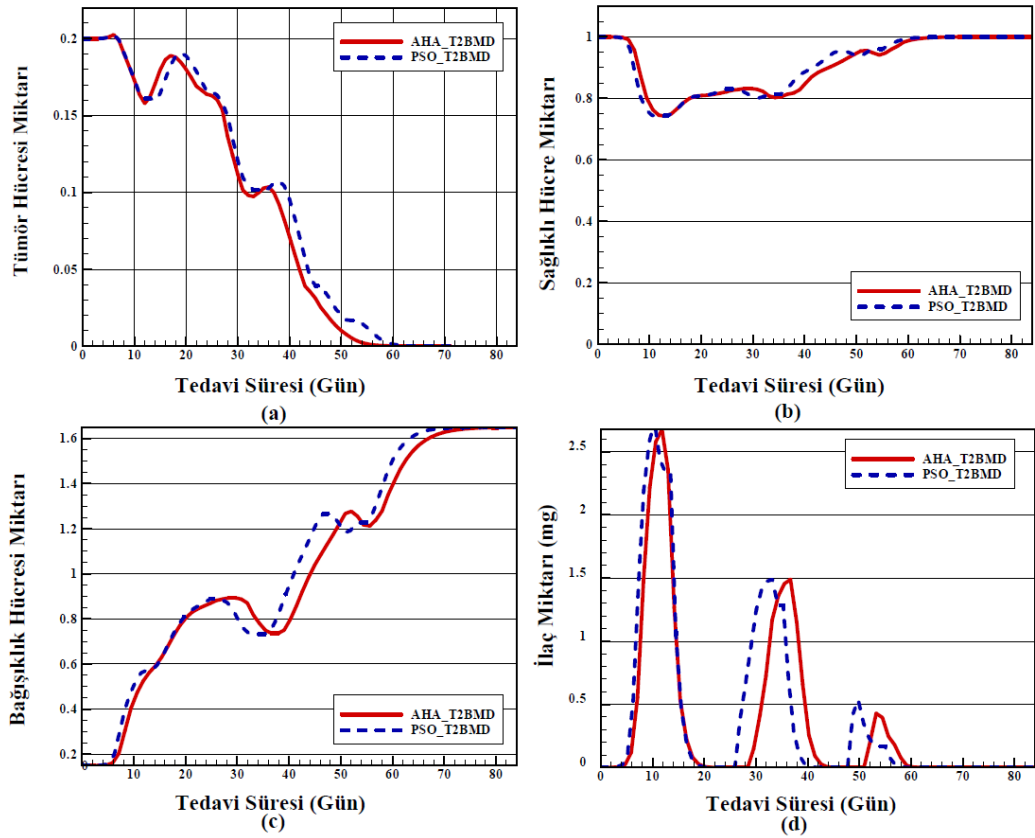
Şekil 3.6.c'deki bağışıklık hücrelerin değişimleri incelendiğinde, PSO_T2BMD için TP1 seçiminde bağışıklık hücreleri sayısı 78 günde 1,6499'a, TP2 seçiminde 88 günde 1,6497'e, TP3 seçiminde ise yine 88 günde 1,6444'e ulaşmaktadır. TP2 protokolünde bağışıklık hücreleri dört kez azalma eğilimi gösterirken TP1 ve TP3 protokolünde üç kez azalma eğilimi göstermektedir. Bağışıklık hücrelerinin 1,65'e en hızlı şekilde yakınsadığı TP1 protokolü daha etkili tedavi protokolü olmaktadır.

Genel olarak PSO optimizasyonunda da TP1; TP2 ve TP3'ten daha verimli sonuçlar elde etmemizi sağlamaktadır. Bu nedenle TP1 seçildiğinde vücutta daha az ilaç birikimi ile daha kısa sürede tümör hücresi miktarının sıfırlandığı görülmektedir.

3.4 Farklı İterasyon Sayısının Denetleyici Performanslarına Etkisinin İncelenmesi

Yukarıdaki bölümde PSO ve AHA algoritmalarının T2BMD üzerinde optimizasyonları sonrasında elde edilen bulgulara bakıldığında AHA_T2BMD'nin kemoterapi ilaç salınımı konusunda daha başarılı sonuçlar elde ettiği görülmüştür. Bu optimizasyonlarda iterasyon sayısı 30 olarak belirlenmişti. Bu bölümde ise PSO ve AHA'nın optimizasyon sürecindeki etkisinin daha detaylı irdelenmesi için çalışmada en iyi protokol olarak seçilen TP1'in varlığında T2BMD'nin optimizasyonunda

iterasyon sayılarının hem PSO hem de AHA için 100'e çıkarılmasının etkisi incelenmiştir. Karşılaştırmalarının yapıldığı grafik Şekil 3.7'de sunulmaktadır. Çizelge 3.7, Şekil 3.7.a, Şekil 3.7.d'den görülmektedir ki AHA_T2BMD vücutta 24,4791 mg toplam ilaç birikimi ile tümör hücrelerini PSO_T2BMD'den daha kısa sürede ve vücutta daha az ilaç birikmesiyle sıfırlayabilmektedir. Şekil 3.7.b ve Şekil 3.7.c'de sağlıklı hücreler ve bağışıklık hücreleri referans değerlerine ulaşırken PSO_T2BMD'de daha fazla salınım yapmaktadır. AHA_T2BMD'de ise daha kararlı bir şekilde referans değerlerine ulaşmaktadır. Sonuç olarak optimizasyon sürecinde 100 iterasyon seçildiğinde de AHA_T2BMD en iyi performansı göstermektedir.



Şekil 3.7. TP1 seçiminde T2BMD çıkış grafikleri; a) Tümör hücresi miktarı, b) Sağlıklı hücre miktarı, c) Bağışıklık hücresi miktarı, d) Vücutta bulunan ilaç miktarı.

Çizelge 3.7. TP1 varlığında T2BMD’de elde edilen sonuçlar.

	Nihai bağışıklık hücre sayısı	Nihai sağlıklı hücre sayısı	Tümör hücre sayısının yaklaşık sıfırlandığı gün	Toplam ilaç doz miktarı (mg)
AHA_T2BMD	1,64	1	62	24,6791
PSO_T2BMD	1,65	1	63	31,9979

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, beyin tümörü tedavisinde kullanılan kemoterapi sürecini daha etkin ve güvenli şekilde yönetebilmek amacıyla farklı denetleyici yaklaşımları incelenmiştir. Karmaşık sistemlerle, doğrusal olmayan sistemlerle daha uyumlu çalışan T2BMD literatürde yine sıkça bulunan T1BMD ve PID denetleyici ile kıyaslanmıştır. Aynı zamanda bu bahsi geçen denetleyicilerin ilgili parametreleri AHA ve PSO kullanılarak optimize edilmiştir. Çalışma boyunca De Pillis ve Radunskaya'nın tümör büyüme modeli temel alınarak, sistemin biyolojik gerçekliği arttırılmaya ve klinik senaryolara yakınlığı sağlanmaya çalışılmıştır.

Gerçekleştirilen benzetim çalışmaları üç farklı kemoterapi tedavi protokolü (TP1, TP2 ve TP3) altında değerlendirilmiştir. TP1'de 5 gün ilaç uygulaması, 16 gün dinlenme süresi periyodu 3 kez uygulanmakta toplam 63 günlük tedavi gerçekleştirilmektedir. TP2'de 5 gün ilaç uygulaması, 16 gün dinlenme süresi periyodu 4 kez uygulanmakta toplam 84 günlük tedavi gerçekleştirilmektedir. TP3'te 2 gün ilaç uygulaması, 19 gün dinlenme süresi periyodu 4 kez uygulanmakta toplam 84 günlük tedavi gerçekleştirilmektedir. Bu protokoller uygulanarak sistemin zaman içindeki tümör hücresi, bağışıklık hücresi ve sağlıklı hücre yanıtları incelenmiştir. Denetleyicilerin kıyaslanması her üç protokol varlığında da gerçekleştirilmiştir.

PID denetleyici, klasik bir yaklaşım olarak tümör hücrelerini azaltabilmekte ancak vücutta çok fazla ilaç birikimi nedeniyle hem bağışıklık hücrelerini hem de sağlıklı hücreleri olumsuz etkilemektedir. Sağlıklı hücrelerin ve bağışıklık hücrelerinin korunması açısından tedavi sürecinde tatmin edici performans sergileyememektedir. İlaç için alt ve üst limitler belirlenip sınırlandırma yapılmasına rağmen vücutta biriken ilaç miktarı azaltılamamaktadır. Denge noktalarına ulaşan tümör hücresi, bağışıklık hücresi ve sağlıklı hücreler olmasına rağmen vücutta çok fazla ilaç birikimine neden olarak toksisiteyi arttırmaktadır.

Karşılaştırma yapılan PID, T1BMD ve T2BMD içerisinde AHA ile optimize edilen T2BMD en başarılı sonuçları vermektedir. Çalışma sonucunda AHA optimizasyonu ile T2BMD, tümör hücrelerinin istenilen denge noktasına (sıfır) kısa sürede ulaşmasını sağlamakta ve bu başarıyı vücutta daha düşük ilaç birikimiyle gerçekleştirmektedir. Bu durum AHA algoritmasının çözüm uzayında daha etkin

arama yaparak hızlı yakınsama sağladığını ve T2BMD giriş çıkış parametreleri için en optimal değerlerini bulduğunu göstermektedir. Ancak benzetim çalışmalarında kararlılıkları birbirine yakın olan AHA ve PSO nun detaylı incelenmesi için bu tez çalışmasında farklı iterasyon sayısının denetleyici performanslarına etkisinin gözlemlenebilmesi adına 30 olarak seçilen iterasyon sayısı 100 olarak güncellenerek optimizasyonlar T2BMD için tekrarlanmıştır ve AHA_T2BMD'nin daha verimli sonuçlar elde ettiği görülmektedir.

AHA optimizasyonu ile yapılan çalışmada TP2 protokolünde T1BMD'de vücutta 32,14 mg ilaç birikmesi ile tümör hücrelerini 73 günde sıfırlamaktadır. T2BMD bunu vücutta 29,27 mg ilaç birikmesi ile 68 günde başarmaktadır. Sağlıklı hücrelerin korunması açısından T2BMD daha istikrarlı sonuçlar sunmaktadır. Tüm protokollerde sağlıklı hücre miktarı yaklaşık olarak 1'e yaklaşmaktadır ya da ulaşmaktadır. T2BMD'de daha kısa sürede sağlıklı hücreler dengeye ulaşmaktadır. Bağışıklık hücreleri bakımından da T2BMD sistemleri, hedef denge noktası olan 1,65'e daha çok yakınsayan ve bağışıklık sisteminin bastırılmasını en aza indirgeyen sonuçlar üretmektedir. Özellikle TP1 protokolü altında bu performans belirginleşmektedir. TP1 protokolünde T2BMD'de 63 günde vücutta 25,47 mg ilaç birikimi ile tümör sıfırlanabilirken TP2 ve TP3 protokollerinde daha yüksek miktarlarda ilaç birikimi ile sıfırlanabilmektedir. Bu nedenle TP1 protokolü ilaç dengesini sağlayarak en verimli protokol olduğu ortaya konulmaktadır.

Literatürde kemoterapi ilaç salınım sistemi kontrolünde T1BMD daha çok kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasıyla elde edilen sonuçlar T2BMD sisteminin T1BMD'ye göre daha hızlı tedavi sağlaması ve bağışıklık sisteminin daha az baskılanması gibi avantajlar sunduğu gösterilmektedir. Ayrıca literatürde yaygın olarak kullanılan kemoterapi tedavisinde kullanılan T1BMD'nin sürekli ilaç infüzyonu gerçekleştirimi yerine dinlenme periyotları eklenip T2BMD ile birleştirilerek gerçek klinik çalışmalarına daha yakın bir sistem geliştirilmektedir.

Çalışmanın sonuçları ışığında gelecekteki araştırmalara ve klinik uygulamalara yön verebilir nitelikte olduğu görülebilmektedir. Bu çalışma farklı hasta profilleri üzerinde uygulanabilir. Farklı yaş grupları, farklı tümör tipleri, bağışıklık özellikleri ve genetik özellikleri dikkate alınarak sistemin bireyselleştirilmiş medikal karar destek sistemine dönüşümü mümkün olabilir. Karma kontrollü tedavi senaryoları

oluşturulabilir. Sadece kemoterapiye dayalı modellerin yanı sıra, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik ilaçlar gibi birleştirilmiş terapiler de sisteme katılarak daha kapsamlı tedavi şekilleri modellenenebilir [50]. Alternatif metasezgisel algoritmalar ile kıyaslamalar gerçekleştirilebilir. Simülasyon verileri yerine gerçek hasta verileri kullanarak modelin doğruluğu test edilebilir. T2BM’de FOU boyutunun sistem performansına etkisi kritik öneme sahip olmaktadır. Bu parametre üzerine yapılacak hassasiyet analizleri, sistemin daha dengeli ve güvenilir çalışmasına katkı sağlayabilir. Klinik uzmanları kullanımı için grafiksel kullanıcı arayüzleri (GUI) geliştirilerek sistemin hem simülasyon hem de tedavi planlamasında kullanımı kolaylaştırılabilir.

Bu tez çalışmasında beyin tümörü tedavisinde denetim teorisinin ve metasezgisel optimizasyonun kullanılabilirliği gösterilmektedir. Elde edilen bulgular T2BMD’lerin biyomedikal sistemlerde belirsizlik yönetiminde güçlü bir araç olduğunu ortaya koymaktadır. İlerleyen araştırmalarda bu yöntemlerin farklı tedavi protokollerinde, daha geniş hasta grupları üzerinde ve klinik iř birlikleri ile test edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu sayede geliştirilen kontrol tekniklerinin beyin tümörü tedavisinde doğrudan katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. URL-1 < <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-cancers>>, Eriřim Tarihi : 25.12.2024.
2. Demirel, A., ve Ak, E. S. ,2024. Beyin Tümörü Ameliyatı Olan Hastalarda Konfor Düzeyi ve Konforu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. T rk N rořir Derg, 34,1, 33-41.
3. Bai,F., Deng,Y., Li L., Lv,M., Razzokov,J., Xu,Q., Xu,Z., Chen,Z., Guojun Chen,G. ve Chen,Z., 2024., Advancements and challenges in brain cancer therapeutics. in Exploration. Wiley Online Library.
4. Chan, L.W.C., Chan T. , Cheng, L.F. , ve Mak W.S. , 2010. Machine learning of patient similarity: A case study on predicting survival in cancer patient after locoregional chemotherapy. IEEE international conference on bioinformatics and biomedicine workshops (BIBMW), IEEE.
5. 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.
6. Alp, F. ve Akalın, B., 2022. Onkoloji Alanında Yapay Zeka Y ntemleri. Gevher Nesibe Journal of Medical and Health Sciences, 7,18,81-92.
7. Zadeh, L.A., 1965. Fuzzy sets. Information and Control, 8, 3, 338-353.
8. Mendel, J.M. ve John, R.B., 2002. Type-2 fuzzy sets made simple. IEEE Transactions on fuzzy systems, 10, 2, 117-127.
9. DeRidder, L., Robinson, D. A., Langer, R. ve Traverso, G. , 2022. The past, present, and future of chemotherapy with a focus on cacindividualization of drug dosing. Journal of Controlled Release, 352, 840-860.
10. De Pillis, L.G. ve Raduns kaya A., 2001. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 3, 2, 79-100.
11. Algoul, S., Alam, M. S., Hossain, M. A. ve Majumder, M. A. A., 2011. Multi-objective optimal chemotherapy control model for cancer treatment. Medical & Biological Engineering & Computing, 49, 51-65.
12. Sakallı, A., 2020. Analysis and design of general type-2 fuzzy logic controllers, Doktora Tezi, İT ., Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
13. Zubair, M., Iacoviello, D. ve Mughal I.S., 2023. Fuzzy logic controller for the chemotherapy of brain tumor. 2023 9th International Conference on Control. Decision and Information Technologies (CoDIT). IEEE.

14. Ay, S. ve Soylu, S., 2024. Optimal fuzzy P+ D μ controller for cancer chemotherapy. *Biomedical Signal Processing and Control*, 96, 106634.
15. 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.
16. 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.
17. De Pillis, L.G. ve Radunskaya, A., 2003. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and computer modelling*, 37, 11, 1221-1244.
18. El-Gohary, A., 2009. Chaos and optimal control of equilibrium states of tumor system with drug. *Chaos, Solitons & Fractals*, 41, 1, 425-435.
19. Zubair, M., Ahmad, I., ve Islam Y., 2021. Backstepping and synergetic controllers for the chemotherapy of brain tumor. *International Journal of Control, Automation and Systems*, 19, 7, 2544-2556.
20. Zubair, M., Iacoviello, D., ve Islam Y., 2022. Adaptive super-twisting SMC and adaptive terminal SMC of brain tumor via chemotherapy. in 2022 26th International Conference on System Theory, Control and Computing (ICSTCC). IEEE.
21. Panjwani, B., Singh, V., Rani, A. ve Mohan, V., 2021. Optimum multi-drug regime for compartment model of tumour: cell-cycle-specific dynamics in the presence of resistance. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48, 4, 543-562.
22. Kaveh, A. ve Farhoudi, N., 2013. A new optimization method: Dolphin echolocation. *Advances in Engineering Software*, 59, 53-70.
23. Ay, S. ve Soylu, S., 2023. Performance Comparison of Metaheuristic Algorithms on FOPID-Controlled Anti-Cancer Drug Delivery System. in 2023 14th International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ELECO). IEEE.
24. Pachauri, N., Yadav, J., Rani, A. ve Singh, V., 2019. Modified fractional order IMC design based drug scheduling for cancer treatment. *Computers in biology and medicine*, 109, 121-137.
25. Martin, R. B., 1992. Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy. *Automatica*, 28, 6, 1113-1123.
26. Pachauri, N., Yadav, D., Sharma, T. K., Verma, O. P., ve Ahn, C. W., 2022. Closed loop fractional order drug delivery control scheme for chemotherapy. *Results in Control and Optimization*, 6, 100097.

27. 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.
28. Zadeh, L.A., 1988. Fuzzy logic. Computer, 21, 4, 83-93.
29. Mamdani, E.H., 1977. Application of fuzzy logic to approximate reasoning using linguistic synthesis. IEEE transactions on computers, 100, 12, 1182-1191.
30. Mamdani, E.H. ve Assilian, S., 1999. An experiment in linguistic synthesis with a fuzzy logic controller. International journal of human-computer studies, 51, 2, 135-147.
31. Ross, T.J., 2005. Fuzzy logic with engineering applications. John Wiley & Sons.
32. Mendel, J.M., 1995. Fuzzy logic systems for engineering: a tutorial. Proceedings of the IEEE, 83, 3, 345-377.
33. Jang, J.-S., 1993. ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system. IEEE transactions on systems, man, and cybernetics, 23, 3, 665-685.
34. Karnik, N.N. ve Mendel, J.M., 1998. Introduction to type-2 fuzzy logic systems. in 1998 IEEE international conference on fuzzy systems proceedings. IEEE world congress on computational intelligence. IEEE. 98,36228.
35. Wu, D., Peng, R., ve Mendel, J.M., 2023. Type-1 and interval type-2 fuzzy systems [AI-eXplained]. IEEE Computational Intelligence Magazine, 18, 1, 81-83.
36. Kumbasar, T., 2016. Aralık değerli tip-2 bulanık PID kontrolörler ve bir çevrimiçi öz-ayarlı mekanizması. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 22, 8, 643-649.
37. Sharma, R. ve Kumar, A., 2022. Optimal interval type-2 fuzzy logic control based closed-loop regulation of mean arterial blood pressure using the controlled drug administration. IEEE Sensors Journal, 22, 7, 7195-7207.
38. Nishanth, F.P., Dash, S.K., ve Mahapatro, S.R., 2024. Critical study of type-2 fuzzy logic control from theory to applications: A state-of-the-art comprehensive survey. e-Prime-Advances in Electrical Engineering, Electronics and Energy, 100771.
39. Mendel, J.M., John, R.I., ve Liu, F., 2006. Interval type-2 fuzzy logic systems made simple. IEEE transactions on fuzzy systems, 14, 6, 808-821.
40. Beke, A. ve Kumbasar, T., 2018. Type-2 fuzzy logic-based linguistic pursuing strategy design and its deployment to a real-world pursuit evasion game. IEEE Transactions on Cybernetics, 50, 1, 211-221.

41. Mendel, J.M., 2007. Type-2 fuzzy sets and systems: an overview. IEEE computational intelligence magazine, 2, 1, 20-29.
42. Kennedy, J. ve Eberhart, R., 1995. Particle swarm optimization. Proceedings of ICNN'95-International Conference on Neural Networks. IEEE, 1942-1948.
43. 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.
44. Norhaida, M., ve Hashim, F. H., 2020. Design of a predictive PID controller using particle swarm optimization. International Journal of Electronics and Telecommunications, 66, 4, 737-743.
45. Eker, E., Ekinçi, S., ve İzci, D., 2023. Optimal PID controller design for liquid level tank via modified artificial hummingbird algorithm. Computer Science, IDAP 2023, 37-43.
46. Elaziz, M. A., Dahou, A., El-Sappagh, S., Mabrouk, A. ve Gaber, M. M., 2022. AHA-AO: artificial hummingbird algorithm with Aquila optimization for efficient feature selection in medical image classification. Applied Sciences, 12, 19, 9710.
47. Soylu, S., 2023. Bir Rüzgâr Türbinine ait Kanat Hatve Açısının AHA Tabanlı PID Tipi Denetleyiciler ile Optimal Kontrolü. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi, 39, 2, 291-302.
48. Kirti, A., Simnani, F. Z., Jena, S., Lenka, S. S., Kalalpitiya, C., Naser, S. S. ve Verma, S. K., 2024. Nanoparticle-mediated metronomic chemotherapy in cancer: A paradigm of precision and persistence. Cancer Letters, 216990.
49. Hesarakı, A. F., Dellaert, N. P., ve Kok, T. (2023). Online scheduling using a fixed template: the case of outpatient chemotherapy drug administration. Health Care Management Science, 26, 1, 117-137.
50. Sordo-Bahamonde, C., Lorenzo-Herrero, S., Gonzalez-Rodriguez, A. P., Martínez-Pérez, A., Rodrigo, J. P., García-Pedrero, J. M. ve Gonzalez, S., 2023. Chemo-immunotherapy: a new trend in cancer treatment. Cancers, 15, 11, 2912.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Elif Nur AKBAL

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Erciyes Üniversitesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği
Bölümü, 2015-2019

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği
Anabilim Dalı, 2022-

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Dener Makine / Elektrik Yaz Stajı
2. Kocasinan Belediyesi / Elektronik Yaz Stajı

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. Akbal, E.N., Soylu, S., 2025. Tip-2 Bulanık Mantık Denetleyici ile Beyin Tümörü için Kemoterapi İlaç Salınım Sistemi Tasarımı, Proceeding Book of 7th International Conference on Applied Engineering and Natural Sciences ICAENS 2025, Konya, Turkey, 301-310.