

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TİP 1 DİYABET İÇİN DOĞRUSAL OLMAYAN MODEL ÖNGÖRMELİ  
KONTROL**

**Eda SEMİZER**

**KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**ANKARA**

**2009**

**Her hakkı saklıdır**

# ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

## TİP 1 DİYABET İÇİN DOĞRUSAL OLMAYAN MODEL ÖNGÖRMELİ KONTROL

Eda SEMİZER

Ankara Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Mühendisliği AnaBilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Rıdvan BERBER

Tıp terminolojisinde *Diabetes Mellitus* olarak bilinen Diyabet pankreastan yeterli miktarda insülin üretilmemesi olarak tanımlanmaktadır. Bilinen iki türü tip 1 ve tip 2 diyabetir. Türkiye’de toplam nüfusun % 7.2 si diyabetik hasta popülasyonunu oluşturmakta ve bu hastalık dünyadaki ilk beş öldürücü arasında yer almaktadır. Bütün hastaların doktor desteği alamaması bakımından oldukça ciddi bir problemle karşı karşıya kalınmaktadır. Bu problemin üstesinden gelebilmek için son on yılda otomatik kontrol algoritmaları geliştirilmiştir. Başlangıçta kan şekeri kontrolü için klasik kontrol algoritmaları olarak tanımlanan oransal, oransal-integral kontrol ediciler önerilmiştir. Daha sonraları glikoz-insülin dinamiği ile ilgili pek çok matematiksel model geliştirilmiştir. Özellikle son on yılda matematiksel modellerin gelişimi model temelli kontrol edicilerin gelişimini tetiklemiştir. Bu tür kontrol algoritmalarının sistemlerinde kısıtlamaların dahil edilmesi sebebiyle bu yöntemler en uygun kontrol stratejisi olarak görülmektedir.

Bu çalışmada süreli yayınlarda oldukça popüler olarak tanımlanan Hovorka modeli kullanılmıştır. Bu model kan şekeri derişimi için önemli olan bağırsak absorpsiyon hızı terimini içermektedir. Klinik yoğunluğu azaltmak ve hasta koşullarının rahatlığını attırmak adına otomatik kontrol algoritmaları geliştirilmesi yadsınamaz bir gerçektir. Bu sebeple Hovorka modeli kullanılarak birçok kontrol stratejisi geliştirilmiştir.

Bu çalışma ile insülin infüzyon hızı ayarlanarak kan şekeri derişiminin kontrolü amaçlanmıştır. Algoritmanın temel aldığı Hovorka modelinin ilk olarak yemek sindirim miktarı olarak tanımlanan düzensizlik etkisi varlığında açık döngü benzetimi yapılmıştır. Açık döngü sonuçlarının klinik gözlemlerle uyumu kontrol edildikten sonra, model çalışma koşulları etrafında doğrusallaştırılmıştır. MATLAB ortamında model öngörmeli kontrol araç kutusu (MPC toolbox) kullanılarak model öngörmeli kontrol algoritması geliştirilmiştir. Bunların yanı sıra NARMA-L2, yapay sinir ağı temelli model öngörmeli kontrol tekniği (NNMPC), oransal-integral kontrol edici (PID), SQP ve doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol tekniği (NLMPC) gibi diğer kontrol teknikleri de geliştirilmiştir. Kontrol edici tasarımında kan şekeri derişimini kontrol etmek için hastaların insülin infüzyon pompasına bağlı oldukları kabul edilmektedir. Kontrol edicilerin performansı yemek etkisinin düzensizliği varlığında test edilmiş ve aynı zamanda set noktası takibi yapılmıştır. Kan şekeri kontrolü çalışmasında SQP kontrol algoritması en uygun teknik olarak belirlenmiştir.

Bunlara ek olarak klinik veri kullanılarak modelin test edilmesi çalışmaları da yapılmıştır. Bu amaçla sağlıklı bireylerden alınan veriler kullanılmıştır. Hovorka modelinin sadece diyabetik hastalara uygulanabilirliği sebebiyle benzetim sonuçları ile klinik veriler arasında uyumsuzluk gözlenmiştir. Bu sebeple gelecekte modelin test edilmesi tip1 diyabetik hasta verisi ile gerçekleştirilecektir.

Sonuçlar, kontrol stratejilerinin normal glisemik değerleri yakaladığını ve klinik verilerle uygun olarak aşırı yemek alımında bağıl yüksek kan şekeri değerine ulaşıldığını göstermiştir.

**Haziran 2009, 105 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, Hovorka model, kan şekeri kontrolü, control algoritması , model öngörmeli kontrol, *Nonlinear Auto Regressive Moving Average*, Yapay sinir ağı temelli control tekniği, oransal integral control edici , SQP&doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol

# ABSTRACT

Master Thesis

## NONLINEAR MODEL PREDICTIVE CONTROL FOR TYPE 1 DIABETES

Eda SEMİZER

Ankara University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemical Engineering

Supervisor: Prof.Dr. Rıdvan BERBER

Diabetes is known as *Diabetes Mellitus* in the medical terminology and characterized by insufficient production of insulin from the pancreas. Diabetes can be grouped as *type 1 and type 2 diabetes mellitus*. Diabetic patient population is %7.2 of the total population in Turkey and this disease is included in the most five killer in the world. Therefore we face to face serious problem because all of the patients aren't treated by doctors. In order to overcome this problem, automatic control algorithms have been developed in the last decade. Previously, classical control algorithms such as proportional control and proportional integral control etc were suggested for controlling blood glucose. Afterwards a lot of mathematical models have been developed about glucose-insulin dynamics. Especially in the last decade improved mathematical model triggered model based control algorithms. Due to the deal with constraints model based control algorithms are defined as the most appropriate control strategy. In this study we used a model developed by Hovorka and this model is known as the most popular model in the literature. This model is included the most important term which is gut absorption rate for blood glucose concentration. In order to decrease clinical intensity, and increase patient comfort automatic blood glucose algorithm must be developed. For this reason we developed several control strategies by using Hovorka model.

This work aimed at controlling blood glucose concentration of type 1 diabetes, by manipulating the insulin infusion rate. The algorithm is based on Hovorka model, which was firstly simulated under open loop disturbances introduced as meal digestions. After satisfactory results in compliance with general clinical observations were obtained in open loop runs, the model was linearized around the operating point. Then the model predictive control algorithm was implemented in MATLAB by using the Model Predictive Control (MPC) toolbox. Besides other control strategies such as NARMA-L2 (Nonlinear Auto Regressive Moving Average), *NNMPC* (Neural Network Model Predictive Control), PID (Proportional Integral Control) and SQP&NLMPC (Successive or Sequential Quadratic Programming& Nonlinear Model Predictive Control) were developed in this study. In the controller design we assume that the patient was connected to an insulin infusion pump whose rate is adjusted in order to keep the blood glucose level within desired limits. The performance of the controller was tested through simulation runs under the disturbing effects of meal intake, and also set point change. The most suitable control strategy was defined as SQP for controlling blood glucose concentration

In addition this we carried out model validation with clinical data. For this purpose we used healthy subject data. Because of the applicability of the Hovorka model for diabetic patients, simulation results and clinical data weren't consistent. For this reason we will study model validation with type 1 diabetic patient data in the future.

The results indicated that, the controller was capable of maintaining the glucose level in the blood within the normal glycemic range, with relatively high overshoots occurring in cases of excessive amounts of meal intake in accordance with clinical practice.

**June 2009, 105 pages**

**Key Words:** Diabetes, Hovorka model, blood glucose control, control algorithm, model predictive control, Nonlinear Auto Regressive Moving Average, Neural Network Model Predictive Control, Proportional Integral Control, Successive or Sequential Quadratic Programming& Nonlinear Model Predictive Control

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, engin fikirleriyle yetiştirme ve gelişmeye katkıda bulunan danışman hocam sayın Prof. Dr. Rıdvan BERBER'e (Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü) teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen bölüm başkanımız sayın Prof.Dr. Taner TOĞRUL'a (Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü), tecrübeleriyle bana her konuda yardımcı olan Dr. İlknur Atasoy EMRE, Dr. Mehmet YÜCEER ve deneylerim sırasında bana bütün imkanları sunan Doç. Tbp. Yb Gökhan ÜÇKAYA'ya (Gülhane Askeri Tıp Akademisi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Birimi) şükranlarımı sunarım.

Yüksek Lisans çalışmam süresince dostluğunu esirgemeyen ve her alanda yardımcı olan arkadaşım Evrim AKYÜREK ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında maddi, manevi her konuda beni destekleyen, hep yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Eda SEMİZER

Ankara, Haziran 2009

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.. ..	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	4
2.1 Diyabet ve Metabolizma.....	4
2.2 İnsülin.....	5
2.2.1 Kısa etkili insülinler.....	7
2.2.2 Orta etkili insülinler.....	7
2.2.3 Uzun etkili insülinler.....	8
2.2.4 İnsülin pompası.....	9
2.3 Glikoz-İnsülin Kinetiği Modelleri.....	12
2.4 Tip 1 Diyabetiklerde Kan Şekeri Kontrolü ve Geliştirilen Teknikler.....	21
2.4.1 Model Öngörmeli Kontrol.....	23
2.4.2 PID (Oransal-İntegral-Türevsel) Kontrol.....	25
2.4.3 Yapay Sinir Ağı Temelli Model Öngörmeli Kontrol.....	26
2.4.4 NARMA-L2 (FLC) Kontrol.....	28
2.4.5 Doğrusal Olmayan Model Öngörmeli Kontrol.....	31
2.4.6 SQP Kontrol.....	32
3. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	37
3.1 Glikoz-İnsülin Kinetiği Modelleri Çalışmaları.....	37
3.2 Kan Şekeri Kontrolü ile İlgili Çalışmalar.....	46
3.3 Değerlendirme.....	53
4. MODEL BENZETİMİ ve KONTROL.....	55
4.1 Hovorka Modelinin Açık Döngü Benzetimi.....	55
4.1.1 Sabit insülin desteği olduğu durumda yemeğin yük etkisinin incelenmesi.....	56
4.1.2 Sadece 40 g karbonhidrata eş değer yemek alınımının gerçekleştiği durum.....	58
4.1.3 Sadece insüline pozitif yönde basamak etki verildiği durum.....	59
4.2 Hovorka modeli üzerinde uygulanan kontrol stratejileri.....	61
4.2.1 Model Öngörmeli Kontrol (MPC).....	61
4.2.1.1 Doğrusal olmayan model kullanılarak gerçekleştirilen model öngörmeli kontrol çalışması.....	61
4.2.1.2 Hal uzayı modeli kullanılarak gerçekleştirilen model öngörmeli kontrol çalışması.....	65
4.2.2 Oransal-İntegral-Türevsel Kontrol Edici (PID).....	67
4.2.3 Yapay Sinir Ağı Temelli Model Öngörmeli Kontrol (NN-MPC).....	69
4.2.4 NARMA-L2 Kontrol (Geri beslemeli Lineerleştirilmiş Kontrol, FLC kontrol).....	71
4.2.5 SQP&NLMPC (Doğrusal Olmayan Model Öngörmeli kontrol ve SQP algoritması).....	72
4.2.6 Modelin klinik verilerle test edilmesi.....	77
4.2.6.1 Deneysel yöntem.....	78

<b>4.2.6.2 Benzetim Çalışması.....</b>	<b>81</b>
<b>5. SONUÇLAR ve DEĞERLENDİRME.....</b>	<b>86</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>89</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>95</b>

## SİMGELER DİZİNİ

$A_G$	Karbonhidrat biyoyararlanımlılığı
ARX	Autoregressive exogenous input
BIA	Bioelektrik impedans
BJ	Box- Jenkins modeli
BKI	Beden kitleindeksi
CGMS	Sürekli glikoz izleme sistemi
CSII	Sürekli cilt altı insülin infüzyon sistemi
$D(t)$	Yemeğin düzensizliketkisi
$D_G(t)$	Karbonhidrat sindirim miktarı
$EGP_o$	Endojen glikoz üretim hızı
$F_R$	Böbrekten glikoz boşaltımı
$F_{o1}$	İnsüline bağlı olmayan glikoz akış hızı
$G(t)$	Plazma glikoz derişimi
GCIS	Glikoz kontrollü insülin infüzyon sistemi
HbA1c	Hemoglobine bağlı glikoz derişimi
$I(t)$	Plazma insülin derişimi
IVGTT	Damardan glikoz yükleme testi
IDDM	İnsüline bağlı diyabet
ITS	<i>Iterative two stage analysis</i>
$k_{12}$	Transfer hızı
$k_{a1}$	İnsülinin glikoz taşınımı üzerine deaktivasyon hız sabiti
$k_{a2}$	İnsülinin glikoz dağılımı üzerine deaktivasyon hız sabiti
$k_{a3}$	İnsülinin endojen glikoz üretimi üzerine deaktivasyon hız sabiti
$k_e$	İnsülinin plazmadan eliminasyon hız sabiti
MPC	Model öngörmeli kontrol
NARMA-L2	<i>Nonlienar autoregressive moving average</i>
NLP	Doğrusal olmayan programlama tekniği
NLMPC	Doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol
NN-MPC	Yapay sinir ağı temelli model öngörmeli kontrol
OGTT	Ağızdan glikoz yükleme testi
PID	Oransal-integral türevsel kontrol edici
$Q_1$	Erişilebilen kompartmandaki plazma glikoz kütlesi
$Q_2$	Erişilemeyen kompartmandaki plazma glikoz kütlesi
$S_{IT}^{f,b}$	Glikoz dağılım/taşınımı üzerindeki insülin etkisi
$S_{ID}^{f,b}$	Glikoz kullanımı üzerindeki insülin etkisi
$S_{IE}^{f,b}$	EGP üzerine insülin etkisi
SQP	<i>Sequential quadratic programming</i>
$t_{max,I}$	Subkütan olarak enjekte edilen kısa etkili insülin maksimum absorblandığı an
$t_{max,G}$	Maksimum karbonhidrat absorblandığı an
$u$	İnsülin infüzyon hızı
$U(t)$	İnsülin infüzyon hızı
$U_G(t)$	Bağırsak absorpsiyon hızı VI: insülin dağılım hacmi
$V_G$	Glikoz dağılım hacmi
$X(t)$	İnterstisyel insülin derişimi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Sağlıklı bireylerdeki glikoz-insülin sistemi. ....	4
Şekil 2.2 İnsülin kalem, jet enjektör. ....	8
Şekil 2.3 İnsülin pompası.....	9
Şekil 2.4 Bergman modelin farmokinetik diyagramı. ....	13
Şekil. 2.5 Sorensen glikoz modelinin akış diyagramı. ....	16
Şekil. 2.6 Hovorka modelinin farmakokinetik diyagramı.....	17
Şekil 2.7 Kan şekeri kontrolü için geri beslemeli kontrol edici blok diyagramı.....	22
Şekil 2.8 Model öngörmeli kontrol. ....	23
Şekil 2.9 MPC blok diyagramı.....	24
Şekil 2.10 Sistem tanımlama.....	26
Şekil 2.11 Yapay Sinir Ağı Modeli.....	27
Şekil 2.12 Yapay Sinir Ağı Temelli MPC blok diyagramı. ....	28
Şekil 2.13 NARMA-L2 nin yapay sinir ağı yapısı.....	30
Şekil 2.14 NARMA-L2 ye ait blok diyagramı.....	31
Şekil 3.1 GLUCOSIM benzetim penceresi.....	38
Şekil3.2 Önerilen hibrid sistemin şekilsel gösterimi. ....	41
Şekil 3.3. Mikro işlemci ve diyabetik modele uyarlanması.....	49
Şekil 4.1 Açık döngü benzetimine ait MATLAB/Simulink diyagramı. ....	55
Şekil 4.2 Sabit 1 U/h insülin infüzyonu altında, sırasıyla 20, 75 ve 40 g karbonhidrata eşdeğer 3 kez yemek alımında kan şekeri derişiminin zamanla değişimi.....	56
Şekil 4.3 1U/h (0.2133 mU/kgdakika) hızında sabit insülin infüzyon hızı.....	57
Şekil 4.4 Tipik yaşamı sergileyecek şekilde 20 g (1.48 mmol/kg), 75 g (5.56 mmol/kg), 40 g(2.96 mmol/kg) karbonhidrat eş değer yemek alımı.....	57
Şekil 4.5 Hiç insülin verilmediği durumda, 40 g karbonhidrata eşdeğer yemek alındığında (1500, 2200 ve 2900. dakikalarda) plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi. ....	58
Şekil 4.6 İnsülin infüzyon hızının zamanla değişimi. ....	58
Şekil 4.7 Yemek etkisinin zamanla değişimi. ....	59
Şekil 4.8 Plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi. ....	59
Şekil 4.9 İnsüline verilen basamak etkinin zamanla değişimi. ....	60
Şekil 4.10 Yemek etkisinin zamanla değişimi. ....	60
Şekil 4.11 Hovorka modeline ait kapalı döngü blok diyagramı.....	62
Şekil 4.12 Yemek alımı yokken set noktasına pozitif yönde etki yapıldığında kan şekeri derişiminin zamanla değişimi.....	62
Şekil 4.13 Yemek alımı yokken set noktasına pozitif yönde etki yapıldığında insülin infüzyon hızının zamanla değişimi. ....	63
Şekil 4.14 Yemek alımı miktarının zamanla değişimi. ....	63
Şekil 4.15 Sabit set noktası varlığında plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi. ....	64
Şekil 4.16 Sabit set noktası varlığında plazma insülin infüzyon hızı. ....	64
Şekil 4.17 Sabit set noktası varlığında yemek etkisinin zamanla değişimi.....	64
Şekil 4.18 Hal uzayı formuna ait kapalı döngü blok diyagramı. ....	65
Şekil 4.19 Hal uzayı formundaki modele ait kontrol edici tasarımı plazma	

glikoz derişiminin zamanla değişimi. ....	66
Şekil 4.20 Hal uzayı formundaki modele ait kontrol edici tasarımında insülin infüzyon hızının zamanla değişimi. ....	67
Şekil 4.21 PID kontrol edici tasarımınn Simulink gösterimi. ....	67
Şekil 4.22 Kontrollü değişkenin zamanla değişimi. ....	68
Şekil 4.23 Ayar değişkenin zamanla değişimi. ....	68
Şekil 4.24 YSA temelli model öngörmeli kontrol diyagramı. ....	69
Şekil 4.25 YSA temelli model öngörmeli kontrol stratejisinden elde edilen benzetim çıktısı (kontrollü değişkenin zamanla değişimi).....	70
Şekil 4.26 YSA temelli model öngörmeli kontrol stratejisinden elde edilen benzetim çıktısı (ayar değişkenin zamanla değişimi). ....	71
Şekil 4.27 NARMA-L2kontrol stratejisinden elde edilen benzetim çıktısı (kontrollü değişkenin zamanla değişimi). ....	72
Şekil 4.28 NARMA-L2kontrol stratejisinden elde edilen benzetim çıktısı (ayar değişkenin zamanla değişimi). ....	72
Şekil 4.29 SQP kontrol ile pozitif-negatif set noktası takibi. ....	74
Şekil 4.30 SQP kontrol ile pozitif-pozitif set noktası takibi. ....	75
Şekil 4.31 SQP kontrol ile düzensizlik etkisinin incelenmesi. ....	76
Şekil 4.32 SQP kontrol ile set noktası takibi ve düzensizlik etkisinin incelenmesi. ....	77
Şekil 4.33 OGTT testi ile elde edilen plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi (Klinik veri, olgu 1). ....	79
Şekil 4.34 OGTT testi ile elde edilen plazma insülin derişiminin zamanla değişimi (Klinik veri, olgu 1). ....	80
Şekil 4.35 IVGTT testi ile elde edilen plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi (Klinik veri, olgu 1). ....	81
Şekil 4.36 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 1). ....	83
Şekil 4.37 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 2). ....	84
Şekil 4.38 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 3). ....	84
Şekil 4.39 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 4). ....	85
Şekil 4.40 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 5). ....	85
Şekil 4.41 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 6). ....	85

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 İnsülin türleri ve özellikleri.....	8
Çizelge 2.2 Bergman modeline ait parametreler ve değerleri.....	14
Çizelge 2.3 Hovorka modeline ait model sabitleri.....	20
Çizelge 2.4 Hovorka modeline ait model parametreleri. ....	20
Çizelge 4.1 NN-MPC kontrol için kullanılan parametreler. ....	69

## 1.GİRİŞ

Dünya sağlık örgütünün hazırlamış olduğu raporlara göre Dünya'da 180 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. 2030 yılında bu rakamın yaklaşık iki kat değere ulaşması beklenmektedir (Takahashi *et al.* 2008). Aynı rapora göre 2005 yılında 1,1 milyon kişi diyabetten dolayı hayatını kaybetmiştir. Amerika'da diyabetle mücadele için 12 milyon kişi yıllık olarak 136 milyar \$ harcamaktadır. Türkiye'de ise yaklaşık 5 milyon kişi diyabetli olarak tanımlanmaktadır (<http://www.saglikbilgisi.gen.tr/turkiyede-5-milyon-diyabetli-var.html>). Kişi başına düşen doktor sayısı göz önüne alındığında sürekli klinik destek gerektiren bu hastalığın tedavi süreci kliniklerde yoğunluğa sebep olmaktadır.

Diyabet pankreasın yeterli miktarda ya da hiç insülin üretemediği durumda ortaya çıkan metabolik bir hastalık olup, ilk beş öldürücü hastalık arasında yer almaktadır. (Wahab *et al.* 2006).

Vücuttaki glikoz-insülin etkileşiminde hücrelerin glikozu kullanıp enerjiye dönüştürmesi aşamasında kandan hücreye glikoz girişinde insülin anahtar görev görmektedir. Diyabetiklerde ise yeterli miktarda insülin olmayışı sonucunda glikoz derişimi kanda hızla yükselmekte ve çeşitli komplikasyonlara sebep olmaktadır. Bu komplikasyonları önlemek amacıyla özellikle insüline bağlı diyabet türü olarak tanımlanan tip 1 diyabet için sürekli insülin desteği sağlanmaktadır. Genel olarak insülin desteği günlük sürekli olarak cilt altına infüzyon (*Continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) olarak gerçekleşmektedir. Amaç hasta bireyin kan şekeri değerini normal glisemik değer olan 70-110 mg/dl aralığında tutmaktır.

Sürekli cilt altı insülin infüzyon (*Continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) tedavisi son yıllarda yaygın olarak kullanılmakla birlikte kan şekeri düşüklüğüne neden olması sebebiyle hastalar tarafından temkinli yaklaşılan bir yöntemdir. Bu nedenle daha ziyade damardan (intravenöz) ya da karın bölgesinden enjeksiyon (peritonal) ile insülin tedavisi gerçekleştirilir. Literatürde ise cilt altı insülin enjeksiyonunun diğerlerine göre daha avantajlı olduğundan bahsedilmektedir (Hovorka *et al.* 2004, Takahashi *et al.* 2008).

Tip 1 diyabetiklerde sıkı glisemik kontrolün sağlanması ve komplikasyonların azaltılması için sürekli insülin infüzyon tedavisi ve yapay pankreasın (yapay  $\beta$  hücresi) geliştirilmesi kaçınılmaz hale gelmiştir. Bu amaçla son yıllarda otomatik kontrol algoritmalarının gelişimi üzerine yoğunlaşmaktadır.

Kontrol uygulamasının yapıldığı diyabetik hasta, proses kontrol terminolojisinde sistem olarak tanımlanmaktadır. Hasta bireyin sistem olarak kullanılması pek çok açıdan mümkün olmadığından dolayı diyabetik hasta davranışını taklit eden pek çok matematiksel model geliştirilmiştir. En çok bilinen model Bergman'ın *Minimal modelidir* (Bergman *et al.* 1981). Diyabetik hasta metabolizmasını sadece üç kompartman kullanarak taklit eden bu model oldukça basit olmasından dolayı bazı kısıtlamalara neden olmaktadır (Finan *et al.* 2006, Gottig, 2008). Daha sonraları geliştirilen Hovorka modeli (Hovorka *et al.* 2002, Hovorka *et al.* 2004) glikoz-insülin kinetiğinin tanımlanmasında oldukça iyi bir model olarak belirlenmiştir (Finan *et al.* 2006, Gottig, 2008). Modele ait eşitlikler ve açıklamalar 2.3 kısmında verilmektedir.

Yapay pankreas temelli çalışmalar 1970 li yıllara dayanmaktadır. Yapılan ilk kontrol çalışmaları damardan glikoz ölçümü ve damardan insülin infüzyonu temeline dayanmaktadır. (intaravenöz-intravenöz etkileşim). Yapılan ilk çalışma glikoz kontrollü insülin infüzyon sistemi adı altında (GCIIS) Albisser *et al.* 1974 tarafından gerçekleştirilmiştir. Gelişmiş kontrol algoritmaları ile ilgili çalışmalar daha sonraları hızla artmıştır (Swan *et al.* 1982, , Salizeder *et al.* 1985 Ollerton *et al.* 1989, Fischer ve Teo *et al.* 1989, Fischer *et al.* 1990, Kienitz and Yoneyama *et al.* 1993, Parker *et al.* 2001, Hovorka *et al.* 2004).

Yapay pankreas gelişimi ve kan şekeri kontrolünde yaygın olarak kullanılan teknikler matematiksel modellerin de gelişimi ile birlikte model öngörmeli kontrol ve doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol teknikleri olmuştur. Ayrıca temel matematiksel modellerin gelişiminin yanı sıra ampirik model kullanılması da oldukça yaygınlaşmıştır. Bu temelde yapay sinir ağı kullanımı ve buna bağlı kontrol tekniklerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma kapsamında Hovorka modeli kullanılmış ve altı adet kontrol stratejisi denenmiştir. Bu teknikler ile ilgili geniş bilgiler bölüm 2.4’de verilmektedir. Teknikler doğrusal model ve doğrusal olmayan model kullanan model öngörmeli kontrol (*Model Predictive Control*, MPC) , yapay sinir ağı temelli MPC (NNMPC), geri beslemeli lineerleştirilmiş kontrol (FLC, *Nonlinear Autoregressive Moving Average*, NARMA-L2) ve oransal integral kontrol edici (PID) dir. Bunun yanı sıra doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol için optimizasyon temelli *sequential quadratic programlama* (SQP) teknikleri denemeleri yapılmıştır.

Literatürde eksikliği gözlenen gerçek veri ile model doğrulanması ile ilgili ön çalışmalar da yapılmış, temelde ağızdan ve damardan glikoz yükleme testleri (OGTT *oral glikoz tolerans testi*, IVGTT *intravenöz glikoz tolerans testi*) kullanılarak sağlıklı bireylerden alınan veriler yardımıyla Hovorka ve Bergman modellerinin validasyonu çalışması yapılmıştır. Benzetim çalışmaları kapsamında istenilen sonuçlar elde edilememiş ve bu durum temelde diyabetik hasta için geliştirilmiş modelin sağlıklı birey verileri ile kıyaslanmasına bağlanmıştır. Gelecekte *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* testi uygulaması yapılacak ve mümkün olduğunca tip 1 diyabetik hasta verisi elde edilmeye çalışılacaktır.

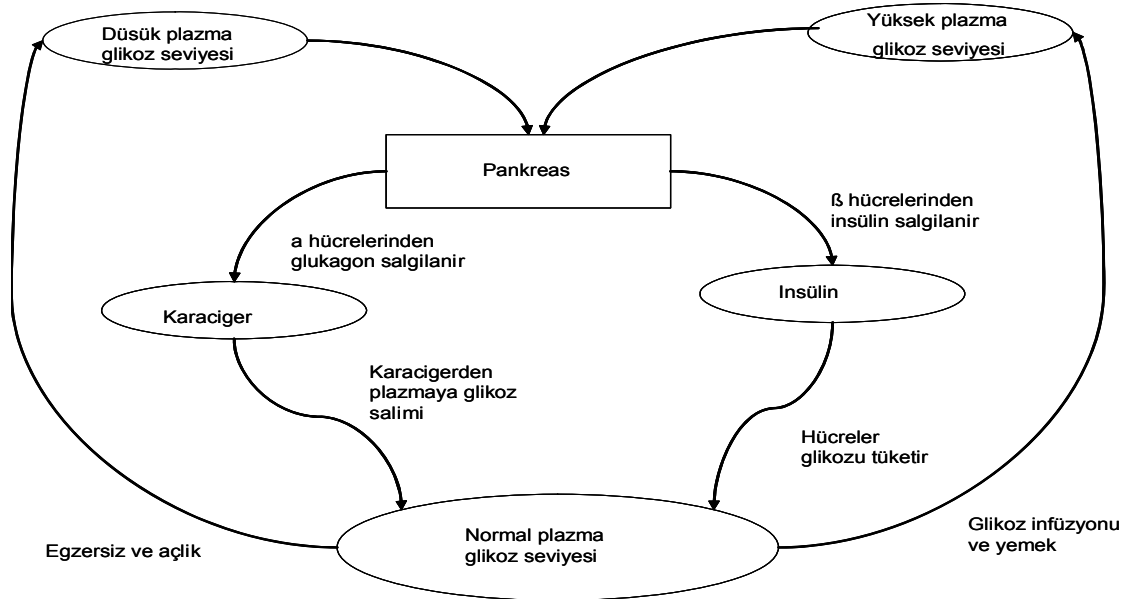
Ayrıca klinik olarak beden kitle indeksi (BKI), bazal metabolizma hızı, tansiyon, nabız, HbA1c, kırmızı ve beyaz kan hücreleri sayımı, iyi/kötü huylu trigliserid toplam trigliserid, kortizol, büyüme hormonu ve faktörü (IGF- I) ölçümü yapılmıştır. Bu veriler çalışmanın ileriki kısımlarında değerlendirilecektir.

## 2. KURAMSAL TEMELLER

### 2.1 Diyabet ve Metabolizma

Diyabet, tıptaki adıyla *Diabetes Mellitus* pankreastaki beta hücrelerinin yeterli miktarda insülin salgılayamaması sonucunda oluşan ve kan şekeri yüksekliği ile karakterize edilen metabolik bir hastalıktır. Bilinen yaygın türleri tip 1 ve tip 2 diyabettir. Tip 1 diyabetiklerde, pankreas hiç insülin üretemezken, tip 2 diyabetiklerde bir miktar insülin üretimi söz konusudur ancak vücutta meydana gelen insülin direnci sebebiyle etkin insülin kullanımı gerçekleşmemektedir. Tip 1 diyabetikler yaşamlarını devam ettirmek için sürekli insülin tedavisine ihtiyaç duyarlarken tip 2 diyabetikler başlangıçta oral anti diyabetiklerle tedaviye başlamakta, ilerleyen durumlarda insülin tedavisine geçmektedirler. İnsülin tedavisi daha çok insülin kalemleri ve şırıngalar ile yapılırken son yıllarda daha çok sürekli insülin infüzyon sağlayan insülin pompaları gelişmektedir. İnsülin pompaları ile ilgili geniş bilgi 2.2.1 de anlatılmıştır.

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



Şekil 2.1 Sağlıklı bireylerdeki glikoz-insülin sistemi (Makroglau *et al.* 2005)

Diyabet hastalığı vücudun temel enerji kaynağı olan karbonhidratlara bağlıdır Çünkü temel enerji kaynağı olan karbonhidrat içerikli besinler, hücrelerde yağ ve proteinlerden önce sindirilip vücudun gereksinim duyduğu enerjiye dönüşür. Bu durumda karbonhidratların temel yapısında olan glikozun hücrelere girmesi sağlanır. İnsülin hücrelerin glikozu kullanması için anahtar niteliği taşımaktadır. Vücutta insülin yetersizliği olduğu durumda glikoz hücreler içerisine girememekte ve enerjiye dönüşmemektedir. Kanda sürekli artan glikoz seviyesi *hiperglisemi* denilen kan şekeri yüksekliğine neden olmaktadır. Hiperglisemiye bağlı olarak vücutta çeşitli böbrek hastalıkları (*nefropati*), göz hastalıkları (*retinopati*), kalp ve damar hastalıkları oluşmaktadır. Yeterli miktarda glikozun sağlanamadığı durumlarda ise *hipoglisemi* denilen kan şekeri düşüklüğü meydana gelir. Daha çok koma ve ölümlere sebep olan bu komplikasyon alfa hücrelerinin karaciğerde depolanan glikojen moleküllerini glikoza dönüştürerek kan şekeri seviyesini normalize etmesi ile önlenir. Çok uzun süre açlık koşullarında ise karbonhidratlar yerine yağlar parçalanmakta ve kandaki asitlik seviyesi ile karakterize edilen *diyabetik ketoasidoz* ortaya çıkmaktadır.

Çok fazla komplikasyona neden olan bu metabolik bozukluğun henüz tam olarak tedavisi mümkün olmamakla birlikte etkin tedavi için çeşitli yeni teknikler üzerinde çalışılmaktadır. Bunların en önemlisi normal glisemik koşulların yakalanmasını sağlamak amacıyla yoğun insülin tedavisi ve otomatik kontrol algoritmalarının geliştirilmesidir. Bu konular ile ilgili geniş bilgiler 2.2.1 ve 2.4’de verilmiştir.

## 2.2 İnsülin

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarından salgılanan polipeptit yapılı bir hormondur. Beta hücrelerinden salgılanan insülin pre-pro-insülin olarak sentezlenmektedir. Daha sonra başta karaciğer olmak üzere böbrek ve çizgili kaslarda ve diğer hedef yapılarda yıkılmaktadır. Beta ( $\beta$ ) hücrelerinden insülin salıverilmesinin başta gelen uyararı kandaki glikoz derişimidir. Bu hücrelerin membranlarındaki glikoza özgü reseptörlerin uyarılması, hücreye kalsiyum girişini arttırarak salgılanmayı tetiklemektedir. Membranda bulunan glikoz transportörü beta hücrelerine glikoz girişini arttırmakta glikozun glukokinaz aracılığı ile metabolize edilmesi hücrede ATP düzeyini

yükseltmekte ve ATP' ye duyarlı K<sup>+</sup> kanalları kapatılarak hücre depolarize edilmekte; sonuç olarak voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılmaktadır. İnsülin, bazal (kesintisiz) ve bolus (karbonhidrat alımından kaynaklı kan şekeri yükselmesini düzenlemek amacıyla yemekten önce verilen doz) olarak iki şekilde salgılanmaktadır. Bazal salgılanmada 5–15 U/ml arasında sabit insülin desteği sağlanırken; bolus salgılanma gıda absorpsiyonu gibi bir uyarıya karşılık oluşmaktadır.

İnsülin, glukagon hormonunun tersine hipoglisemiye sebep olan (hipoglisemiyen), kas ve yağ hücrelerine glikoz taşınmasında oldukça etkin bir hormondur. Karaciğer, beyin, eritrositler, adrenal medulla gibi dokularda insülin glikoz kullanımı için zorunlu değildir. Açlıkta karaciğerden glikojen depolarının yıkılıp, glikoz salıverilmesi ve yağ asitleri mobilizasyonu insülin salınımı tarafından düzenlenir. Yemek öncesi insülin alımı nedeniyle oluşan insülin artışı; kasların glikoz alımını, enerji depolanmasını, glikojen oluşumunu ve yağ hücrelerinde trigliseridlerin sentezini artırır.

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

Günümüzde insülinler yüksek oranda saflaştırılmakta ve immunojen özellikleri azaltılmaktadır. Bütün insülin preparatları insanda bir ölçüde bağışıklık sistemini etkilemekle birlikte, insülinin etkisine karşı immunolojik dirence sık rastlanmaz. İnsülin gastro intestinal sistemdeki enzimler tarafından etkisizleştirilmesi nedeniyle ağız yerine enjeksiyon yoluyla verilmesi tercih edilir; bu aşamada emilimin en hızlı olduğu abdominal (karın bölgesi) enjeksiyonu tercih edilmektedir. Son yıllarda insülin infüzyonu için geliştirilen sistemlerde subkutan (cilt altı) yolu en ideal yol olarak gösterilmektedir (Takahashi *et al.* 2008).

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

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

### **2.2.1 Kısa etkili insülinler**

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

### **2.2.2 Orta etkili insülinler**

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

### 2.2.3 Uzun etkili insülinler

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

Daha iyi özelliklerde uzun etkili insülin analogları absorpsiyon özelliklerinin değiştirilmesi ile elde edilebilir

Yukarıdaki tanımlamalara uyan bazı insülin türleri çizelge 2.1 de verilmiştir

Çizelge 2.1 İnsülin türleri ve özellikleri

<b>İnsülin adı</b>	<b>Hızlı etkili</b>	<b>Orta Etkili</b>	<b>Uzun etkili</b>	<b>Etkinin Başlama Süresi (dakika)</b>	<b>Pik (saat)</b>	<b>Etki Süresi (saat)</b>
İnsülin Lispro	✓			<15	1	3
İnsülin Aspart	✓			<15	1	3
NPH		✓		4	10	16
Glargin			✓	4	pik etkisi yoktur.	24

Tip 1 diyabetiklerde kaçınılmaz destek olan insülin hormonunu vücuda birden farklı şekilde verilmesi söz konusu olabilir. İnsülinin değişik veriliş yolları arasında insülin kalemleri, jet enjektörler, otomatik enjektörler ve insülin pompaları yer almaktadır. İnsülin kalemleri, jet enjektörlere ait şekiller aşağıda verilmiştir:



Şekil 2.2 İnsülin kalemi, jet enjektör

Son yıllarda yukarıda şekilleri verilen sistemler yerine insülin pompasının kullanımı kaçınılmaz olmuştur. İnsülin pompaları pek çok yönden avantajlı olarak görülmektedir. İnsülin pompası ile ilgili geniş bilgi 2.2.4 de verilmiştir.

#### 2.2.4 İnsülin pompası

İnsülin pompası ilk olarak 1970 yılında ortaya çıkarılmıştır. Ancak bu sistemin yaygınlığı 1993 lü yıllardan sonra gözlenmiştir.

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

Tip 1 diyabetiklerde sağlıklı bireylerdeki insülin salgılanmasını taklit etmek amacıyla geliştirilen insülin pompası sürekli cilt altı (sc.) insülin infüzyon (CSII) temelinde çalışmaktadır. Günümüzde sadece bir cep telefonu büyüklüğünde ve açık devre sistem olan bu cihaz şekil 2.3 de gösterilmektedir.



Şekil 2.3 İnsülin pompası

İnsülin pompası, bir kateter, 300 üniteye (U) kadar insülin alabilen bir hazne ve harici olarak bulunan bilgisayar sisteminden oluşur. Kateter, subkütan (sc.) olarak yerleştirilmekte ve iki üç günde bir değiştirilmesi gerekmektedir. Çok hassas bir şekilde ayarlanmış bir mekanizma ile enjektörün pistonu aşağı itilerek, bir infüzyon setinden insülin hastaya infüze edilirTR. İnfüzyon seti subkütan dokuya (sc.) yerleştirilmiş düz veya eğri bir iğneye veya teflon katetere bağlıdır. En sabit emilim karın cildinden gerçekleştiği için karın bölgesi (*abdominal*) daha çok tercih edilmektedir (Gülçelik vd. 2007).

Günümüzde insülin pompa tedavisinde daha çok *insülin lispro* ve *insülin aspart* kullanılmaktadır. Bahsedilen her iki insülin türü de kısa etkili insülinlerdir ve monomerik yapıda olduklarından dolayı sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisinde etkilidirler

İnsülin pompa tedavisi ile hem bazal hem bolus insülin desteği sağlanabilmektedir Bazal insülin desteği, vücuttaki glikojen depolarının yıkılıp glikoz oluştuğu (hepatik glikoz oluşumu) durumda kan sekerini normalize etmek amacıyla insülinin kesintisiz olarak salgılanmasıdır. Bolus insülin infüzyonu ise yemek öncesi durumlarda yemekle alınan karbonhidratın etkisini minimize etmek amacıyla sağlanmaktadır. Bazal insülin gün içinde değişiklik gösterebilir ve bu durum farklı insülin dozları ayarlanarak giderilebilir ve böylece sağlıklı bir bireyin pankreası taklit edilebilir

İnsülin pompa tedavisi tip 1 ve tip 2 diyabetiklere uygulanabilmektedir. Tip 1 diyabette insülin pompa tedavisi genel olarak, bazal ve bolus insülin tedavisini optimize etmek ve glikoz dalgalanmalarını önlemek, diyabet kontrolünü iyileştirmek ve daha iyi HbA1c düzeyleri elde etmek, ciddi hipoglisemi ataklarını azaltmak amacıyla tercih edilmektedir (Gülçelik vd. 2007). Tip 2 diyabetiklerde ise oral anti diyabetiklerle optimal glisemik kontrol sağlanamadığında insülin pompa tedavisi kullanılabilir.

İnsülin pompa tedavisinde hasta seçiminde bir takım kriterler vardır. Bu kriterler şöyle tanımlanmaktadır (Gülçelik vd. 2007) :

- Glisemik kontrolün iyi olmaması

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

Yaklaşık beş yıldır oldukça yaygın kullanım alanına sahip olan insülin pompasının pek çok avantajı ve dezavantajı vardır. Avantajları hipoglisemi, *glisemik kontrol*, *şafak fenomeni* ve yaşam stilinde esnekliktir. Dezavantajları ise *ketoasidoz*, *yemel reaksiyonlar* ve *maliyettir* (Gülçelik vd. 2007).

Hipoglisemi en uygun glisemik kontrolün sağlanmasında önemli bir engel olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi vakalarının çok geliştiği bireylerde fazla karbonhidrat alımı hiperglisemiye neden olduğundan dolayı kan şekerinde büyük oynamalar meydana gelmektedir. Birçok çalışma, insülin pompa tedavisi ile iyi daha iyi glisemik kontrolün sağlanmasının yanı sıra daha az sıklıkla ciddi hipoglisemi geliştiğini göstermiştir (Bode *et al.* 1996, Jeha *et al.* 2005, Gülçelik vd. 2007). *Şafak fenomeninin* gelişmesi ise insülin eksikliği olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. *Şafak fenomeninde* sabah saatlerinde plazma glikoz düzeylerinde yükselme olur. Bu saatlerde insülin ile ters etkiye neden olan kortizol ve büyüme hormonunun düzeylerinin artması ile daha fazla insülin salınımına ihtiyaç olur. İnsülin pompası ile bazal infüzyon hızı rahatlıkla arttırılabilir. Sağlıklı bireylerdeki insülin salgılanmasını taklit eder nitelikte geliştirilen bu cihaz hastaların yaşamlarını kolaylaştırmıştır. Bunların yanı sıra insülin pompası ile insülin uygulamasının kesintiye uğraması, kateterin tıkanması, bükülmesi, enjeksiyon bölgesinde absorpsiyonun bozulması, pil bitmesi insülin kartuşunun boş olması gibi nedenler belli bir süre sonunda kandaki karbonhidrat derişiminin artmasına neden olur.

İnsülinin olmadığı durumlarda hücelere karbonhidrat girişi gerçekleşmez ve enerji kaynağı olarak yağlar kullanılmaya başlanır. Yağların parçalanması ile oluşan keton cisimciklerinin kandaki artışı *diyabetik ketoasidoza* neden olur. İnsülin pompa tedavisinin neden olduğu diğer bir komplikasyon ise enjeksiyon bölgesinde meydana gelen enfeksiyonlardır. Ayrıca tedavi masraflarının da fazla olması hastalar için dezavantaj olarak görülmektedir. Lenhard *et al.* (2001) insülin terapisine başlangıç maliyetini yaklaşık 5000 US \$ olarak belirtmiştir Ayrıca yıllık olarak maliyeti 1500\$ olarak tanımlanmıştır (Lenhard *et al.* 2001).

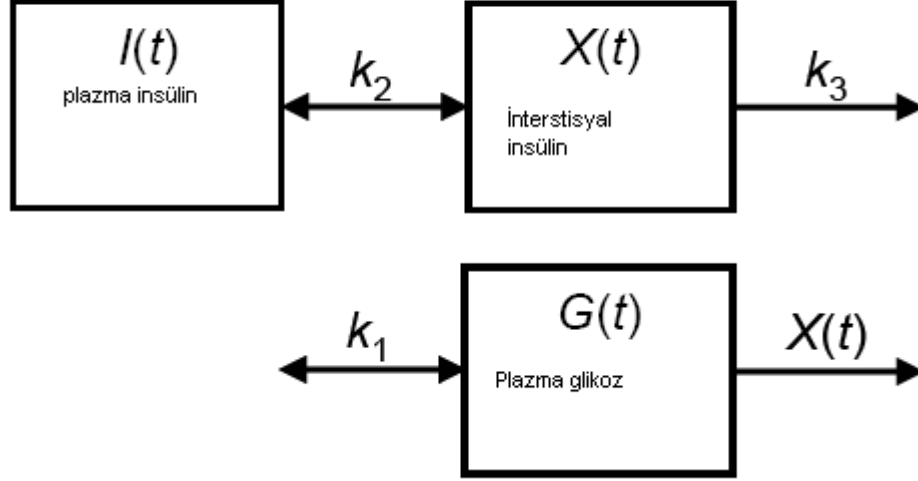
İnsülin pompa tedavisine seçilecek adayların insülin pompasını kullanabilir nitelikte olması önemlidir. Bu amaçla insülin pompa tedavisine başlayacak adayların deneyimli kişilerce bir merkezde eğitilmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra diyabetik bireylerin karbonhidrat sayımı, bolus insülin miktarını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

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

### **2.3 Glikoz-İnsülin Kinetiği Modelleri**

Yaşamlarını devam ettirmek için sürekli insülin tedavisine ihtiyaç duyan tip 1 diyabetikler çoğunlukla klinik destek almak zorunda kalmaktadırlar. Dünyadaki diyabetik sayısı göz önünde bulundurulduğunda bu durum fazla klinik yoğunluğa neden olmaktadır. Gerek bu durumu önlemek gerekse de sağlıklı bireylerdeki glikoz-insülin kinetiğini taklit etmek adına, tip 1 diyabetikler için pek çok glikoz-insülin kinetiği modelleri geliştirilmiştir. Geliştirilen modeller yaygın olarak fizyolojik model olarak tanımlansalar da ampirik modeller de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun haricinde yapay sinir ağı (YSA) teknikleri ile modelleme de son yıllarda yaygınlaşmıştır. (Mougiakakaou *et al.* 2005, Mougiakau *et al.* 2006, Zarkogianni *et al.* 2007). Bu modellerden en yaygın olarak kullanılanı ve diğer pek çok modelin de temelini oluşturan Bergman Modelidir (Bergman *et al.* 1981). Sadece 3 hal değişkeninden oluşan model sırasıyla plazma glikoz, plazma insülin ve interstisyel insülin derişimini

tanımlayacak şekilde geliştirilmiştir. Modelin farmakokinetik diyagramı aşağıda verilmiştir:



Şekil 2.4 Bergman modelin farmokinetik diyagramı (van Riel *et al.* 2004)

Bergman modeline ait eşitlikler aşağıda verilmiştir (Lynch *et al.* 2001):

$$\frac{dG}{dt} = -p_1 G - X(G + G_b) + D(t) \quad (2.3.1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -P_2 X + P_3 I \quad (2.3.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = -n(I + I_b) + U(t)/V_1 \quad (2.3.3)$$

Modelde verilen hal değişkenlerinden G(t) bazal değer üzerinde plazma glikoz derişimi (mmol/l), X plazma insülin derişimine bağı olarak interstisyel kısımdaki insülin derişimi (mU/L) ve I(t) ise bazal değerin üzerindeki plazma insülin derişimidir. Yemeğin düzensizlik etkisi D(t) (mmol/Ldk), dışardan verilen insülinin infüzyon hızı U(t) (mU/dk) olarak tanımlanmıştır. Modele ait parametreler P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, n ve V<sub>1</sub> değerleri iseçizelge 2.2’de verilmiştir:

Çizelge 2.2 Bergman modeline ait parametreler ve değerleri (Lynch *et al.* 2001 )

Parametreler	Değerleri
$P_1$ (dk <sup>-1</sup> )	0
$P_2$ (dk <sup>-1</sup> )	0.025
$P_3$ (L/mUdk <sup>2</sup> )	0.000013
$n$ (1/dk)	5/54
$V_1$ (L)	12

Bergman modeli damardan glikoz yükleme testi temel alınarak türetilmiş olsa da ağızdan glikoz yükleme testinden alınan veriler ile de değerlendirilmiştir. Kan şekeri kontrolünde düzensizlik olarak girilen egzersizin de minimal model olarak tanımlanan Bergman modeli üzerine etkisi incelenmiştir (Derouich and Boutayeb *et al.* 2002). Bu çalışmadaki modele ait eşitlikler aşağıda verilmektedir:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(1 + q_2)X(t) + (p_1 + q_1)(G_b - G(t)) \quad (2.3.4)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = (p_3 + q_3)(I(t) - I_b) - p_2X(t) \quad (2.3.5)$$

$G(t)$  ve  $I(t)$  glikoz ve insülin derişimlerini verirken,  $(G(t)-G_b)$  ve  $(I(t)-I_b)$  sırasıyla insülin ve glikoz derişimlerinin bazal değerlerinden farkını tanımlamaktadır. İnterstisyal insülin  $X(t)$  olarak tanımlanmış ve  $p_1$ ,  $p_2$  ve  $p_3$  parametreleri Bergman modelinden alınmıştır (Bergman *et al.* 1981). Egzersizin incelenmesi amacıyla modele ilave edilen parametreler ise  $q_1$ ,  $q_2$  ve  $q_3$  tür.  $q_1$  egzersiz sonrasında karaciğer ve kasların tükettiği glikoz miktarını,  $q_2$  egzersiz sonrasında kas ve karaciğerin insüline duyarlılığını ve  $q_3$  egzersizin insülin kullanımını üzerine etkisini sunmaktadır.

Bunların haricinde; geliştirilen bu modellerin yoğun bakım hastalarına uyarlanması da büyük önem kazanmıştır. Bergman modeli yoğun bakım hastaları için düzenlendikten sonra klinik veriler ile model değerlendirilmesi çalışmaları yapılmıştır (Van Herpe *et al.*

2007). Daha sonra Van Herpe *et al.* 2008 çalışmasında Bergman'ın minimal modeli sağlıklı bireyler için modifiye edilmiştir. Bu çalışmaya ait model aşağıda verilmiştir:

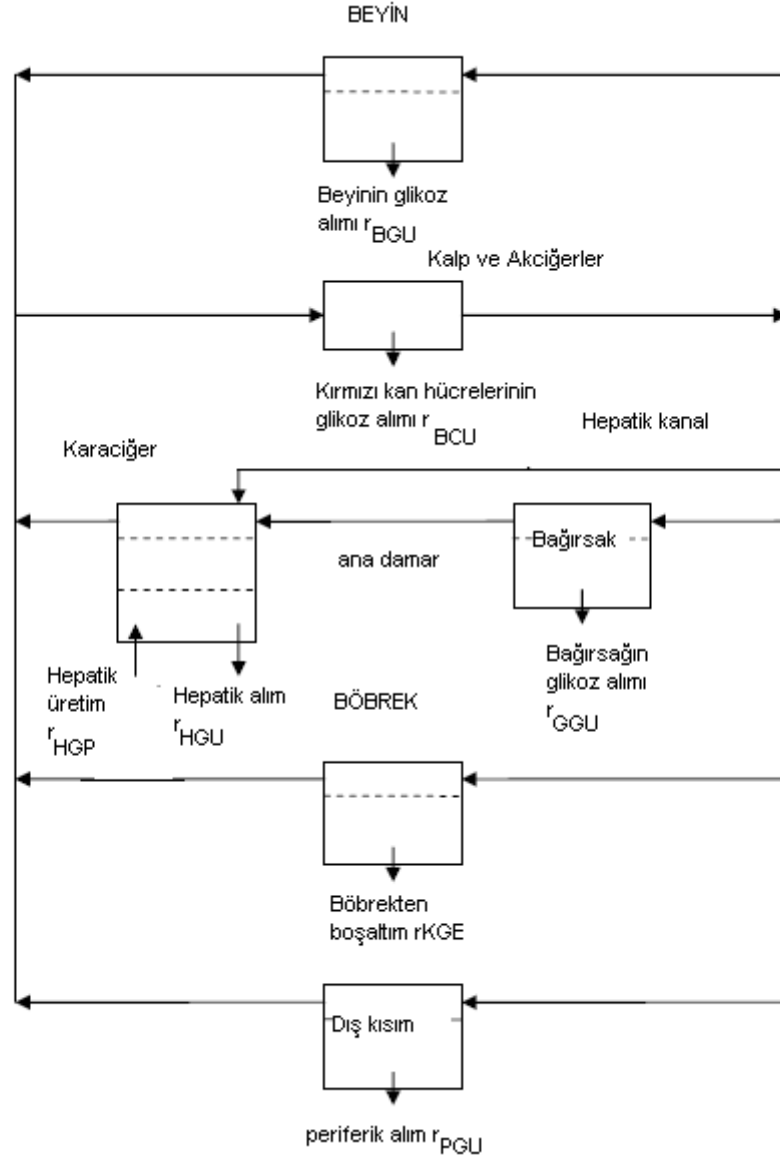
$$\frac{dG(t)}{dt} = (P_1 - X(t))G(t) - P_1G_b \quad (2.3.6)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b) \quad (2.3.7)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \max(0, \gamma(G(t) - h)t) - nI(t) \quad (2.3.8)$$

Bu denklemlerde verilen  $G(t)$  ve  $I(t)$  değişkenleri sırasıyla plazma glikoz ve plazma insülin derişimlerini verirken  $X(t)$  ise plazma harici kompartmandaki insülinin glikoz derişimi üzerine etkisini tanımlamaktadır.  $G_b$  ve  $I_b$  parametreleri bazal koşullardaki glikoz ve insülin derişimi değerlerini,  $p_1$  glikoz etkinliğini,  $p_2/p_3$  oranı ise insülin duyarlılığını belirtmektedir. (Van Herpe *et al.* 2007).

Son yıllardaki yapılan bazı çalışmalarda ise üç hal değişkenli Bergman modelinin glikoz-insülin kinetiğini tanımlamakta yetersiz kaldığından bahsedilmektedir (Finan *et al.* 2006). Daha sonraları Cobelli tarafından daha detaylı bir model geliştirilmiş olmasına rağmen çok fazla yaygın olarak kullanılamamıştır (Cobelli *et al.* 1998). İnsülin-glikoz farmokokinetiğini/farmakodinamiğini tanımlamak amacıyla Sorensen *et al.* 1987 de geliştirilen 19 hal değişkenli model vücut organlarını çeşitli kompartman olarak tanımlamıştır. Bu model tip 1 diyabetiklerdeki gerçekçi hiperglisemik vakaları yakalayamadığı için çok fazla kullanılmamıştır (Finan *et al.* 2006). Modele ait şekilsel gösterim aşağıda verilmiştir:



Şekil. 2.5 Sorensen glikoz modelinin akış diyagramı (Farmer, 2007)

Hovorka tarafından geliştirilen model (Hovorka *et al.* 2002, 2004) tip 1 diyabet metabolizmasını etkin ve doğru bir şekilde sunmasından dolayı son yıllarda yapılan araştırmalarda çok önem kazanmıştır.

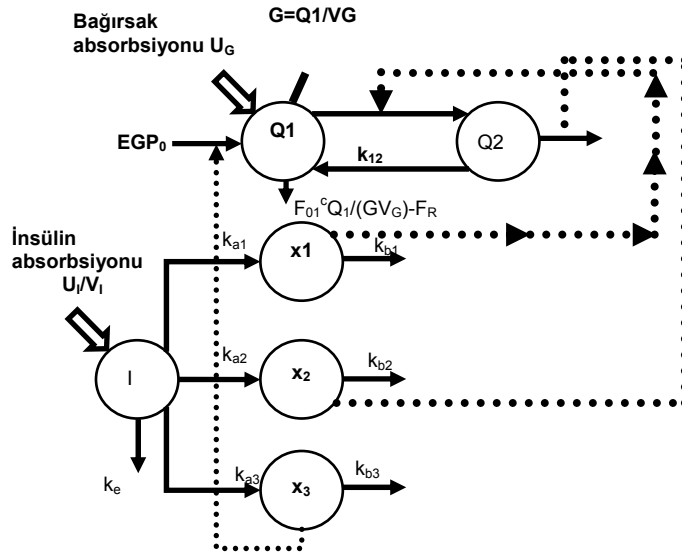
Model 8 hal değişkeninden oluşmakta ve plazma glikoz derişimini önemli ölçüde etkileyen bağırsaktan glikoz absorpsiyon terimini içermektedir. Model üç tane alt kopartman içermektedir. Bu kompartmanlar şöyle tanımlanmıştır:

- Glikoz alt sistemi
- İnsülin alt sistemi

- İnsülin etki alt sistemi

Modelin iki tane giriş değişkeni sekiz tane çıkış değişkeni vardır. Giriş değişkenleri insülin infüzyon hızı ve yemek alım miktarıdır. Çıkış değişkenleri ise plazma ve interstiyal kısımlardaki glikoz derişimleri, plazma insülin derişimi, modelde cilt altında hızlı ve yavaş kanalllar olarak tanımlanmış bölgelerde insülin absorpsiyon miktarları ve son olarak toplam üç hal değişkeni ile ifade edilen insülinin glikoz metabolizması üzerine etkisidir. Kan şekeri kontrolü çalışmalarında insülin infüzyon hızı ayar, yemek alım miktarı düzensizlik olarak tanımlanmakta kontrollü değişken plazma glikoz derişimi olarak seçilmektedir.

Glikoz alt sistemi kendi içerisinde plazma kısmı ve plazma harici kısım olmak üzere 2 kompartmandan oluşmaktadır. İnsülin alt sistemi için ise sadece plazma kısmı incelenmiş, insülin etki alt sisteminde ise insülinin glikoz dağılımı/taşınımı, glikoz kullanımı ve endojen glikoz üretimi üzerine etkisi incelenmiştir. Hovorka modeline ait gösterim şekil 2.6'da verilmiştir:



Şekil. 2.6 Hovorka modelinin farmakokinetik diyagramı (Hovorka *et al.* 2004)

Hovorka Modeline ait eşitlikler aşağıda verilmiştir: (Hovorka *et al.* 2004):

➤ Glikoz alt sistemine ait eşitlikler

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = - \left[ \frac{F_{01}^c}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G(t) + EGP_o [1 - x_3(t)] \quad (2.3.9)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \quad (2.3.10)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \quad (2.3.11)$$

$$F_{01}^c = \begin{cases} F_{01} & G \geq 4.5 \text{ mmol} / L \\ F_{01} G / 4.5 & \text{diger} \end{cases} \quad (2.3.12)$$

$$F_R = \begin{cases} 0.003(G - 9)V_G & G \geq 9 \text{ mmol} / L \\ 0 & \text{diger} \end{cases} \quad (2.3.13)$$

$$U_G(t) = \frac{D_G A_G t y e^{-t/t_{\max,G}}}{t^2 \max, G} \quad (2.3.14)$$

➤ İnsülin alt sistemine ait eşitlikler

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{\max,I}} \quad \frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{\max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{\max,I}} \quad (2.3.15)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_i(t)}{V_I} - k_e I(t) \quad (2.3.16)$$

➤ İnsülin etki alt sistemine ait eşitlikler

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{a1} x_1(t) + k_{b1} I(t) \quad (2.3.17)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t) \quad (2.3.18)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t) \quad (2.3.19)$$

Tip 1 diyabetiklerde fizyolojik koşullar göz önüne alındığında glikoz değerleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliği tespit edebilmek ve parametre sayısını azaltmak için modele ait nicelikler sabit ve parametre olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (Hovorka *et al.* 2004).

Chassin *et al.* 2004' e göre hovorka modeli çok fazla sayıda parametre içermekte ve bu parametrelerin hepsinin deneysel olarak özellikle de glikoz ve insülin ölçümlerinden tahmin edilmesi mümkün değildir. Bu amaçla modele ait nicelikler model sabitleri ve parametreleri olarak 2 şekilde gruplandırılmıştır. 1 .grup değişkenler sabittir ve deneysel verilerden elde edilememektedir. Model parametreleri deneysel verilerden tahmin edilebilmektedir. Model parametreleri Bayes parametre belirleme tekniği kullanılarak elde edilmiştir.

Bayes parametre belirleme tekniğinde maksimum insülin absorblandığı zamanı belirten ( $t_{\max,I}$ ) haricindeki diğer parametrelerin çok değişkenli normal dağılımı Hovorka *et al.* 2002 ye göre belirlenmiştir. Optimizasyonun sayısal olarak kararlılığı ve basitleştirme amacıyla çok değişkenli normal dağılım, tek değişkenli birim standart sapmalı beş değişkenin lineer kombinasyonu olarak tanımlanmıştır. Olasılık temelli elde edilen beş cebirsel eşitliğe ait katsayılar rastgele değişken dönüşüm teknikleri kullanılarak türetilmiştir. Kalan tek parametre olan  $t_{\max,I}$  süreli yayınlardan alınmış ve sayısal kararlılığı sağlamak için standardize edilmiştir. Hovorka modeline ait sabitler çizelge 2.3'de parametreler ise çizelge 2.4'de verilmiştir.

Çizelge 2.3 Hovorka modeline ait model sabitleri (Hovorka *et al.* 2004)

Sembol	Nicelik	Değer	Kaynak
$k_{12}$	Transfer hızı	0.066 (1/dk)	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$k_{a1}$	Deaktivasyon hızı	0.006 (1/dk)	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$k_{a2}$	Deaktivasyon Hızı	0.06 (1 dk)	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$k_{a3}$	Deaktivasyon hızı	0.03 (1/dk)	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$k_e$	İnsülinin plazmadan eliminasyonu	0.138 (1/dk)	Hovorka <i>et al.</i> 1993
$V_I$	İnsülin dağılım hacmi	0.12 (L/kg)	Hovorka <i>et al.</i> 1993
$V_G$	Glikoz dağılım hacmi	0.16 (L/kg)	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$A_G$	Karbonhidrat biyoyararlanımlılığı	0.8 (birimsiz)	Livesey <i>et al.</i> 1998
$t_{max,G}$	Maksimum karbonhidrat absorpsiyonunun gerçekleştiği an	40 (dk)	Livesey <i>et al.</i> 1998

Çizelge 2.4 Hovorka modeline ait model parametreleri (Hovorka *et al.* 2004)

Sembol	Nicelik	Değer <sup>a</sup>	Kaynak
$*S_{IT}^{f,b}$	Glikoz dağılım/taşınımı üzerindeki insülin etkisi	$51.2 \cdot 10^{-4} \text{ (dk}^{-1}/\text{mUL}^{-1})$	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$*S_{ID}^{f,b}$	Glikoz kullanımı üzerindeki insülin etkisi	$8.2 \cdot 10^{-4} \text{ (dk}^{-1}/\text{mUL}^{-1})$	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$S_{IE}^{f,b}$	EGP üzerine insülin etkisi	$520 \cdot 10^{-4} \text{ (L}^{-1}/\text{mU)}$	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$EGP_o$	Endejen glikoz üretimi	0.0161 (mmol/kgdk)	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$F_{01}$	İnsüline bağlı olmayan glikoz akışı	0.0097 (mmol/kgdk)	Hovorka <i>et al.</i> 2002
$t_{max,I}$	Subkütan olarak enjekte edilen kısa etkili insülin maksimum absorblandığı an	55 (dakika)	Rave <i>et al.</i> 1999

<sup>a</sup> Bayes parametre belirleme tekniği sonucunda bulunan ortalama değerler

<sup>b</sup> Alternatif eşitlikler  $*S_{IT}^f = k_{b1}/k_{a1}$ ,  $*S_{ID}^f = k_{b2}/k_{a2}$ ,  $*S_{IE}^f = k_{b3}/k_{a3}$

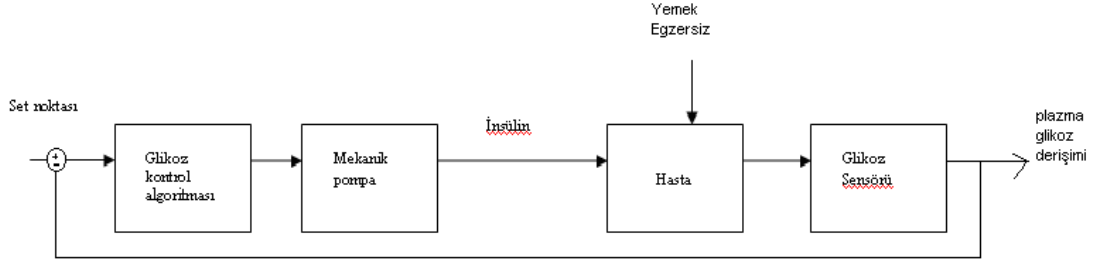
Yukarıda bahsedilen modeller ile ilgili olarak son yıllarda popüler olmaya başlayan bir yaklaşım olan klinik veri ile değerlendirme çalışmasına da bu tez kapsamında yer verilmiştir. Tip 1 diyabetikler için geliştirilmiş olan Hovorka ve Bergman modellerinin validasyonu üzerine yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerden alınan veriler kullanılmıştır. Temelde ağızdan ve damardan glikoz yükleme testine (OGTT, IVGTT) dayanan deneysel yaklaşıma ait geniş bilgi dördüncü bölüm ikinci kısımdaki materyal ve yöntem başlığı altında detaylı olarak açıklanmıştır.

#### **2.4 Tip 1 Diyabetiklerde Kan Şekeri Kontrolü ve Geliştirilen Teknikler**

Oldukça fazla yan etkiye sebebiyet veren diyabet hastalığının tedavisi henüz mümkün olmamakla beraber DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) tarafından sıkı glisemik takibin gün geçtikçe öneminin arttığı vurgulanmaktadır. Sıkı glisemik kontrol temelde sıkı insülin tedavisine dayanmaktadır. Otomatik kontrol tekniklerinin gelişmesi ve özellikle de biyomedikal uygulamalarda yaygınlaşması sonucu sıkı glisemik takip oldukça kolaylaşmıştır. Sürekli cilt altı insülin infüzyonu temelinde çalışan insülin pompaları ve interstisyel sıvıdaki glikoz derişimini her 5 dakikada ölçebilen sürekli glikoz izleme sistemleri (CGMS) hastaların klinik yoğunluğa sebep olmaksızın evde kontrollerini yapabilmelerini sağlamaktadır.

Temel olarak insüline bağlı diyabet hastalarında kan şekeri kontrol metotları üç başlık altında toplanmaktadır. Hastaların evde uygulamış oldukları yöntem olan glikoz derişimini ölçüp ona uygun insülini sağlamaları açık döngü kontrol yöntemi olarak tanımlanmıştır (Takahashi *et al.* 2008). Ancak bu durum kişiye bağlı olarak değişebilmesinden dolayı çok sağlıklı sonuçlar vermemektedir. Bu sebeple hastaların kullanmakta olduğu glikoz ölçerler ile insülin infüzyiciler arasında bir bilgisayar algoritmasının geliştirilmesi kaçınılmaz olmaktadır. Bu amaçla literatürde fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Kısmi kapalı döngü kontrol olarak tanımlanan yöntemde ise hasta klinik gözlem altında tutulmakta ve kan şekerini düzenleyecek insülin miktarına doktor karar vermektedir. Bu yöntemde doktorlar kendilerine yardımcı olabilecek model ya da algoritma temelli karar destek sistemlerinden faydalanmaktadırlar (Takahashi *et al.* 2008). Gerek klasik kontrol ediciler gerekse de gelişmiş kontrol stratejilerinin

biyomedikal alanda uygulamaları tip 1 diyabet için matematiksel modellerin gelişimi ile birlikte hızlanmıştır. Diyabette uygulanabilecek klasik bir geri beslemeli kontrol edicinin kapalı döngü blok diyagramı şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2.7 Kan şekeri kontrolü için geri beslemeli kontrol edici blok diyagramı

Yapay sinir ağı ve daha çok kimyasal süreçlerde kullanımı yaygın olan model temelli kontrol tekniklerinin biyomedikal alana uyarlanması ve bunun sonucunda gerçek sistem ile uyumlu sonuçlar elde edilmesi ile birlikte gerek klinik yoğunluğu azaltmak gerekse de doktora ve hastaya yardımcı olabilecek bir yazılımın geliştirilmesi mümkün olmaktadır. Sürekli insülin tedavisi alan tip 1 diyabetiklerde, tedavi ticari insülin pompaları ile birlikte hasta tarafından gerçekleştirilmektedir. Cilt altına yerleştirilen bu insülin pompaları ve sıkı aralıklarla kan şekeri derişimi glikoz sensörlerinin bir kontrol algoritması ile birleştirilmesi uzun yıllardır oldukça popüler bir çalışama alanı olan yapay pankreasın geliştirilmesini sağlamaya yöneliktir (Agar vd. 2005). Günümüzde yapay pankreas araştırma alanlarının artış göstermesi ile birlikte, gerçek zamanlı glikoz ölçümlerini temel alan, otomatik insülin salımlarını gerçekleştirecek sistemler tedavide diyabetikler için kolaylık sağlayacaktır. Marchetti *et al.* (2008) tip 1 diyabetiklerde gerçek zamanlı glikoz kontrolü için yeni bir teknik olan ileri-geri beslemeli kontrol stratejisi geliştirmiştir.

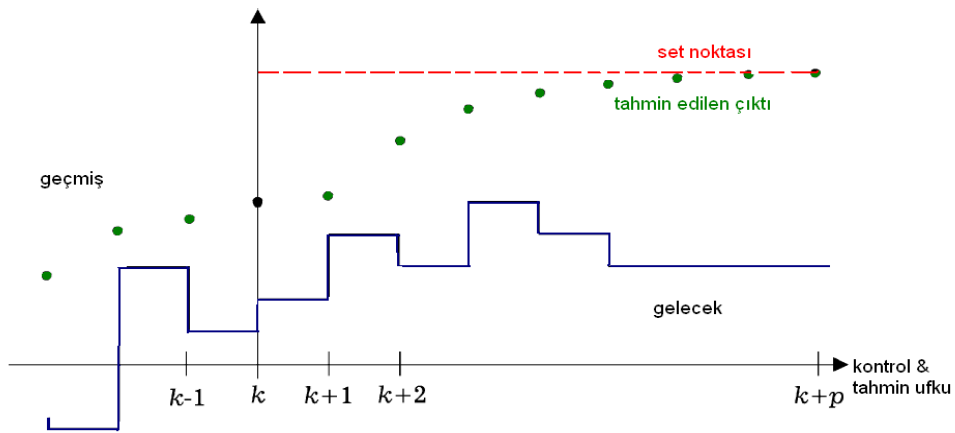
Biyolojik sistemlerin karmaşık olmasına bağlı olarak glikoz-insülin dinamiğini tanımlayacak modelin de doğrusal olmayan yapıda olması kaçınılmazdır. Bu modeller biyolojik sistemleri tanımlamalarından dolayı bir takım kısıtlamaları dikkate almaktadır. Bu kısıtlamaları dikkate almak adına gelişmiş kontrol stratejileri uygulamak klasik kontrol edici uygulamaktan bir adım öne geçilmesine neden olmuştur.

Schlotthauer *et al.* (2005) doğrusal modellerin biyolojik sistemlerdeki karmaşıklığı tanımlamada yetersiz kalmasından dolayı, modelleme amacıyla yapay sinir ağlarının ve doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol (NLMPC) gibi tekniklerin kullanılabileninden bahsetmiştir.

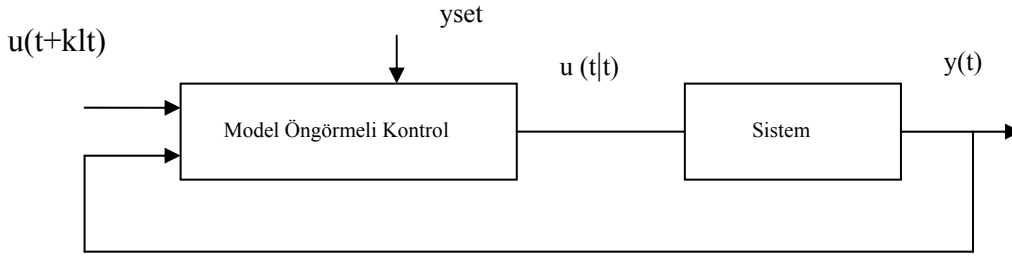
Gelişen teknolojiye bağlı olarak glikoz-insülin sistemini tanımlayacak elektronik devrelerin gelişmesinin oldukça popüler olduğu bu yıllarda gelişmiş kontrol teknikleri özellikle de model öngörmeli kontrol (MPC) *in vivo* sensörlerin gelişiminde büyük paya sahip olacaktır. Tez kapsamında kullanılan ve yaygın kullanım alanlarına sahip olan kontrol stratejileri ile ilgili geniş bilgi aşağıda verilmiştir.

#### 2.4.1 Model Öngörmeli Kontrol (MPC)

Model öngörmeli kontrol (MPC) kimyasal proses endüstrisinde yaygın olarak kullanılan gelişmiş bir kontrol tekniğidir. Özellikle otomatik devrelere ve mikroişlemcilerle uyarlanması bakımından yaygın kullanım alanına sahip olmaya başlamıştır. Diyabette tedavi için kaçınılmaz olabilecek nitelikte olan *in vivo* sensörlerin gelişiminde oldukça büyük paya sahiptir. MPC kontrol stratejisinin temel fikri ve blok diyagramı Şekil 2.8’de ve Şekil 2.9’da verilmektedir. Model öngörmeli kontrol, belirlenmiş proses modelini kullanarak tesisin gelecekteki yanıtını tahmin eder, istenen yanıt ile tahmin edilen yanıt arasındaki farklara göre düzenlenmiş bir amaç fonksiyonunu en aza indirgeyecek şekilde kontrol eylemlerini hesaplar.



Şekil 2.8 Model öngörmeli kontrol



Şekil 2.9 MPC blok diyagramı (Bleris *et al.* 2005)

Model öngörmeli kontrol, tahmin ufku (P) boyunca her zaman aralığında yapılan çıkış tahminlerini temel alan objektif fonksiyonun kontrol ufku boyunca M tane kontrol için ayar değişkenlerini seçer. Daha sonra her zaman aralığında (k) optimizasyon problemini çözerek minimizasyon yapar (Bequette 2003). Kontrol ufku boyunca amaç fonksiyonunun minimizasyonundan bulunan sonuçlardan sadece ilk kontrol eylemi sisteme uygulanır. Diğerleri bir sonraki optimizasyon için başlangıç değeri olarak kullanılır. Bu işlem sistem istenilen set noktasını yakalayana kadar devam eder.

Model öngörmeli kontrol için bir kaç farklı amaç fonksiyonu tanımlanabilir.. En yaygın olarak kullanılanı set noktası ve modelin öngördüğü çıktı arasındaki farkın karelerini tanımlayan *kuadratik* denklemdir. Bu denklem bazı durumlarda kontrol hareketlerini de içermektedir (Bleris *et al.* 2005). Tahmin ufkunun üç, kontrol ufkunun iki olarak tanımlandığı durumda *kuadratik* yapıda bir amaç fonksiyonu şu şekilde yazılabilir (Bequette 2003)

$$\psi = (r_{k+1} - \hat{y}_{k+1})^2 + (r_{k+2} - \hat{y}_{k+2})^2 + (r_{k+3} - \hat{y}_{k+3})^2 + w\Delta u_k^2 + w\Delta u_{k+1}^2 \quad (2.4.1)$$

burada  $\hat{y}$ : tahmin edilen model çıktısını, r: set noktasını,  $\Delta u$ : bir örnekleme zamanından diğerine ayar değişkenindeki değişimi, w: ayar değişkenindeki değişim için ağırlık faktörünü belirtir. k değerleri farklı örnekleme zamanlarını gösterir (Bequette, 2003). Tahmin ufku P, kontrol ufku M olarak tanımlanırsa amaç fonksiyonunun genelleştirilmiş formu (2.4.2) eşitliği halini alır.

$$\psi = \sum_{i=1}^P (r_{k+i} - \hat{y}_{k+i})^2 + \sum_{i=0}^{M-1} \Delta u_{k+i}^2 \quad (2.4.2)$$

Model öngörmeli kontrolde kullanılan bir diğer amaç fonksiyonu ise tahmin edilen değer ve model çıktısı arasındaki farka dayanan hata terimi ile kontrol eylemlerinin toplamalarının mutlak değerlerinin minimize edilmesidir. P tahmin ufku, M kontrol ufku için böyle bir amaç fonksiyonu denklem 2.4.3 gibi yazılabilir..

$$\phi = \sum_{i=1}^P |r_{k+i} - \hat{y}_{k+i}| + w \sum_{i=0}^{M-1} |\Delta u_{k+i}| \quad (2.4.3)$$

Model denklemleri kullanılarak amaç fonksiyonları büyük çoğunlukla minimize edilerek sonuca ulaşılır.

$$\min_{\Delta u_{k+1}, \dots, \Delta u_{k+M}} \phi \quad (2.4.4)$$

s.t. model denklikleri

Model öngörmeli kontrol edicilerde kullanılan genel optimizasyon problemi denklem 2.4.4 'te verilmiştir. Sonuç olarak model öngörmeli kontrol gelişmeye açık bir yöntem olması açısından pek çok farklı prosese uygulanabilmektedir. .

## 2.4.2 PID (Oransal-İntegral-Türevsel) Kontrol

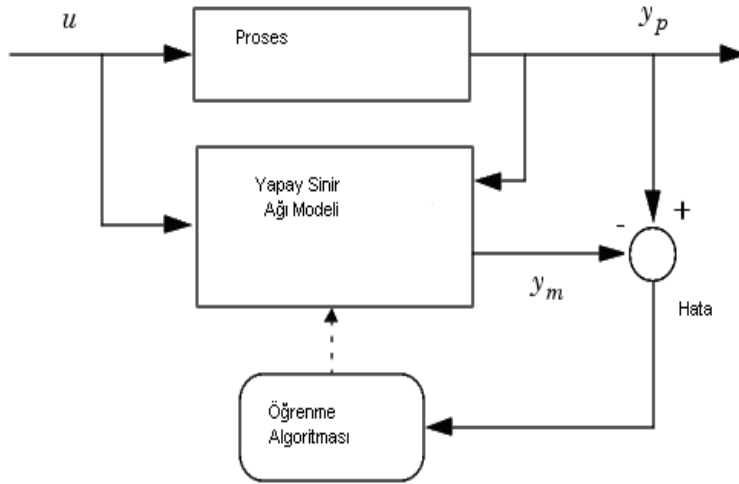
PID (*Proportional-Integral-Derivative Control*) kontrol edici endüstride yaygın olarak kullanılan klasik kontrol edicilerdendir. PID kontrol edici, ölçülen proses değişkeni ile belirlenen set noktası arasındaki hatayı düzeltmek için ayar değişkeni kullanır ve sistemi istenilen koşullarda tutar. PID kontrol edicide oransal kazanç (K), integral sabiti ( $\tau_I$ ) ve türev sabiti ( $\tau_D$ ) olmak üzere üç tane ayar parametresi vardır. PID kontrol edici ile genellikle başarılı sonuçlar elde edilmesine karşın endüstriyel proseslerin birçoğunun doğrusal olmamasından ve pek çok kısıtlaması olmasından dolayı bu tip basit kontrol edicilerin yetersiz olduğu görülmektedir. Bu eksikliği gidermek adına PID kontrol edicilerde de geliştirilmiş teknikler kullanılmaktadır.

### 2.4.3 Yapay Sinir Ağı Temelli Model Öngörmeli Kontrol (NNMPC)

Yapay sinir ağı temelli model öngörmeli kontrol tekniği (NNMPC) doğrusal olmayan sistemin gelecek performansını öngörmek için yapay sinir ağı (YSA, ANN) modeli kullanmaktadır. Kontrol edici belirlenen bir zaman ufku boyunca sistemin performansını optimize etmek için kontrol eylemleri hesaplar. Yapay sinir ağı temelli model öngörmeli kontrol edici tekniği iki alt adımdan oluşmaktadır. İlki sistem tanımlama ikincisi ise kontrol adıdır.

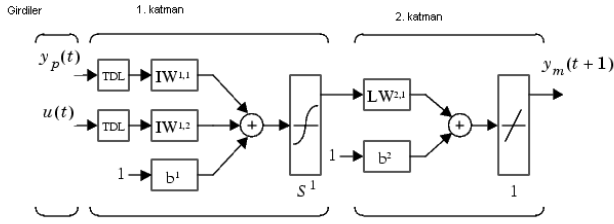
#### ➤ Sistem Tanımlama:

Model öngörmeli kontrolde ilk adım olan sistem tanımlama aşamasında prosesin dinamiğini tanımlamak amacıyla sinir ağı eğitilir.. Sistemin çıktısı ile yapay sinir ağı modelinin çıktısı arasındaki fark sinir ağının eğitim sinyali olarak kullanılır. Bu prosese ait şematik gösterim şekil 2.10'da verilmiştir:



Şekil 2.10 Sistem tanımlama

Yapay sinir ağı modeli sistemin gelecekteki çıktı değerini belirlemek için geçmişe ait girdi ve çıktı değerlerini kullanmaktadır. Yapay sinir ağı modeli şekil 2.11'de gösterilmektedir.



Şekil 2.11 Yapay Sinir Ağı Modeli

Sinir ağı yapısı kesikli formda hat dışında (*off-line*) olarak eğitilmektedir. Eğitim algoritması olarak kullanılabilir pek çok yöntem olmakla birlikte geri yayılım algoritması (*backpropagation algorithm*) en yaygın olarak kullanılmaktadır.

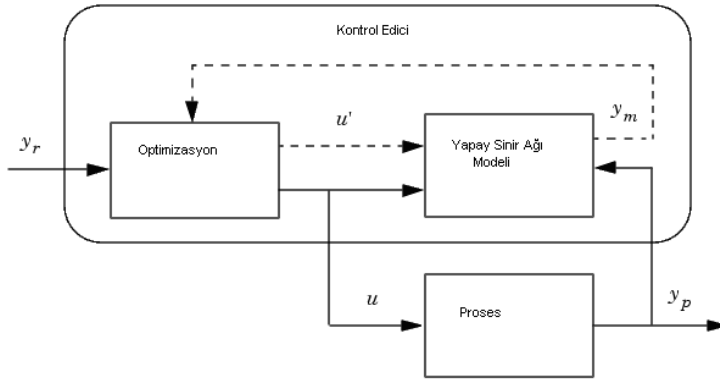
➤ Kontrol adımı:

Yapay sinir ağı modeli belirlenen bir zaman ufku boyunca sistemin yanıtını tahmin eder. Kontrol eylemini tanımlamak amacıyla kullanılan sayısal optimizasyon programı belirlenen zaman ufku boyunca amaç fonksiyonunun minimizasyonuna dayanır. Kullanılan amaç fonksiyonu 2.4.5 eşitliğinde verilmiştir.

$$J = \sum_{j=N_1}^{N_2} (y_r(k+j) - y_m(k+j))^2 + \rho \sum_{j=1}^{N_u} (u'(k+j-1) - u'(k+j-2))^2 \quad (2.4.5)$$

Bu denklemde  $y_r$  referans,  $y_m$  yapay sinir ağı modelinin öngördüğü değeridir.  $N_1, N_2$  ve  $N_u$ ,  $N_1$ ,  $N_2$  ve  $N_u$  set noktasından sapma hataları ve kontrol artışlarının hesaplandığı zaman ufuklarıdır.  $u'$ , deneme kontrol sinyali,  $\rho$ , performans indeksi üzerine kontrol adımlarının kareleri toplamının katkısını belirler.

Model öngörmeli kontrol ediciye ait blok diyagramı şekil 2.12 de verilmiştir. Şekilden de anlaşılacağı gibi kontrol edici bir yapay sinir ağı modeli ve optimizasyon bloğundan oluşmaktadır. Optimizasyon adımında amaç fonksiyonunun ( $J$ ) minimum değerini verecek olan  $u'$  hesaplanır ve optimum  $u$  değeri prosese verilir.



Şekil 2.12 Yapay Sinir Ağı Temelli MPC blok diyagramı

#### 2.4.4 NARMA-L2 (FLC) Kontrol

Bu bölümde yapay sinir ağı temelli kontrol edicilerden ikincisi olan ve iki farklı isimde tanımlanan kontrol stratejisi açıklanmıştır. NARMA-L2 (*Nonlinear Autoregressive-Moving Average*) olarak bilinen bu kontrol stratejisinin proses modeli kendine özgü yapıdadır. Kontrol stratejisinin temel fikri doğrusal olmayan sistemi doğrusal forma dönüştürmektir. Bu nedenle doğrusal olmayan modele ait nonlineerlik ihmal edilmektedir.

Model öngörmeli kontrol tekniğinde (MPC) olduğu gibi NARMA-L2 (*Nonlinear Autoregressive-Moving Average*) kontrol tekniğinde de kontrol edilecek sistemin tanımlanması ilk adım olarak görülmektedir. Sistemin dinamiğini tayin etmek amacıyla yapay sinir ağı (YSA, ANN) eğitilmektedir. Geri beslemeli lineerleştirilmiş kontrol (FLC) stratejisi olarak bilinen bu teknikte nasıl model kullanılacağına karar vermek de önemli bir süreçtir. Genellikle standart olarak kesikli zamanlı doğrusal olmayan sistemi sunmak üzere NARMA (*nonlinear autoregressive-moving average*) modeli kullanılır. NARMA modeline ait geliştirilmiş denklem eşitlik (2.4.6)'de verilmiştir.

$$y(k+d) = N[y(k), y(k-1), \dots, y(k-n+1), u(k), u(k-1), \dots, u(k-n+1)] \quad (2.4.6)$$

Burada  $u(k)$  sistem girdisi,  $y(k)$  ise sistem çıktısıdır. Tanımlama adımında doğrusal olmayan fonksiyon olan  $N$ 'e yaklaştırmak için yapay sinir ağı eğitilir. Bu tanımlama adımı yapay sinir ağı öngörülü kontrol edici için gerçekleştirilmektedir.

Sistemin çıktısı istenilen referans değere yaklaştırılması amacıyla aşağıda verilen formda doğrusal olmayan kontrol edicinin geliştirilmesi gerekmektedir:

$$u(k) = G[y(k), y(k-1), \dots, y(k-n+1), y_r(k+d), u(k-1), \dots, u(k-m+1)] \quad (2.4.7)$$

Bu kontrol tekniğinde ortaya çıkabilecek bir problem ortalama hata karelerini minimize etmek için elde edilecek g fonksiyonunun yaratılması amacıyla yapılan eğitim işlemi kullanılan geri yayılım algoritmasının (*backpropogation algorithm*) oldukça yavaş olmasıdır. Bu nedenle alternatif olarak NARMA-L2 temeline yaklaştırılmış model kullanımı önerilmiştir. Modele ait eşitlik aşağıda verilmiştir:

$$\hat{y}(k+d) = f[y(k), y(k-1), \dots, y(k-n+1), u(k-1), \dots, u(k-m+1)] + g[y(k), y(k-1), \dots, y(k-n+1), u(k-1), \dots, u(k-m+1)] \cdot u(k) \quad (2.4.8)$$

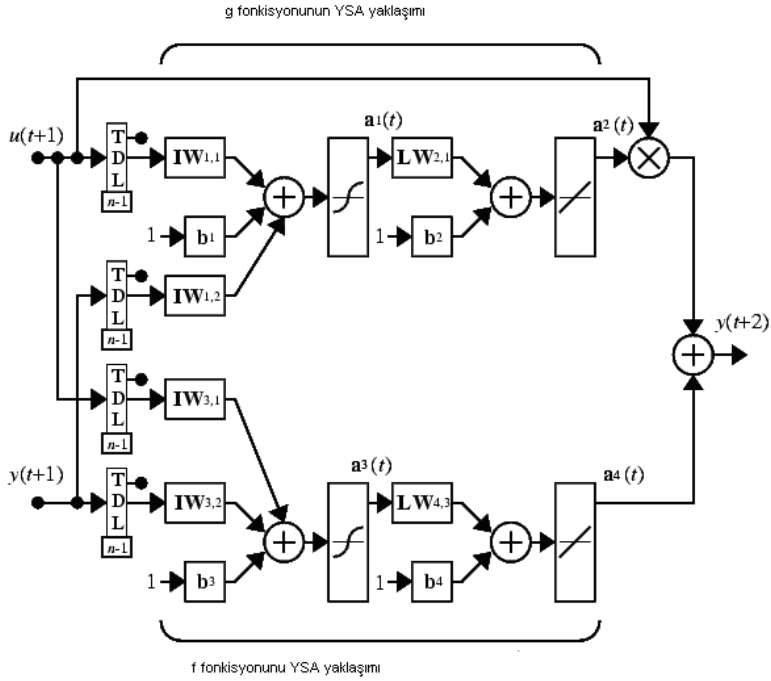
Bu model kontrol edicinin kendine özgü kullandığı modeldir ve doğrusal olmayan prosesi dikkate almaz.. Bu eşitliğin avantajı, kontrol edicinin set noktası ve modelin çıktısını eşit olarak ortaya koyabilecek kontrol eylemini hesaplayabilmesidir. Sonuçta kontrol edici şu hali almaktadır:

$$u(k) = \frac{y_r(k+d) - f[y(k), y(k-1), \dots, y(k-n+1), u(k-1), \dots, u(k-n+1)]}{g[y(k), y(k-1), \dots, y(k-n+1), u(k-1), \dots, u(k-n+1)]} \quad (2.4.9)$$

(2.4.9) eşitliği doğrudan kullanılırsa kontrol değişkeni u(k) aynı zamandaki kontrollü değişken temel alınarak tanımlanır Bu yüzden 2.4.9 denklemini aşağıdaki denklem 2.4.10 kullanılabilir. Ancak bu denklem sistem gecikmesi olarak tanımlanan d nin 2 den büyük olduğu durumlarda kullanılmaktadır.

$$y(k+d) = f[y(k), y(k-1), \dots, y(k-n+1), u(k), u(k-1), \dots, u(k-n+1)] + g[y(k), \dots, y(k-n+1), u(k), \dots, u(k-n+1)] \cdot u(k+1) \quad (2.4.10)$$

NARMA-L2 kontrol edicisinin kullandığı yapay sinir ağı modeli şekil 2.13'de gösterilmektedir.



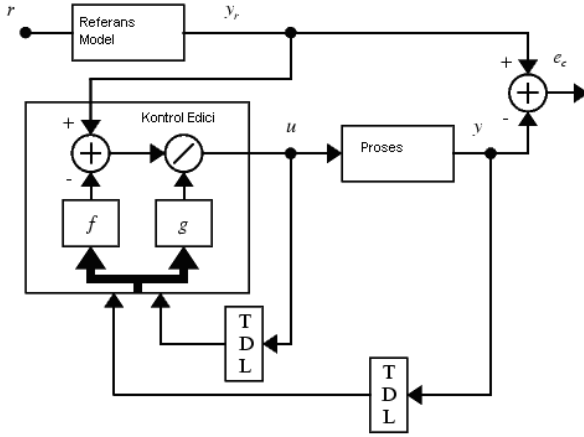
Şekil 2.13 NARMA-L2 nin yapay sinir ağı yapısı

NARMA-L2 modeli kullanılarak elde edilen kontrol edici

$$u(k+1) = \frac{y_r(k+d) - f[y(k), \dots, y(k-n+1), u(k), \dots, u(k-n+1)]}{g[y(k), \dots, y(k-n+1), u(k), \dots, u(k-n+1)]}$$

2.4.11

eşitliği kullanılarak tanımlanabilir. Bu eşitlikte  $d \geq 2$  durumunda geçerlidir. Şekil 2.14'de NARMA-L2'ye ait blok diyagram gösterilmektedir:



Şekil 2.14 NARMA-L2 ye ait blok diyagramı

#### 2.4.5 Doğrusal Olmayan Model Öngörmeli Kontrol (NLMPC)

Doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol tekniği (NLMPC) optimizasyon temelli bir kontrol stratejisi olmakla birlikte kısıtlamalara sahip olan pek çok proses için oldukça uygundur. Kontrol eylemleri kontrollü değişkenin gelecek değerlerini tahmin etmek amacıyla amaç fonksiyonunun minimizasyonunu yapacak şekilde hesaplanır. Tahminler beklenildiği gibi doğrusal olmayan modelden elde edilir. Dolayısıyla bu terminolojide doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol (NLMPC) olarak tanımlanır. Optimizasyon problemi doğrusal olmayan model eşitlikleri üzerindeki kısıtlamalara göre çözülür. Bu formülasyon aslında açık döngü optimal kontrolü tanımlar. Geri besleme ise şimdiki adımda hesaplanan ayar değişkeninin sisteme uygulanması ve ardından tahmin ufku üzerinde bir sonraki adımda problemin yeni proses ölçümleri ile çözümünü içerir

Doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol tekniğinde (NLMPC) ayar değişkeni olan girdi diziliminin hesaplanması için doğrusal olmayan programlama probleminin hat üstünde (*on-line*) çözümü gerekir.

NLMPC de kullanılacak doğrusal olmayan proses modeli kesikli zaman alanında aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (Henson *et al.* 1998).

$$x(k+1) = F[x(k), u(k)] \quad (2.4.11)$$

$$y(k) = h[x(k)] \quad (2.4.12)$$

Burada  $x$  hal değişkenlerini tanımlayan  $n$  boyutlu vektör,  $u$  ayar değişkenlerini tanımlayan  $m$  boyutlu vektör ve  $Y$  kontrollü değişkenleri tanımlayan  $p$  boyutlu vektördür. Bu model sürekli zaman formundan kesikli zaman formuna dönüştürülür. Bu amaçla Taylor temelli lineerleştirme tekniği gibi pek çok kesikli forma getirme tekniği kullanılabilir. Doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol tekniğinde (NLMPC) genelleştirilmiş optimizasyon problemi şöyle tanımlanır:

$$\begin{aligned} \min_{u(k|k), u(k+1|k), \dots, u(k+M-1|k)} \quad & J = \varphi[y(k+P|k)] \\ & + \sum_{j=0}^{P-1} L(y(k+j|k), u(k+j|k), \Delta u(k+j|k)) \end{aligned} \quad (2.4.13)$$

Burada  $u(k+j|k)$  girdi değişkeni iken,  $u(k+j)$   $k$  zamanından elde edilen bilgiye göre hesaplanmaktadır.  $Y(k+j|k)$  çıkış değişkeni ve  $y(k+j)$  tıpkı giriş değişkeninde olduğu gibi  $k$  zamanındaki bilgiye göre hesaplanan değerdir.

Doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol fomülasyonunun hesaplanmasında kullanılan ve doğrusal olmayan programlama tekniği olarak bilinen en yaygın yöntem *Sequential / Successive Quadratic Programming* (SQP) dir. Bu teknikle ilgili geniş bilgi 2.4.5’de verilmiştir .

## 2.4.6 SQP Kontrol

*Sequential / Successive Quadratic Programming* (SQP) metodu doğrusal olmayan programlama (NLP) yöntemleri arasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Her bir iterasyondaki yaklaşıma göre, *Quasi-Newton* güncelleme prosedürü kullanılarak Lagrangian fonksiyonunun ikinci türevi (*Hessian*) hesaplanır ve daha sonra bu değer QP (*Quadratic Programming*) alt probleminde tanımlanır. Bulunan çözüm, ‘*Line search*’ prosedürüne göre tarama yönünün belirlenmesinde kullanılır.

Lagrangian fonksiyonu;

$$L(x, \lambda) = f(x) + \sum_{i=1}^m \lambda_i \times g_i(x) \quad (2.4.14)$$

QP Alt Problemi;

$$\text{minimize}_{d \in \mathbb{R}^n} \frac{1}{2} d^T H_k d + \nabla f(x_k)^T d \quad (2.4.15)$$

$$\nabla g_i(x_k)^T d + g_i(x_k) = 0 \quad i = 1, \dots, m_e$$

$$\nabla g_i(x_k)^T d + g_i(x_k) \leq 0 \quad i = m_e + 1, \dots, m$$

Bu alt problemler herhangi bir QP algoritması kullanılarak çözülebilir. Çözüm yeni iterasyon için tanımlanır. Elde edilen sonuç aşağıda verilen form kullanılarak yeni iterasyonda kullanılır.

$$x_{k+1} = x_k + \alpha_k d_k \quad (2.4.16)$$

Adım büyüklüğü parametresi  $\alpha_k$  'line search' prosedürüne göre bulunur ve amaç fonksiyonunda önemli bir azalma sağlanır.  $H_k$ , Lagrangian fonksiyonunun *Hessian*'i olup, pozitif tanımlı bir matristir.  $H_k$ 'nin güncellenmesi için en çok tercih edilen yöntem 'Broyden, Fletcher, Goldfarb and Shanno' (BFGS) yöntemidir. BFGS ile desteklenmiş SQP algoritması hızlıdır.

Doğrusal olmayan sınırlamalı problemler, sınırlamasız problemlere göre SQP algoritmasında daha az iterasyon sayısı ile kullanılır. Bunun bir nedeni optimizasyon uygulanacak olan alt ve üst limitlerin belli olması ve optimizasyonun bu aralıkta gerçekleşmesidir.

SQP algoritmasının uygulanışı genel olarak 3 ana kısımdan oluşur. Bunlar;

➤ Lagrangian fonksiyonunun Hessian matrisinin güncellenmesi:

Her bir iterasyonda, Lagrangian fonksiyonu için *Hessian* pozitif tanımlı olarak *Quasi-Newton* yaklaşımına göre ‘*Broyden, Fletcher, Goldfarb and Shanno*’ BFGS yöntemi kullanılarak hesaplanır. Burada  $\lambda_i (i = 1, \dots, m)$  Lagrange çarpanıdır.

$$H_{k+1} = H_k + \frac{q_k q_k^T}{q_k^T s_k} - \frac{H_k^T H_k}{s_k^T H_k s_k} \quad (2.4.17)$$

Burada

$$s_k = x_{k+1} - x_k \quad (2.4.18)$$

$$q_k = \nabla f(x_{k+1}) + \sum_{i=1}^m \lambda_i \nabla g_i(x_{k+1}) - \{\nabla f(x_k) + \sum_{i=1}^m \lambda_i \nabla g_i(x_k)\}$$

Hessian’ın her güncelleştirilmesinde  $q_k^T s_k$  pozitif tanımlı olması sağlanır. Eğer  $q_k^T s_k$  pozitif değilse  $q_k$  eleman elemana modifiye edilerek  $q_k^T s_k > 0$  sağlanır. Eğer hala  $q_k^T s_k$  pozitif değilse  $q_k$  sabit bir skalar çarpanlı  $v$  vektörü ile modifiye edilir.

$$q_k = q_k + wv \quad (2.4.19)$$

Burada

$$v_i = \nabla g_i(x_{k+1}) \cdot g_i(x_{k+1}) - \nabla g_i(x_k) \cdot g_i(x_k) \quad (2.4.20)$$

eğer  $(q_k)_i \cdot w < 0$  ve  $(q_k)_i \cdot (s_k)_i < 0$  ( $i = 0, \dots, m$ ) ise

ve  $v_i = 0$  değilse  $q_k^T s_k$  pozitif olana kadar  $w$  sistematik bir şekilde artırılır.

➤ QP probleminin çözülmesi:

SQP metodunun her iterasyonunda verilen QP problemi çözülür.

Burada  $A_i$   $m \times n$ ’lik bir  $A$  matrisinin  $i$ . satırı olarak tanımlanırsa;

$$\min_{d \in \mathbb{R}^n} q(d) = \frac{1}{2} d^T H d + c^T d \quad (2.4.21)$$

$$A_l d = b_l \quad l = 1, \dots, m_e$$

$$A_l d \leq b_l \quad l = m_e + 1, \dots, m$$

Gill *et al.* (1981) tarafından önerilen yöntemle benzer olan bu metod ‘*projection*’ yöntemi olarak da bilinir. Bu yöntemde çözüm noktasında aktif kısıtlamaların (sınır kısıtlamaları gibi) bulunması için gerekli olan bir aktif set  $A_k$  tanımlanır. Neredeyse bütün QP algoritmaları aktif ayarlama yöntemi kullanır.

➤ “Line search” ve amaç fonksiyonunun hesaplanması:

QP alt probleminin çözümünde bir  $d_k$  vektörü oluşturulur ve bu vektör yeni iterasyon için kullanılır.

$$x_{k+1} = x_k + \alpha d_k \quad (2.4.22)$$

Amaç fonksiyonunda yeterli azalmanın sağlanması için, adım uzunluğu parametresi olan  $\alpha_k$  hesaplanır. Amaç fonksiyonu Han ve Powell tarafından aşağıda verildiği gibi tanımlanmıştır.

$$\varphi(x) = f(x) + \sum_{i=1}^{m_e} r_i \cdot g_i(x) + \sum_{i=m_e+1}^m r_i \cdot \max\{0, g_i(x)\} \quad (2.4.23)$$

Penalty parametresi Powell tarafından aşağıdaki şekilde önerilmiştir.

$$r_i = (r_{k+1})_i = \max_i \left\{ \lambda_i, \frac{1}{2} ((r_k)_i + \lambda_i) \right\}, \quad i = 1, \dots, m \quad (2.4.24)$$

Bu bize QP çözümünde aktif olmayan sınırlamaların pozitif etkilerini sağlar. Bu uygulamada penaltı parametresi olan  $r_i$ , başlangıçta verildiği şekliyle set edilir.

$$r_i = \frac{\|\nabla f(x)\|}{\|\nabla g_i(x)\|} \quad (2.4.25)$$

(Optimization Toolbox User's Guide 2004, Atasoy 2007, Akyürek 2009)

### 3. KAYNAK ARAŞTIRMASI

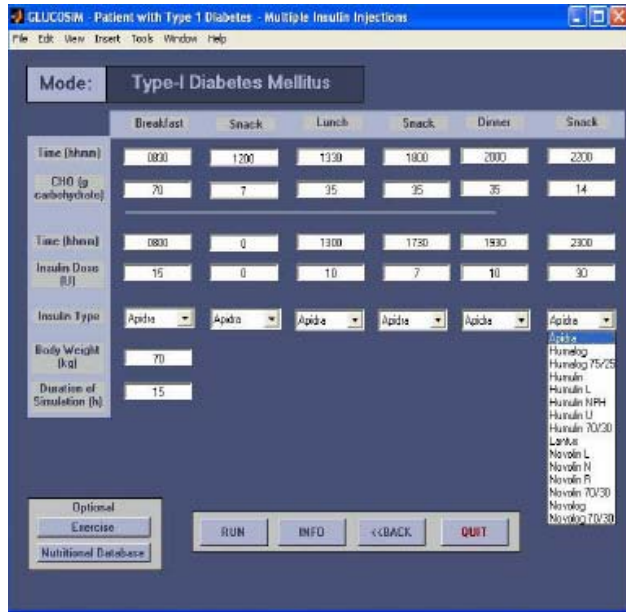
İnsüline bağlı tip 1 diyabetiklerde (IDDM, *insülin dependent diabetes mellitus*) kan şekeri kontrolünün sağlanması amacıyla uygulanan yoğun insülin tedavisi, sağlıklı bireyleri taklit etmek amacıyla geliştirilen gerek deneye dayalı gerekse de fizyolojik modellerin biyomedikal uygulamalarda kullanılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Süreli yayınlarda bu yönde pek çok model yer almaktadır.

3.1 kısmında bu modeller ile ilgili olarak incelenen süreli yayınlar özetlenmiştir. 3.2 kısmında ise kan şekeri kontrolü için geliştirilmiş algoritmalar ile ilgili kaynak araştırması yer almaktadır.

#### 3.1 Glikoz-İnsülin Kinetiği Modelleme Çalışmaları

Tip 1 diyabetiklerde glikoz-insülin metabolizmasını taklit etmek amacıyla geliştirilen modeller kapsamında yapay sinir ağı temelli (YSA, ANN, *Artificial Neural Network*) modelleme yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Yüceer vd. (2008)'de tip-1 diyabet hastaları için Yapay Sinir Ağı (YSA) tekniği ile klinik hasta verileri kullanılarak iki yeni model geliştirmiştir. YSA modellerinden birincisi temel girdi değişkenleri olarak insülin dozajı ve geçmiş şeker seviyelerini kullanarak bir sonraki kan şekeri seviyesini öngörmektedir. Hastanın sonraki istenen glikoz seviyesini girdi olarak kullanan ikinci model gerekli insülin dozajını saptayacak şekilde tasarlanmıştır. İnsülin pompası kullanan diyabet hastaları için uygun insülin dozajını belirleyen, özel tasarlanmış bir grafiksel kullanıcı arayüzüne sahip bir yazılım (GLUSIM) ortaya çıkarılmıştır. GLUSIM' e bu tez kapsamındaki benzetimde kullanılan sanal deneğin özellikleri girilmiştir. GLUSIM kullanıcılara hastanın boyunu, kilosunu kan şekeri değeri ve ölçüm saati ile birlikte verilen insülin miktarını girme olanağı sağlamaktadır. Ayrıca ara yüzde 18 adet insülin seçeneği sunulmaktadır. 75 kg ağırlığında 180 cm boyunda bir sanal deneğin sabah saatlerinde kan şekerinin 91 mg/dl olarak ölçüldüğü varsayılmış, ardından 40 g karbonhidrat desteği sağlanmış 1 U/h kısa etkili Actrapid insülini varlığında kan şekerinin yaklaşık beş buçuk saat sonunda 127 mg/dl'ye ulaştığı gözlenmiştir. Bu sonuç bu tez kapsamında lispro kısa etkili insülininin kullanılarak elde

edildiği kontrol edici sonuçları ile yakındır. GLUCOSIM penceresinde bireye ait yukarıdaki veriler kullanılarak NPH, Humalog 25/75 gibi uzun etkili insülinler varlığında benzetim gerçekleştiğinde kan şekeri değerinin daha düşük değerlere gittiği gözlenmiştir. Bu sonuç uzun ve kısa etkili insülinlerin kan şekeri düzenlemesindeki etkinliğini doğrulamaktadır. Buna benzer diğer bir çalışma Agar vd. (2005)'de ortaya atılmıştır. Agar vd. (2005)'de tip 1 diyabetikler ve sağlıklı bireyler için kan şekeri ve insülin dinamiği benzetimini yapan eğitim amaçlı bir ara yüz programı geliştirmişlerdir (GLUCOSIM). Bu çalışma biyomedikal ve kimya mühendisliği öğrencilerinin, dışardan gelebilecek yemek tüketimi ve insülin infüzyonu gibi etkilerin varlığında kan şekerinin dinamik değişimini anlayabilmeleri amacıyla yapılmıştır. Aşağıda verilen ara yüz programına girdi olarak yemeğin karbonhidrat içeriği, yemek ve insülin enjeksiyon zamanı, insülin tipi ve dozu, vücut ağırlığı, egzersiz zamanı ve benzetim süresi tanımlanırken benzetimin çıktısı kandaki glikoz ve insülinin zamanla değişimi, karaciğerin glikoz üretim hızı ve toplam glikoz alım miktarıdır.



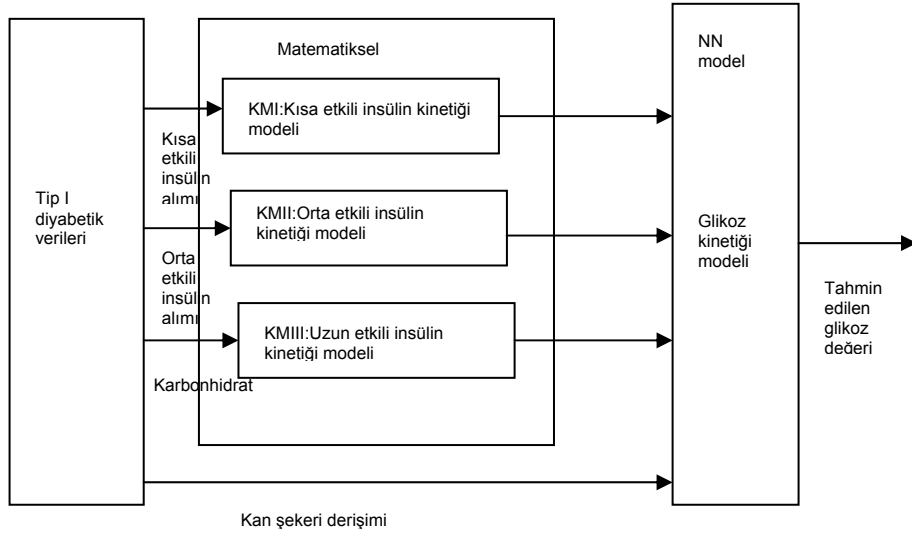
Şekil 3.1 GLUCOSIM benzetim penceresi (Agar vd 2005)

Çalışma kapsamında başlangıçta Puckett *et al.* (1992) tarafından geliştirilen model kullanılmıştır.,. Daha sonra Sorensen *et al.* (1985) yılında geliştirilmiş model kullanılarak glikoz ve insülin derişimleri her bir kompartman (organ) üzerinde kütle denklığı kurularak tanımlanmıştır. GLUCOSIM hem sağlıklı hem de hasta bireyler için

kullanılabilir bir simülör olarak belirtilmiştir. Modelin sağlıklı bireyleri için modifikasyonunu sağlamak amacıyla Nomura *et al.* (1984) ve Carson *et al.* (1976) tarafından geliştirilen iki adet pankreatiksalım modelleri ile birleştirilme söz konusudur. Yemek etkisinin incelenmesi için besin değerleri ile ilgili bir veri tabanı hazırlanmıştır. Hastaların kendi kendine insülin tedavi imkanını sağlayan GLUCOSIM aynı zamanda geri beslemeli kontrol algoritmaları yardımıyla insülin infüzyon hızını da otomatik olarak vermektedir. Denenmiş olan kontrol algoritmaları oransal-integral-türevsel (PID *propoportional-integral-derivative*), içi model kontrol (IMC, *internal model control*) ve model öngörmeli kontroldür (MPC, *model predictive control*). Denemeler sonucunda en uygun sonuç MPC varlığında elde edilmiştir. Yapay sinir ağı modeli ile birlikte kompartman yapıda geliştirilen modellerin birleştirilerek kullanıldığı hibrid modeller de kan şekeri kontrolünde oldukça önem kazanmıştır. Zarkogianni *et al.* (2007)'de sürekli cilt altı insülin infüzyon (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) tedavisi gören tip 1 diyabetikler için insülin infüzyonunu sağlayan bir danışma sistemi (IIAS, *Insulin Infusion Advisory System*) geliştirmiştir.. Bu sistem, hibrid model kullanan doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol edici temeline (NLMPC) dayanmaktadır. Hibrid model, yemek alımı sonrasında kan şekerinin absorpsiyonunu inceleyen kompartman model ve glikoz-insülin sisteminin benzetimini yapmak amacıyla oluşturulmuş yapay sinir ağı modelinden oluşmaktadır. Yapay sinir ağı, gerçek zamanlı yinelemeli öğrenme algoritması olan RTRL (*Real time recurrent neural network*) ile eğitilmiş yinelemeli ağ (RNN, *Recurrent neural network*) yapısında bir modeldir. Modelin çıktısı doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol ediciye girdi olacak şekilde glikoz değişimini öngörmektedir. Bu değişken ile birlikte doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol edici tekniği kullanılarak insülin infüzyon hızı belirlenmiştir. Bu çalışma kapsamında yapay sinir ağının eğitilmesi için kullanılan veriler matematiksel modelden benzetim sonucu elde edilmiştir. Elde edilen kontrol edici çeşitli düzensizlik etkileri varlığında test edilmiş ve oldukça iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

Yapay sinir ağı ile ilgili diğer bir çalışma olahn Mougiakau *et al.* (2006)'da tip 1 diyabetik olan çocuklardaki glikoz-insülin metabolizmasının benzetimini yapan iki tane model sunmuştur. Bu modeller kompartmantal modelin ve yapay sinir ağı modellerinin

birleşmesini temel almaktadır. Tip 1 diyabetik çocuklardan alınan veriler modellere girdi olarak tanımlanmak amacıyla depolanmaktadır. Alınan veriler zamanla değişen insülin ve yemek miktarları ve sürekli glikoz izleme sisteminden alınan glikoz verileridir. İnsülinin plazma insülin derişimi üzerindeki etkisi ve alınan yemek miktarının bağırsaktan absorblanan ardından kana geçen glikoz derişimi üzerindeki etkisi kompartman model yardımıyla verilmiştir. Yapay sinir ağına girdi olarak beslenen glikoz ölçümleri kısa dönemli glikoz derişimi öngörülmesini sağlamaktadır. Bu çalışma kapsamında karşılaştırmalı olarak iki yapay sinir ağı mimarisi denenmiştir. Bunların biri ileri beslemeli (FFNN, *Feed-forward neural network*) ağ yapısında geri yayılım algoritması (*backpropagation algorithm*) ile eğitilmiş iken diğeri gerçek zamanlı yinelemeli öğrenme algoritması (RTRL, *Real time recurrent neural network*) ile eğitilmiş olan yinelemeli (RNN, *Recurrent neural network*) sinir ağı yapısıdır. Sonuçta RNN kullanımı ile daha başarılı öngörü yeteneğine sahip model elde edilmiştir. Mougiakau *et al.* (2005) 'de ise kompartman model ve yapay sinir ağı modelinin kombinasyonundan oluşan bir glikoz-insülin sistemi modeli önermiştir. Model ile tip 1 diyabetikleri için kan şekeri kontrolünü regüle etmek amaçlanmış ve tehlikeli durumlar elimine edilmeye çalışılmıştır. Tip 1 diyabetik hastalardan alınan veriler hibrid sisteme girdi olarak tanımlanmak amacıyla depolanmıştır. Elde edilen veri demeti kan şekeri, insülin ve karbonhidrat miktarını tanımlamaktadır. Kompartman model kendi içerisinde üç alt kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısım kısa etkili insülin kinetiğinin kan şekeri derişim üzerine etkisini tanımlamakta, ikinci kısım orta etkili insülin kinetiğini tanımlamakta ve son kısım bağırsaktan glikoz absorpsiyonunu tanımlamaktadır. Tip 1 diyabetiklerden alınan insülin verileri ve karbonhidrat verileri bu modele beslenirken bu modelin çıktısı ve kan şekeri değerleri yapay sinir ağı modeline beslenmektedir. Geri beslemeli yapay sinir ağından çıkan akım ile bir sonraki zamandaki kan şekeri değeri tahmin edilmektedir. Sinir ağı yapısı gerçek zamanlı geri beslemeli öğrenme algoritması ile eğitilmiştir. Önerilen model kan şekeri öngörme konusunda oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Bu çalışma kapsamında kullanılan hibrid modelin şekli aşağıda verilmektedir:



Şekil 3.2 Önerilen hibrid sistemin şekilsel gösterimi (Mougiakakaou *et al.* 2005)

Glikoz-insülin kinetiğini tanımlamada YSA kadar, temelde kütle ve enerji denklğine dayanan kompartman modellerin gelişimi de söz konusu olmuştur. Böylece farklı türlerde matematiksel modeller gelişmiştir. Makroglau *et al.* (2005) glikoz-insülin sistemini düzenlemek amacıyla geliştirilen matematiksel modelleri ve çeşitli yazılımları incelemiştir. Sunulan modeller adi diferansiyel, kısmi diferansiyel, gecikmeli diferansiyel ve integro-diferansiyel eşitliklerdir. Çalışma kapsamında kontrol problemi olarak düşünülen glikoz-insülin kinetiği için en uygun tanımlamanın adi diferansiyel denklem kullanılarak yapılması gerektiğine yer verilmiştir. Bu nedenle adi diferansiyel denklemler arasında ilk incelenen model Bergman'ın minimal modeli olmuştur. Ayrıca 1961 yılında geliştirilen Bolie modeli de adi diferansiyel denklem formları arasında yer almıştır.

Birçok modelin ve yazılımın incelendiği bu çalışma kapsamında glikoz-insülin dinamiği ile ilgili geliştirilen ticari yazılım adları da verilmiştir. Bu yazılımlar arasında en popüler lanları AIDA, DIAS, GLUCOSIM olarak tanımlanmıştır. Bu yazılımların hepsi tip 1 diyabetikler için geliştirilmiş ve eğitim amaçlı olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda popüler olarak tanımlanan Hovorka modeli Hovorka *et al.* 2002 ve Hovorka *et al.* (2004)'de sunulmuştur. Hovorka *et al.* (2004) kan şekeri kontrolü

amacıyla yapılmış bir çalışmadır. Hovorka *et al.* (2002)'de damardan glikoz yükleme testi (IVGTT, Intravenous *glucose tolerance test*) esnasında glikoz dağılımı/taşınımı, kullanımı ve endojen glikoz üretimi mekanizmasını incelemiştir. İnsülinin glikoz dağılımı/taşınımı, kullanımı ve endojen glikoz üretimi üzerine ayrı ayrı tanımlanan etki mekanizmaları *dual tracer* metodu ile belirlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla 6 sağlıklı birey üzerinde 4 h lik IVGTT testi yapılarak işaretlenmiş glikoz (D-[6,6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>], 3.-O-metil-D-glikoz) ve doğal glikoz (dekstroz çözeltisi) verilmiştir. Deneylere kabul edilen kişilerin yaşı 33±3, beden kitle indeksi 22.7±6 kg/m<sup>2</sup> olarak belirtilmiştir. 4 saatlik IVGTT testinin iki saatinde glikoz kinetiği, bazal koşullar altında ve açlık durumunda hiçbir tıbbi müdahale yapılmaksızın incelenmiştir. Sabah 8:30 da biri örnekleme diğeri glikoz infüzyonunu sağlayacak iki kateter yerleştirilmiştir. Deney süresince bireyler su haricinde ağızdan hiçbir şey almamıştır. 0. dakikada 5 mg(kg ağırlık oranında D-[U-<sup>13</sup>C] yüklemesi yapılmıştır. 120. dakikada 0.3 g/kg oranında %50 lik dekstroz çözeltisi verilmiştir. Bunun haricinde değişken ve sürekli olmayan D-[6,6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>] yüklemesi 90. dakikada başlayıp deney sonuna kadar enjekte edilmiştir. Örnekler -10, -5 0, 4, 6,8,10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 105, 110 115, 119, 122, 123, 124, 125, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 144, 148, 152, 160, 165, 170, 180, 190, 200, 210 , 220, 230, 240, 260, 280 300. dakikalarda alınmış, insülin, C-peptit, glikoz ve işaretlenmiş glikoz (D-[U-<sup>13</sup>C], 3.-O-metil-D-glikoz, D-[6,6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>] analizlenmiştir. Analizler sonunda insülinin glikoz taşınımı üzerine etkisinin erişilebilen kompartmandan erişilemeyen kompartmana olduğu ve bunun zıt yönünde taşınımı etkilemediği görülmüştür. Elde edilen plazma glikoz derişimi profiline bakıldığında 0. dakikada tracer glikoz yüklemesinin plazma insülin derişimini etkilemediği buna bağlı olarak da plazma glikoz derişiminde yükselmeye neden olmadığı görülmüştür. Ancak 122. dakikada 2. işaretlenmiş glikoz yüklemesi ile birlikte plazma glikoz derişimi yükselmiştir. Geliştirilen model bu iki işaretlenmiş glikozun kinetiğini tanımlayacak şekilde sunulmuştur. Veriler glikoz kinetiğini ve bunun üzerine insülin etkisini tanımlayan modeli kullanarak değerlendirilmiştir. Model parametreleri doğrusal olmayan, ağırlıklı en küçük kareler algoritması kullanılarak tahmin edilmiştir. Ölçüm ve tahmin değerleri arasındaki varyasyon katsayısı oldukça küçük bulunmuştur. Korelasyonlar Pearson koralsyon katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir. ANOVA

(*Analysis of variance*) testi ile insülinin etkileri kıyaslanmıştır. Değerler %95 güven aralığında bulunmuştur.

Glikoz-insülin kinetiği konusunda insülinin vücut içerisinde absorblanması kinetiği de önemli olmaktadır. Bu amaçla Wilinska *et al.* (2005)'de bir insülin taşınım modu olan sürekli insülin infüzyon (CSII) tedavisi ve bolus destek alan hastalarda kısa etkili olan insülin lispronun kinetiği incelenmiştir. Sürekli insülin tedavisine kabul edilen yedi tip 1 diyabet hastası için yemek (*prandial*) ve yemek sonrası (*postprandial*) koşulları belirlemek amacıyla 12 saat çalışılmıştır. Deneyler kapsamındaki hastaların 4 tanesi erkek 3 ü kadın, yaşları  $31.4 \pm 14.1$ , HbA1c değerleri  $8.5 \pm 1\%$  ve beden-kitle indeksleri  $26.2 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$  olarak tanımlanmıştır. Hastaların 6 tanesi ile açlık koşullarında çalışılmıştır. Deneyler sabah 8:00 de başlamıştır. Kalan bir denek ile akşam saat 19:00 dan sonra ve tokluk koşullarında çalışılmıştır. Denekler 1 saat önceden hastaneye kabul edilmiş ve 12 saat boyunca yatar pozisyonda bekletilmiştir. Hastaneye gelir gelmez ön kol kısmına kateter yerleştirilmiş ve alınan kan örneği  $55^\circ\text{C}$  de bekletilmiştir. Yeri değiştirilebilen bir kanül karın bölgesine takılmış ve *lispro* insülininin enjeksiyonu sağlanmıştır. Çalışmanın başlangıcında 40 g karbonhidrata eşdeğer yemek ve bunu düzenleyecek bolus verilmiştir. Deneyin kalan kısmında bireylere sadece su verilmiştir. Çok düşük kan şekerleri gözlenmesi durumunda ise 10-20 g karbonhidrat damardan beslenmiştir. Plazma glikoz derişimi 15 dakikada bir ölçülmüş, insülin infüzyon hızı da 15 dakikada bir değiştirilmiştir.

İnsülin kinetiğini tanımlamak amacıyla on bir tane alternatif model önerilmiştir. Modeller temelde insülin taşınım modunun ve insülin dozunun insülin absorpsiyon hızına etkisini, insülin moleküllerinin birleşme halini, enjeksiyon bölgesinde insülinin bozunma kinetiği incelemiştir. Önerilen 11 kinetik model tip 1 diyabetiklerden toplanan veriler ile değerlendirilmiştir. Parametre belirleme çalışmaları kapsamında tekrarlamalı iki hal tekniği (ITS, *iterative two stage analysis*) kullanılamamıştır. ITS tekniği 3 adım içermektedir. Birincisi başlatma ikincisi beklenti üçüncüsü ise minimizasyon adımlarıdır. Başlatma adımında her bir parametre için popülasyon ortalaması bütün bireysel parametrelerin örnekleme ortalaması olarak hesaplanır. Daha sonra popülasyon varyansı ona karşılık gelen örnekleme varyansına göre belirlenir. Beklenti adımında her

bir birey için parametreler tahmin edilir ve MAP Bayes amaç fonksiyonu minimize edilir. Son adımda popülasyon ortalamasının popülasyon varyansının ve bireysel parametre belirlemesinin doğruluğu kontrol edilir.

Parametre belirleme çalışması yapıldıktan sonra önerilen modellerin fizyolojik olarak uygunluğu yaygın olarak kullanılan bir test olan Akaike bilgi kriterine (AIC, *Akaike Information Criterion*) göre belirlenmiştir.

İnsülin kinetiği ile ilgili olarak incelenmiş olan ikinci süreli yayında cilt altı (subkutan, sc.) insülin kinetiğinin karmaşık yapıda olmasından dolayı piyasadaki bütün ticari insülinler için tek kompartmanlı yapıda bir modelin olmayacağını ve buna bağlı olarak iki ya da daha fazla kompartmana sahip modeller önerildiği görülmüştür. Subkutan insülin kinetiği glikoz-insülin kinetiğinin tanımlanabilmesi için önemlidir. Çünkü insülinin subkutan depoya enjekte edildikten sonra plazmaya taşınması önemli ve karmaşık bir absorpsiyon kinetiği olarak tanımlanmaktadır. Subkutan insülin absorpsiyonu insülin monomerik yapısından (hegzamerik ya da dimerik oluşu durumu), derişimden, enjeksiyon hacminden, enjeksiyon bölgesinin derinliğinden ve dokudaki kan akışı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Bu çalışma kapsamında çeşitli insülin türleri için önceden geliştirilmiş olan modeller incelenmiştir (Kobayashy *et al.* 1983, Kraegen *et al.* 1984, Berger *et al.* 1989, Puckett *et al.* 1995, Shimoda *et al.* 1997, Trajonoski *et al.* 1993). Kobayashy *et al.* 1983 modeli kısa etkili *Actrapid* insülininin absorpsiyonu için geliştirilmiş tek kompartmanlı modeldir. Kraegen *et al.* (1984) modeli ise subkutan insülin kinetiğini iki kompartmanlı yapıda tanımlamıştır. Geliştirilen kinetik *Actrapid* insülinine uyumludur. Berger *et al.* (1989)'daki model regüler, lente ve ultralente insülinleri gibi pek çok türe uygulanabilmektedir. Model ampirik olarak önceki çalışmalar temel alınarak geliştirilmiştir. Puckett *et al.* (1995) temelde regüler insülin için kullanılabilir iki kompartmanlı model geliştirmiş ve uzun etkili insülin türlerine de uygulanabileceği görülmüştür. Shimoda *et al.* (1997)'deki modelde ise monomerik ve çözünebilen insülin analogları üzerine çalışma yapmıştır. Son olarak Trajonoski *et al.* (1993)'de geliştirdiği model diğerlerine göre daha kapsamlıdır. Subkutan boşlukta difüzyon, insülinin dokulardaki bağlanma durumlarını doğrusal olmayan kısmi diferansiyel eşitlikler ile ifade etmiştir. Bu modele göre sadece dimerik

yapıdaki insülin moleküllerinin plazmaya absorblanabildiği, büyük moleküllerin girebilmesi için ise monomerik yapıya bozunmaları gerektiği hipotezinin altı çizilmiştir.

Berger *et al.* (1989) ve Trajonoski *et al.* (1993) modellerinin subkutan (sc.) insülin kinetiğini tanımlamakta diğerlerinden daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Trajonoski *et al.* 1993 modeli gerek fizyolojik gerekse de kimyasal olarak kapsamlı bir modeldir ve bu karmaşıklık hesaplama zorluğuna neden olmaktadır. Dolayısıyla tip 1 diyabetiklerde glikoz-insülin sisteminin benzetimini zorlaştırmaktadır. Berger *et al.* 1989 modeli çeşitli insülin preparatları için kullanışlı model olarak belirlenmekle birlikte uzun etkili insülin analogları olan *NPH lente* ve *ultralente* için tek uygun model olarak tanımlanmıştır. Sadece 1980 lerin sonlarında henüz kısa etkili insülin analoglarının geliştirilmemiş olmasından dolayı tip 1 diyabetiklerde tedavilerde kullanılamamaktadır (Nucci *et al.* 2000).

Geliştirilen modellerde glikoz-insülin metabolizması çoğunlukla plazma insülin ve plazma glikoz kavramları üzerinde kurulmuştur. Ancak Topp *et al.* 2000'de insülin-glikoz metabolizması farklı açıdan incelemiştir. Topp *et al.* 2000'e göre glikoz-insülin sisteminin temel değişkenleri plazma insülin derişimi, plazma glikoz derişimi ve  $\beta$  hücresi kütesidir. Glikoz regülasyonunu sağlamak amacıyla elde edilen modellerin pek çoğunun sadece glikoz ve/veya insülin dinamiğini içermesi yetersiz olarak görülmüş ve bunun yerine  $\beta$  hücresi kütesi insülin ve glikoz dinamiğini içeren ve üç tane doğrusal olmayan adi diferansiyel denklemeden oluşan model geliştirilmiştir. Geliştirilen model ile gerek insülin gerekse de glikoz dinamiğinin  $\beta$  hücresi kütesi dinamiği ile hızlı ilişkisi olduğu görülmüştür.

Kan şekeri kopntrolü ve buna bağlı olarak geliştirilecek otomatik kontrol sistemlerinde model doğruluğu önemli olmaktadır. Finan *et al.* (2006)'ya göre doğru tahmin yeteneğine sahip olan matematiksel modeller, model öngörmeli kontrol çalışmalarında kullanıldıklarında glisemik kontrolü iyi bir şekilde sağlamaktadır. Bu çalışma kapsamında ampirik modeller, fizyolojik modellerden MATLAB sistem tanımlama araç kutusu kullanılarak türetilmiş ve geliştirilen modeller herhangi bir düzensizlik varlığında test edilmiştir. Tanımlanan düzensizlik etkileri insülin pompasının aniden

durduğu, hastaya verilen karbonhidrat miktarının değiştirildiği ve yemek zamanının değiştirildiği durumlar olarak belirlenmiştir. Modellerin gerek ölçümleme gerekse de validasyonlarının doğruluğu standart belirleme katsayısına göre tanımlanmış ve buna göre de yüksek mertebeli Box Jenkins modellerinin (BJ) geliştirilen diğer model türü olan *autoregressive exogeneous input* (ARX) modele göre daha iyi sonuç alındığı gözlenmiştir. Standart belirleme katsayısı fizyolojik modelin, sistem tanımlamadan elde edilen modelin öngördüğü değerlerle birlikte fizyolojik modelden elde edilen değerlerin ortalamasına bağlıdır. Aynı şekilde düşük mertebeli geliştirilen deneye dayalı modellerin yüksek mertebeli modellere göre daha iyi sonuç verdiği görülmektedir.

### 3.2 Kan Şekeri Kontrolü İle İlgili Çalışmalar

Geri beslemeli kontrol teknikleri uygulamaları yaygınlığının artması sebebiyle tip 1 diyabetikler için de bu stratejinin geliştirilmesi kaçınılmaz olmuştur. Magni *et al.* (2008)'de cilt altı insülin taşınımı ve sürekli glikoz ölçümü temeline dayanan geri beslemeli bir kontrol stratejisi geliştirmiştir. Çalışma kapsamında, son yıllarda geliştirilmiş olan *in silico* (bir sistemin sanal olarak ya da sanal gerçekliliğini sunmak amacıyla bilgisayar benzetimi gibi çalışmalar ) model kullanılmış ve lineer MPC temelli kontrol yapılmıştır. Elde edilen kontrol edici 100 sanal bireyden alınan veriler ile test edilmiştir. Bu amaçla sanal deneklerin 4 gün boyunca her öğünden sonra takibe alındığı varsayımı yapılmıştır. Deneylerden alınan toplam sonuçların değerlendirilmesinde pek çok performans indeksi kullanılmıştır. Bunlar, düşük ve yüksek kan şekeri endeksleri, düşük ve yüksek kan şekeri değerleri olarak tanımlanmıştır.

Çalışmada önerilen kontrol stratejinin yemeğin düzensizlik etkisi oluşturduğu durumda yanıtını incelenmiş ve uygun sonuçlar alındığı gözlenmiştir. Sensörden gelebilecek hataları önlemek amacıyla simulatörün olasılıksal bir modelle birleştirilebileceği önerilmiştir. Sonuç olarak doğrusal MPC yerine doğrusal olmayan MPC'nin kan şekeri kontrolünde daha etkin olabileceği ifade edilmiştir.

Başlangıçta daha çok klasik kontrol algoritmaları uygulamaları yapılırken özellikle son on yılda glikoz-insülin kinetiği modellerinin yaygınlaşması ile birlikte gelişmiş kontrol

stratejileri kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yine de süreli yayınlarda klasik kontrol edici tasarımlarına yer verilmektedir. Marchetti *et al.* (2008)'de tip 1 diyabetikler için ileri-geri beslemeli kontrol stratejisi geliştirmiştir. Bu amaçla son yıllarda geliştirilmiş olan Hovorka modeli temel alınmış (Hovorka *et al.* 2002, Hovorka *et al.* 2004) ve kan şekeri kontrolü için, gelişmiş oransal-integral kontrol edici (PID) algoritması önerilmiştir. Kontrol stratejisinin anahtar özellikleri yemekten ve bolus insülin desteğinden sonra oransal-integral kontrol edicinin açılıp kapanması temeline dayanmaktadır. Ayrıca set noktasının zamanla değişimi ve glikoz ölçümünden gelen gürültülerin filtrelenmesi için birinci merteye filtre yaklaşımı da gerçekleştirilmiştir.

Benzetim kapsamında yemek sonrası glikoz derişiminin artmasını önlemek amacıyla yemek öncesi bolus insülin desteği ya da glikozun set noktasını azaltmak yönünde çalışmalar yapılmıştır. Set noktasının azaltılması oldukça etkili sonuç vermiştir. Set noktası 60 mg/dl olduğunda kan şekeri değeri 110 mg/dl'ye 80 mg/dl olduğu zaman 140 mg/dl'ye çıkmıştır. Çalışma kapsamında bolus insülin miktarını ayarlamak için pek çok yeni ileri beslemeli kontrol stratejisi önerilmiştir. Önerilen strateji basit bir transfer fonksiyonu kullanmakta ve tahmin edilen yemek miktarına göre insülin oranını ayarlamaktadır. Benzetim sonuçları karşılaştırıldığında geri beslemeli kontrol edicinin daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

Süreli yayınlarda karşılaşılan ikinci bir klasik kontrol edici tasarımı Chase *et al.* 2002'dir. Bu çalışmaya göre tip 1 diyabetiklerde kaslarla ilgili oluşabilecek yan etkileri azaltmak amacıyla kan şekeri kontrolünün yapılmasının çok önemlidir. Kontrol metodu kan şekeri değişim hızını temel alacak şekilde geliştirilmiş ve bu durum glikoz biyosensörlerindeki teknolojiyi kullanmayı sağlamıştır. Bu çalışmada oransal- türevsel (PD) kontrol edici kullanılmıştır. . Elde edilen kontrol edicilerden birisinde türev terimi ağırlık kazanırken diğerinde oransal kazanç terimi ağırlık kazanmıştır. Sonuçta türev teriminin ağırlıklı olduğu oransal- türevsel kontrol edicinin daha iyi performans sergilediği görülmüştür.

Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan gelişmiş kontrol stratejilerinden en popüler olanı model öngörmeli kontrol tekniğidir (MPC). Özellikle biyomedikal uygulamalarda

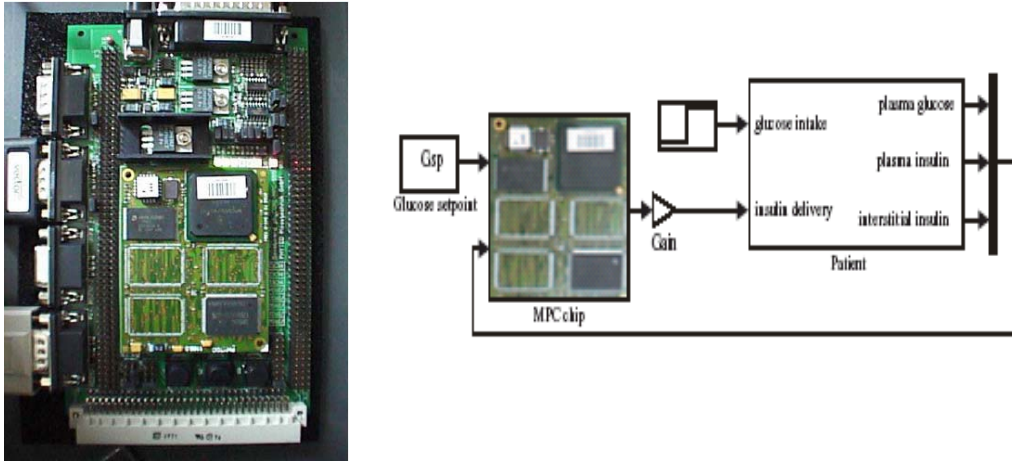
kısıtlamaları dikkate alması nedeniyle klasik kontrol algoritmalarından çok daha yaygın kullanım alanına sahip olmuştur. Hovorka *et al.* (2004)'de açlık koşullarındaki tip 1 diyabetiklerde normal glisemik koşulların yakalanabilmesi amacıyla doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol edici (NLMPC) çalışması yapmıştır.

Önerilen kontrol edici dört bileşenden oluşmaktadır. ilki parametre optimizasyonunu yapıldığı kısım, ikincisi hedef takibi yapılan kısım üçüncü kısım ise doz ayarlayan kısım olarak tanımlanmıştır. Parametre optimizasyonunun yapıldığı ilk kısımda ölçülen kan şekeri değerlerinin yer aldığı bir öğrenme penceresi yer almaktadır. Model parametreleri burada tahmin edilmektedir. İkinci kısım istenilen glikoz derişimi değerini hesaplar. Üçüncü kısım ise uygun insülin infüzyon hızına karar verir. Kontrol edici 2.3 başlıklı glikoz-insülin kinetiği modelleri kısmında verilen hovorka modelini kullanmaktadır. Model kompartman yapıdadır. Kontrol edicide modelin zamanla değişen parametrelerini tanımlamak için bayes parametre belirleme tekniği kullanılmıştır. Bayes parametre belirleme tekniğinde maksimum insülin absorblandığı zamanı belirten ( $t_{max,I}$ ) haricindeki diğer parametrelerin çok değişkenli normal dağılımı Hovorka *et al.* (2002)'ye göre belirtilmiştir. Optimizasyonun sayısal olarak kararlılığı ve basitleştirme amacıyla çok değişkenli normal dağılım, tek değişkenli birim standart sapmalı beş değişkenin lineer kombinasyonu olarak tanımlanmıştır. Olasılık temelli elde edilen beş cebirsel eşitliğe ait katsayılar rastgele değişken dönüşüm (*random variable transformation*) teknikleri kullanılarak türetilmiştir. Kalan tek parametre olan  $t_{max,I}$  süreli yayınlardan alınmış ve sayısal kararlılığı sağlamak için standardize edilmiştir.

Modelin öngörme yeteneğini tanımlamak için 15 tip 1 diyabetik hastadan veri alınmış ve karşılaştırılmıştır. Deneyle damardan her 15 dakikada alınan glikoz derişimi ve insülin pompasının cilt altı insülin verdiği durumlarda gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen bu model temelli kontrol edicinin klinik kullanılabilirliğini tanımlamak amacıyla Clarke hata analizi yapılmış ve 60 dakikalık glikoz öngörülerini için değerlerin %95 inin A bölgesinde geriye kalan kısmın B bölgesinde olduğu görülmüştür. Ölçülen glikoz ve öngörülen kan şekeri değerleri grafiğe geçirildiğinde elde edilen şekil A, B, C, D, E olmak üzere beş bölgeye ayrılmaktadır. A ve B bölgeleri grafiğin orta kısımlarında yer almakta ve A bölgesi doğru insülin tedavisine karşı elde edilen insülin değerlerini

olduğu kısımdır. A'dan E' ye doğru gidildikçe doğruluk ve klinik uygulanabilirlik azalır.

Model ögörmeli kontrol tekniği (MPC) yapay pankreas da dahil olmak üzere pekçok otomatik devrenin tasarlanmasında önemlidir. Bleris *et al.* (2005) geliştirdiği bir genel mikro işlemciye model öngörmeli kontrol edici dahil etmiştir. Amaç mikroişlemci kullanarak model öngörmeli kontrolün performansını açıklamaktır. Durum çalışması olarak diyabetik bir hastadaki glikoz-insülin regülasyonu ele alınmıştır. Model öngörmeli kontrol edicide kullanılan model Bergman'ın minimal modelidir. Gelişen mikrofabrikasyon tekniği yardımıyla cilt altına ilaç ya da insülin enjeksiyonu çok kolay hale gelecektir. Geliştirilen mikroişlemciye ait şekilsel gösterim ve diyabetik modele uyarlanması şekil 3.3'de verilmiştir:



Şekil 3.3. Mikro işlemci ve diyabetik modele uyarlanması (Bleris *et al.* 2005)

Daha sonraları Fabietti *et al.* (2006)'da tip 1 diyabetikler için türetilmiş insülin-glikoz ilişkisini veren modelin yapay pankreas oluşturmak amacıyla geliştirilecek kontrol algoritması için etkinliğini sunulmuştur. Bu amaçla minimal modeli temel olarak oluşturulan yeni modelde gerçek veriler kullanılarak parametre belirleme çalışması yapılmıştır. Veriler 6 tane tip 1 diyabet hastasından 10 saatlik klinik deneme sonucunda alınmıştır. Hastaların en az 5 yıl diyabet geçmişi olması ve *lispro* insülini ile sürekli insülin infüzyon tedavisi olmaları koşullar arasındadır. Analizler hastalar açlık koşullarında olduğu durumda sabah 7:30 da başlamış ve bunu takip eden 30 dakikada

insülin infüzyon hızı sabit tutulmuştur. Deney son 4 ve 6 saatte iki farklı faz halinde gerçekleştirilmiş; ilki infüzyonun baskılandığı durum ikincisi iyileşme fazıdır. İnsülin baskılanma fazında sürekli insülin infüzyonu kesilmekte gece metabolik bozulmaya ve verilen 40 g standart yemeğe karşı bolus insülin yüklemesi yapılmıştır. Bu bolus destek alışılalmış bazal destek ile devam etmiştir. İyileşme fazında ise insülin infüzyon hızı her 30 dakikada değiştirilmiş ve kan şekeri derişimi değerleri 30 dakikada plazma insülin derişimi saatlik olarak alınmıştır. Sistem etkinliğini tanımlamak amacıyla gerçek kan şekeri ve benzetimle elde edilen sonuçlar arasındaki farkın kare kökü alınarak (RMSE, *root mean square error*) hesaplama yapılmıştır. Benzetim sonuçları ile ölçülen değerler arasındaki ortalama hata karesi değeri 1.33 mmol/l olarak verilmiştir.

Lynch *et al.* (2001)'de glikoz-insülin etkileşimini tanımlayan üç hal değişkenli modeli temel alan kısıtlamalı hal uzayı model öngörmeli kontrol edicinin 19 hal değişkenli tip 1 diyabetik hasta modeli ile test etmiştir. Kontrol edici 50 g karbonhidrat alındığı durumlarda kan şekeri değerini 60-130 mg/dl aralığında tutabilmiş ve hiperglisemi/hipoglisemi riskini azaltmıştır. İnsülin infüzyon pompalarının gelişimi ve yaygın olarak kullanımı kontrol çalışmalarına dahil edilmesine neden olmuştur. Dolayısıyla son yıllarda tasarlanan kontrol edicilerde insülinin bazal ya da bolus olarak insülin pompasından sağlandığı varsayılmaktadır. Parker *et al.* 1999'da kapalı döngü insülin infüzyon pompaları kullanılarak tip 1 diyabetiklerde kan şekerinin kontrolü amaçlayam model temelli kontrol edici önerilmiştir. Kompartman modelleme tekniği ve literatür verileri kullanılarak diyabetik hasta için doğrusal olmayan model oluşturulmuştur.

Yeni tanımlanan algoritmada gürültülü ölçümler varlığında doğrusal olmayan modelin doğrusal tanımlaması yapılmıştır. Doğrusal model öngörmeli kontrol tekniği (MPC) kan şekeri kontrolünde yeterli olsa da bazı durumlarda glikozun alt sınırına yakın sonuçlar vermesi sebebiyle dezavantajlı olarak görülmektedir. Bu amaçla model öngörmeli kontrol Kalman filtresi kullanılarak genişletilmiş ve doğrusal model öngörmeli kontrol ediciden daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Sürekli yayınlarda model öngörmeli kontrol tekniği dışında farklı kontrol tekniklerinin de kan şekeri kontrolüne uyarlanması söz konusudur. Wahab *et al.* (2006)'ya göre hasta bireylerin kompartmantal modelleri temel alarak kendi kendine yaptıkları açık döngü insülin tedavisinin etkili olmadığı bu sebeple kapalı döngü kontrol edicinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla model referanslı adaptif kontrol (MRAC) tekniği kullanılarak insülin infüzyon pompası varlığında kan şekeri kontrolü yapılmıştır. Çalışmada glikoz-insülin kinetiğini tanımlayan ilk modellerden olan Bolie modeli kullanılmıştır (Bolie *et al.* 1961). Bolie modeli üzerine farklı adaptif kontrol teknikleri denenmiştir. Önerilen adaptif kontrol tekniği daha sonra glikoz-insülin sistemini tanımlayan bir bulanık kontrol ediciye (*fuzzy controller*) ediciye uygulanmıştır.. Bulanık mantık temelli kontrol edici alışlagelmiş adaptif kontrol edicilerden daha iyi sonuç vermiştir. İkinci farklı bir kontrol yaklaşımı parametrik programlama tekniğine dayanmaktadır. Dua *et al.* (2005) geliştirilen otomatik kan şekeri kontrol edicilerinin hipo- ya da hiperglisemiyi önlemek amacıyla insülin infüzyon hızını ayarlayarak kan şekerini 60–120 mg/dl aralığında tutmasının temel amaç olduğunu vurgulamıştır. Tıp literatüründe hipogliseminin hiperglisemiden daha tehlikeli olduğundan bahsedilmektedir. Bu nedenle parametrik programlama tekniği ile hiperglisemi/hipoglisemi durumunu tanımlayacak asimetric amaç fonksiyonu kullanılmış ve çok amaçlı kontrol edici geliştirilmiştir. Alternatif bir teknik olarak hipoglisemi üzerindeki kısıtlamaların hiperglisemiden daha yüksek olduğu bir çalışma yapılmıştır. Geliştirilen her iki kontrol edici yemeğin düzensizlik etkisi varlığında analizlenmiştir.

Bu teknik diyabet dışında pek çok hastalığın tedavisi için geliştirilecek algoritmaların da temelini oluşturmaktadır. Van Herpe *et al.* (2007) yoğun bakım ünitesindeki hastaların glisemik kontrolünü sağlamak amacıyla model öngörmeli kontrol tekniği (MPC) önermiştir. Bu amaçla Bergman'ın minimal modeli (Bergman *et al.* 1981) temel alınarak bu hastalar için kullanılabilir bir model elde edilmiştir. Modelin uygulanabilirliği on dokuz tane yoğun bakım hastasından alınan veriler yardımıyla test edilmiştir. Denekler üzerine glikoz derişimini ölçmek amacıyla biosensör takılmıştır. Cilt altı glikoz seviyesi 48 saat boyunca takip edilmiş ve her 3 dakikada son 3 dakikanın değerlerinin ortalaması alınmıştır. İlk 24 saatte kapiler glikoz ölçümü 1 er saat arayla

kalan 24 saatlik sürede ise 4 saate bir ölçüm yapılmıştır. On ikinci ve yirminci saatlerde iki noktalı kalibrasyon gerçekleştirilmiştir. Bireylere verilen insülin ve karbonhidrat miktarları da kaydedilmiştir. Çalışmada sık aralıklarla alınan glikoz ölçümleri model parametrelerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar için elde edilen model genel bir şablon olarak kullanılıp, ilk 24 saatin verileri temel alınarak model içerisindeki hastaya özel parametreler tahmin edilmiştir. Bu işlem, benzetim sonucu elde edilen glisemi değerleri ile gözlenen glisemi değerleri arasındaki farkların karesinin minimizasyonuna dayanmaktadır (Doğrusal Olmayan En Küçük Kareler Yöntemi). Benzetim verileri doğrudan yoğun bakım hastaları için geliştirilen modelin belli zaman aralığında integrasyonuna dayanmaktadır. Bu yolla optimizasyon problemi oluşturulur ve hasta için ilk 24 saati tanımlayacak en uygun model parametreleri elde edilir. Sonra model parametreleri sabit zaman aralıklarıyla tekrar tahmin edilir. Bu çalışma benzetim setine bağlı olarak her 1 saate veya her 4 saate olabilir. Tekrar tahmin adımında yine doğrusal olmayan en küçük kareler yöntemi kullanılır.

Parametre belirleme çalışmasından sonra önerilen model öngörmeli kontrol tekniğinin kalitatif ve kantitatif analizleri yapılmıştır. Kantitatif analizlerde tahmin ve kontrol ufku değerleri 4 er saat olarak alınmıştır. Kontrol ufku benzetimde insülin akışı sıklığı olarak tanımlanmıştır. Kalitatif analizlerde ise model öngörmeli kontrol algoritmasından alınan sonuçlar ile hemşire tarafından belirlenen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ölçülebilen glisemik değerlerin gürültülü değerleri için model öngörmeli kontrolün dayanıklılığını (robustness) geliştirmek amacıyla genişletilmiş kalman filtresi denemesi de yapılmıştır. İnsülin akış hızı her dört saat yerine bir saat olarak (kontrol ufku: 1saat) belirlendiği durumda MPC nin performansının daha iyi olduğu gözlenmiştir. Kalitatif analiz kapsamında MPC nin öngördüğü değerler klinik olarak uyumlu bulunmuştur.

Kontrol algoritmaları ile ilgili olarak yapılan çalışmaların hepsi kan şekeri kontrolünü sağlayacak kapalı döngü bir sistemi hedeflemektedir. Hovorka *et al.* (2005)'de ticari sürekli glikoz izleme sistemlerinin gelişimi ile birlikte kontrol algoritması, insülin pompası ve glikoz izleme sistemi birleşiminden oluşan kapalı döngü temelli ilk örneklerin gelişmesine yer vermiştir. Bu amaçla yaygın kullanılan üç yaklaşım söz konusudur. Birincisi cilt altı-cilt altı (sc-sc) ikincisi intravenöz (damardan yapılan ölçüm

veya enjeksiyon)-intraperitoneal (karın zarı içerisine enjeksiyon) üçüncüsü intravenöz-intravenöz olarak tanımlanmaktadır. Her üç yaklaşım ile gerek klasik PID kontrol edici gerekse de MPC kullanılarak laboratuvar ölçekli prototiplerin oluşturulması söz konusu olmuştur. Yemek sonrası (*postprandial*) koşullarda glikoz ve dolayısıyla insülin salımını tanımlamak için alınan yemek miktarı ve zamanı önemli olmaktadır. Vücut ara yüzeyinin etkisini incelemek amacıyla belirtilen subkutan-subkutan (sc-sc) yaklaşımı hem cilt altından glikoz ölçümü hem de cilt altından insülin taşınımını incelemektedir. *Intravenöz-intraperitoneal* yaklaşımda ise damardan ölçülen glikoz derişimi ve karın içi insülin dağılımı temel alınmaktadır. Son yıllarda geliştirilen kontrol algoritmalarında sc-sc yaklaşımı popüler olmasına rağmen insülin absorpsiyonundaki gecikme sebebiyle dezavantajlı olarak görülmektedir. Bu çalışmada yoğun bakım üniteleri ve sıkı glisemik kontrol yapmak amacıyla geliştirilen çeşitli kapalı döngü kontrol algoritmaları özetlenmiştir.

### 3.3 Değerlendirme

Sağlıklı insan pankreasını taklit etmek amacıyla geliştirilmesi hedeflenmiş yapay pankreas, otomatik kontrol algoritmaları kullanılarak elde edilebilir hale gelmiştir. Bu amaçla gerek ampirik gerekse de fizyolojik model kullanımına literatürde sıkça karşılaşılmaktadır. Glikoz derişiminin kontrolünü sağlayacak şekilde en uygun kontrol stratejisinin belirlenmesi ve karmaşık yapıya sahip olan dinamiğin gerek basitleştirilmesi gerekse de farklı şekilde uyarlanması için tek bir kontrol stratejisi yerine karşılaştırmalı denemelerin yapılması gerekmektedir. Bu yönde bir çalışma ilerde yapay  $\beta$  hücresi geliştirme konusunda avantaj sağlayacaktır.

Son yıllarda kimyasal proseslerde olduğu gibi biyolojik proseslerde de gerçek veri ile çalışmak popüler bir yaklaşım olmasına rağmen literatürde buna bağlı çalışma sayısı azdır. Bu amaçla mümkün olduğu kadar gerçek veri elde edilmesi yoluna gidilmelidir. Ancak tip 1 diyabetli sayısına bakıldığında klinik anlamda gerçek veri elde etmek sıkıntılı bir durum teşkil etmektedir. Bu çalışma kapsamında literatürdeki bu eksikliği gidermek amacıyla ağızdan ve damardan glikoz yükleme testine dayanan deneyler yapılmıştır. Süreli yayınlardan yapılan araştırmalar temel alınarak gerçekleştirilen

analizlerden elde edilen veriler oldukça kapsamlı bir çerçeve çizmektedir. Bu çalışmaya ait açıklama ve sonuçlar dördüncü bölümde ayrıntılı olarak anlatılmıştır

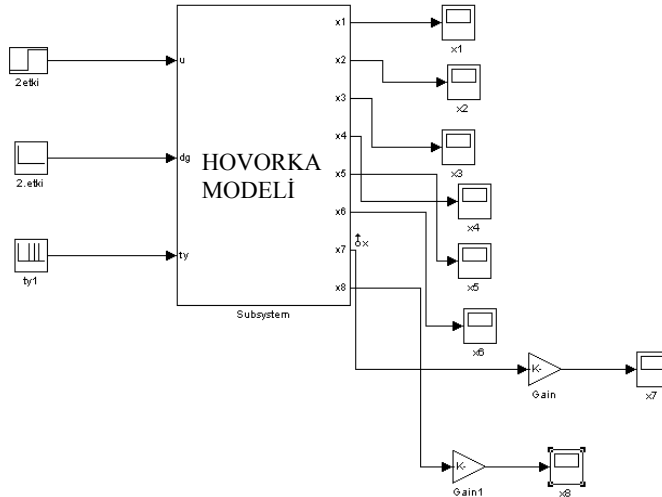
#### 4. MODEL BENZETİMİ ve KONTROL

Tez kapsamında bu başlık altında öncelikle Hovorka modelinin açık döngü benzetimi verilmiş, ardından model üzerinde geliştirilen kontrol stratejileri açıklanmıştır. Modellerin klinik veri ile değerlendirilmesi ile ilgili ön çalışma deneysel yöntem başlığı altında anlatılmıştır.

##### 4.1 Hovorka Modelinin Açık Döngü Benzetimi

Modelin benzetiminden önce boyut analizi yapılmış ve benzetimler 75 kg standart birey ve bu bireye ait plazma hacmi 3500 ml alınarak yapılmıştır. Benzetim yapılırken varsayılan bu sanal deneğin tedavisinin sürekli cilt altı insülin infüzyeleyen (CSII) bir insülin pompası ile yapıldığı düşünülmüştür.

Açık döngü benzetim çalışmaları kapsamında gerek set noktasının değişim etkisi gerekse de düzensizlik etkisi incelenmiştir. Benzetim çalışmaları MATLAB programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1’de açık döngü benzetimine ait bir denemenin MATLAB/Simulink gösterimi yer almaktadır. Bunun haricinde Hovorka modelinin açık döngü benzetimi için oluşturulmuş MATLAB programı *ode15s* komutu kullanılarak çözülmüştür.

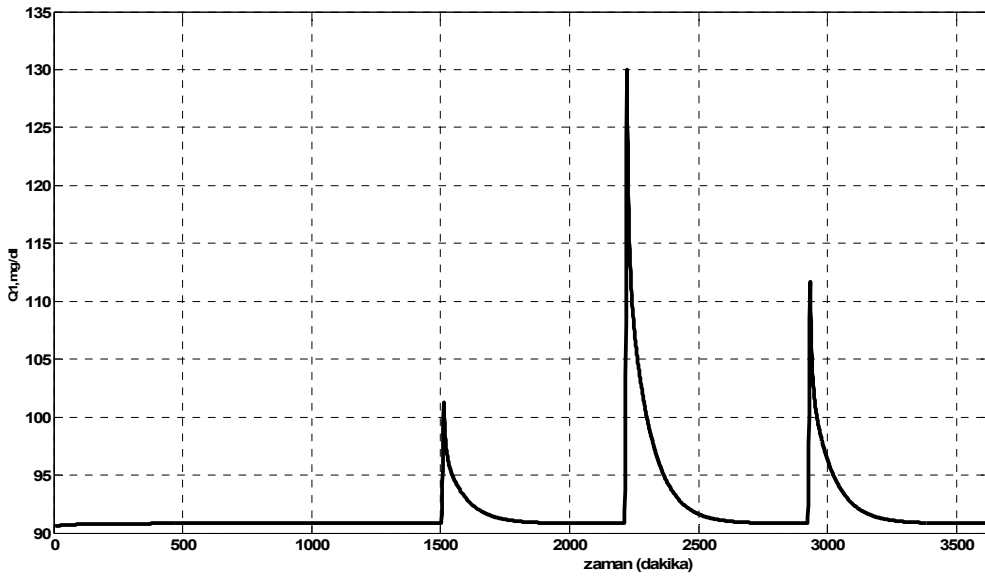


Şekil 4.1 Açık döngü benzetimine ait MATLAB/Simulink diyagramı

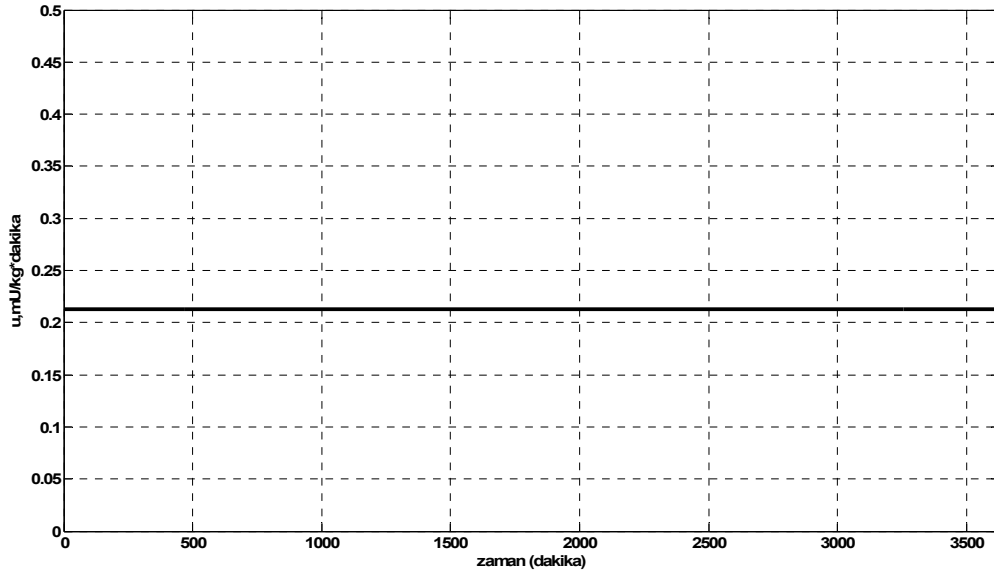
Açık devre benzetimlerde model öncelikle 1500 dakikada yatışkın koşula getirilmiş ardından 20, 75 ve 40 g karbonhidrat eşdeğeri yemek yiyen deneğin 1U/h insülin verilmesi durumunda kan şekeri değişimi gözlenmiştir. Sonra sırasıyla hiç insülin verilmeyip sadece yemeğin yük etkisinin gözlemlendiği ve son olarak da hiç yemek verilmeyip insüline basamak etki verildiği durumlar incelenmiştir. Her 3 benzetime ait çıktılar aşağıda verilmektedir. Sonuçlar klinik verilerle uyumludur. Çalışmalar kapsamında plazma glikoz derişimine ait set noktası 91 mg/dl olarak belirlenmiştir.

#### 4.1.1 Sabit insülin desteği olduğu durumda yemeğin yük etkisinin incelenmesi

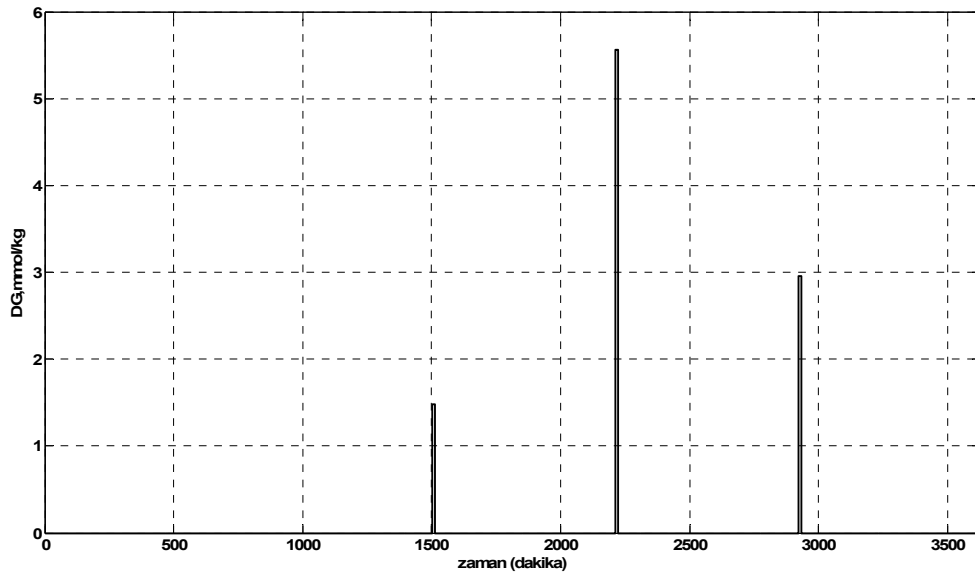
Bu benzetim sonuçları hafif kahvaltı, kuvvetli bir öğlen ve bağıl olarak hafif bir akşam yemeğine (tipik güncel yaşam) karşılık sürekli cilt altı infüzenmesi ile vücuda verilen 1U/h lik insülin varlığında elde edilmiştir. İlk grafik plazma glikoz derişimini ikincisi insülin infüzyon hızını üçüncüsü ise karbonhidrat alım miktarını tanımlamaktadır.



Şekil 4.2 Sabit 1 U/h insülin infüzyonu altında, sırasıyla 20, 75 ve 40 g karbonhidrata eşdeğer 3 kez yemek alımında kan şekeri derişiminin zamanla değişimi

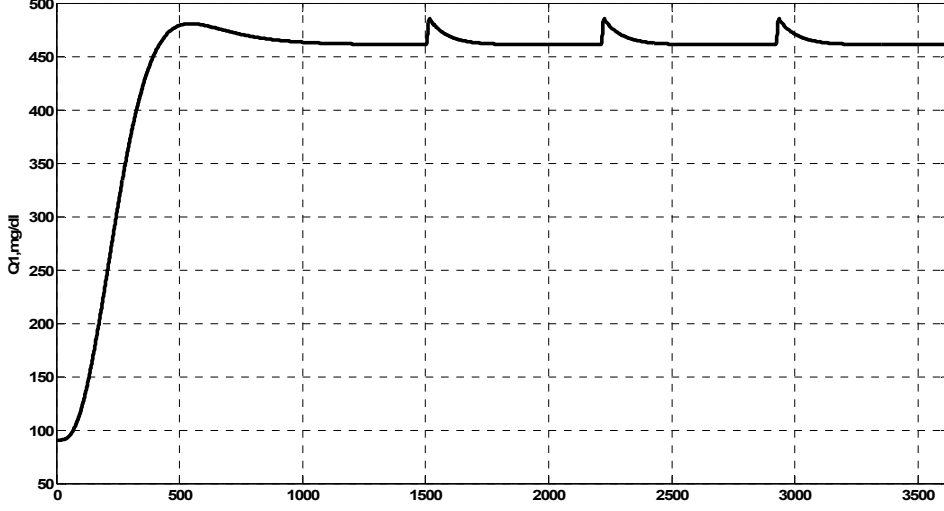


Şekil 4.3 1U/h (0.2133 mU/kgdakika) hızında sabit insülin infüzyon hızı

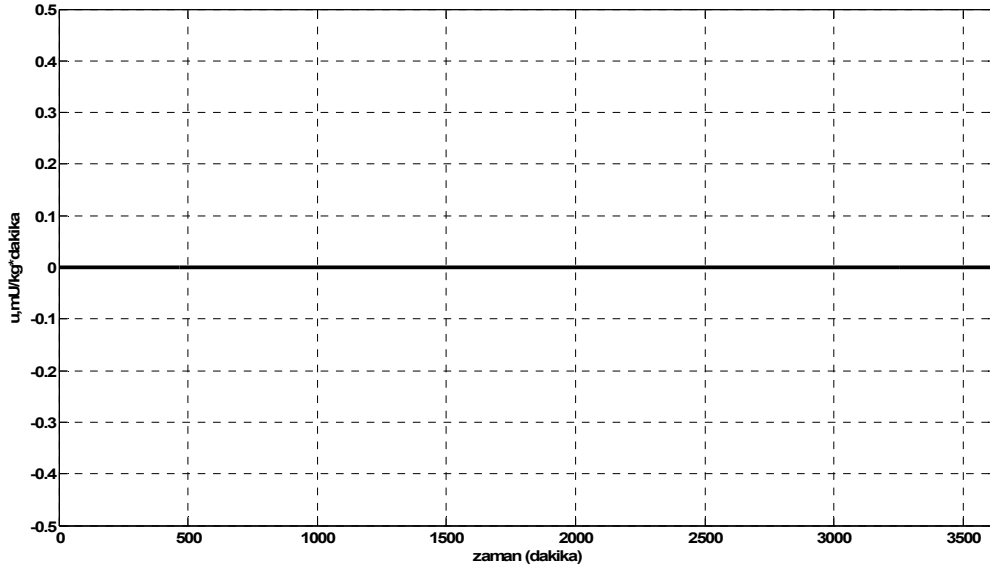


Şekil 4.4 Tipik yaşamı sergileyecek şekilde 20 g (1.48 mmol/kg), 75 g (5.56 mmol/kg), 40 g(2.96 mmol/kg) karbonhidrat eş değer yemek alımı

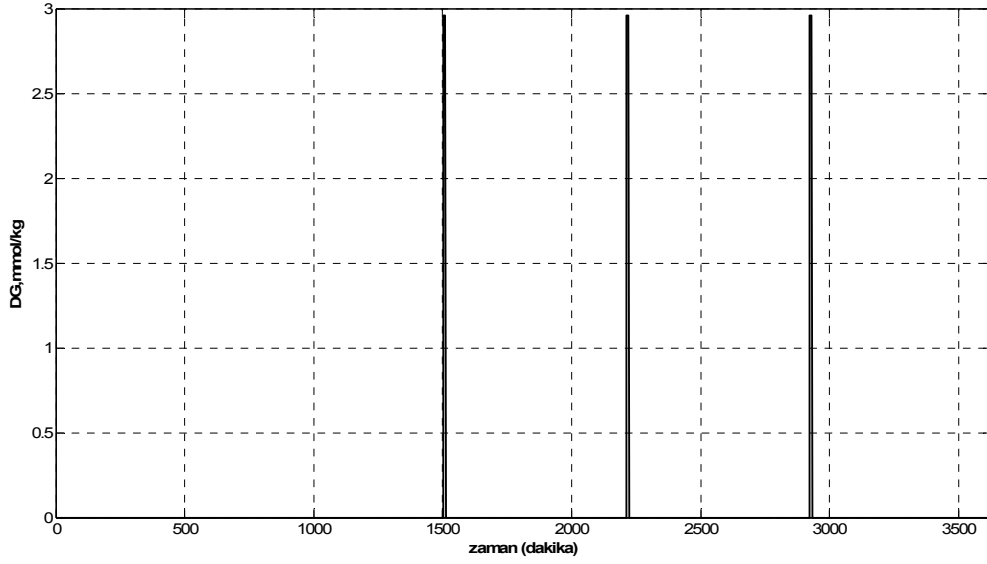
4.1.2 Sadece 40 g karbonhidrata eş değer yemek alınımının gerçekleştiği durum  
(insülin infüzyon hızı=0)



Şekil 4.5 Hiç insülin verilmediği durumda, 40 g karbonhidrata eşdeğer yemek alındığında (1500, 2200 ve 2900. dakikalarda) plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi

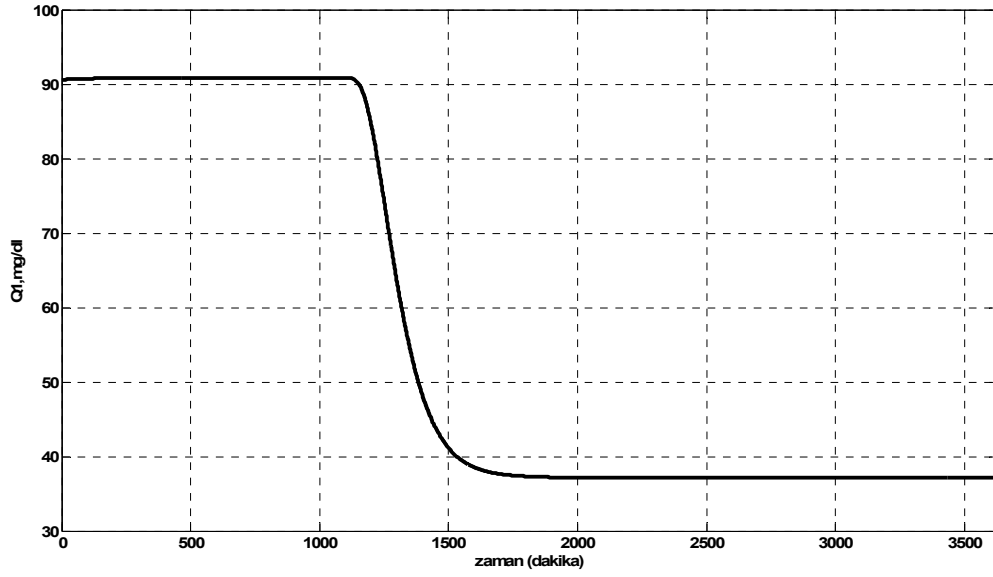


Şekil 4.6 İnsülin infüzyon hızının zamanla değişimi(mU/kg\*dakika biriminde)

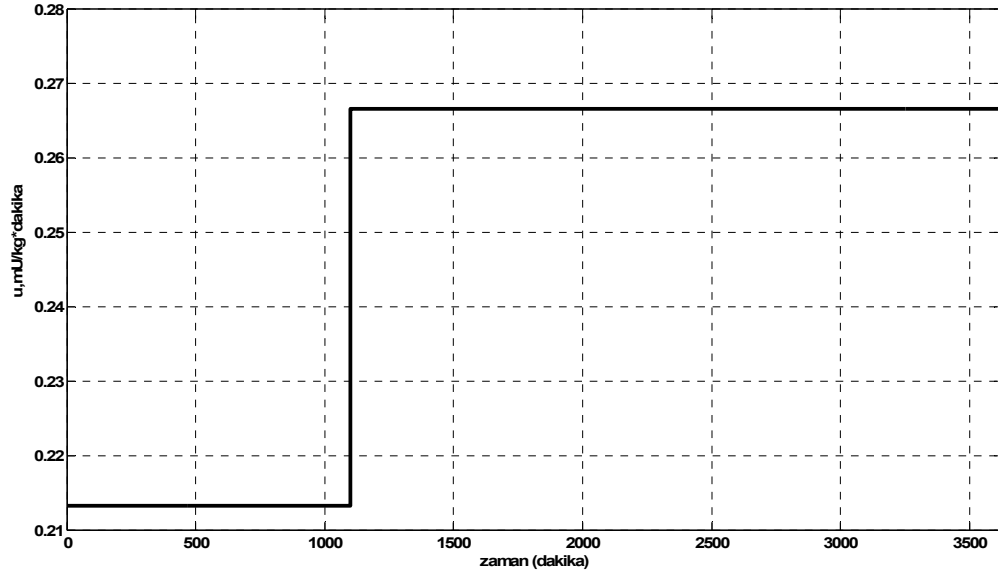


Sekil 4.7 Yemek etkisinin zamanla değişimi (mmol/kg\*dakika)

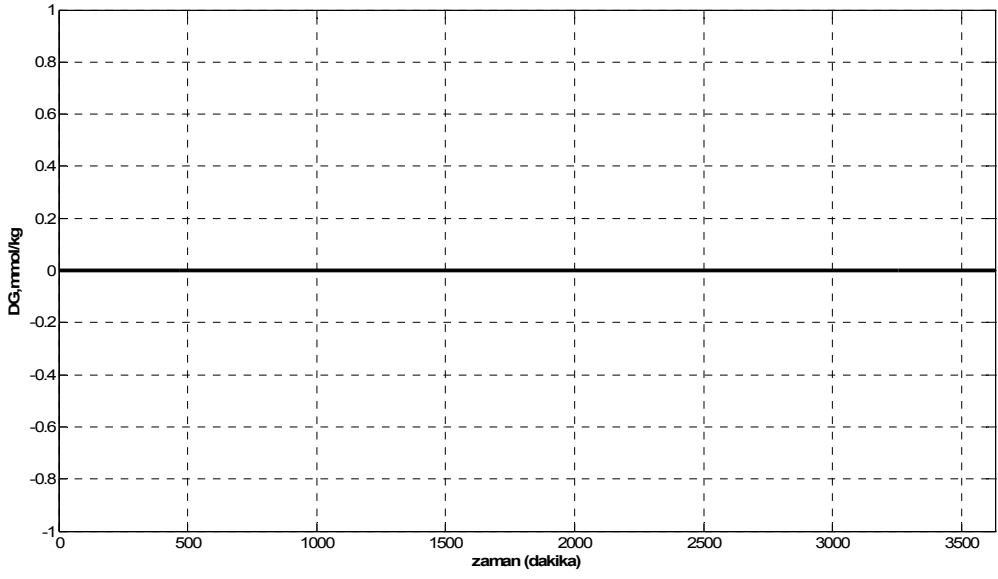
#### 4.1.3 Sadece insüline pozitif yönde basamak etki verildiği durum (yemek alımı=0)



Şekil 4.8 Plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi



Şekil 4.9 İnsüline verilen basamak etkinin zamanla değişimi



Şekil 4.10 Yemek etkisinin zamanla değişimi

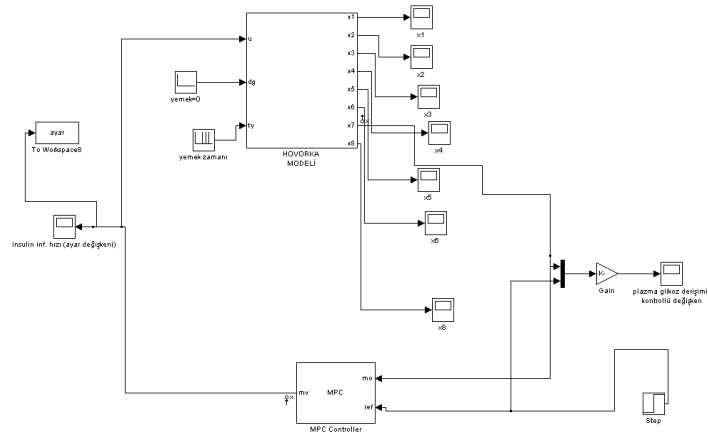
## 4.2 Hovorka Modeli Üzerinde Uygulanan Kontrol Stratejileri

### 4.2.1 Model Öngörmeli Kontrol (MPC)

Modelin kapalı döngü kontrol stratejileri kapsamında en yaygın olarak kullanılabilirliğe sahip olan model öngörmeli kontrol stratejisi hem doğrusal olmayan model hem de hal uzayı (*state-space*) formu üzerinde denenmiştir. Doğrusal olmayan model ile çalışma sayesinde hem set noktası takibi hem de yemekle birlikte gelen düzensizlik etkisi incelenmiştir. Ancak modeli yatışkın hal etrafında lineerleştirme ile elde edilen hal uzayı formu uygulamasında sadece set noktası takibi yapılmıştır. Model öngörmeli kontrol stratejisi MATLAB/MPC araç kutusu (*MPC toolbox*) kullanılmıştır.

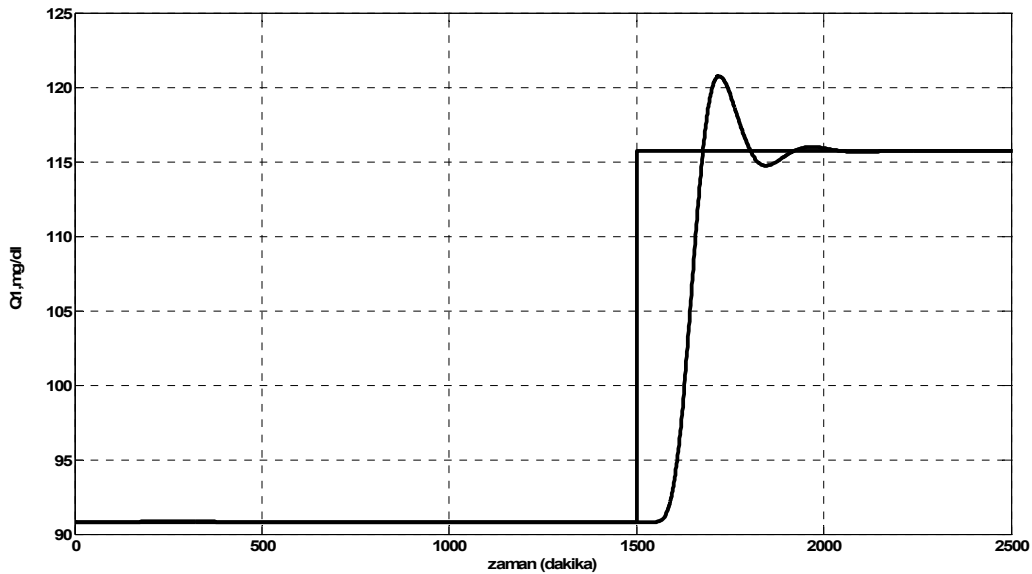
#### 4.2.1.1 Doğrusal olmayan model kullanılarak gerçekleştirilen model öngörmeli kontrol çalışması

Dinamik model kullanılarak gerçekleştirilen kontrol edici tasarımında iki farklı senaryo uygulanmıştır. İlki yemek etkisinin olmadığı ve yatışkın hale ulaşma süresi olan 1500. dakikadan sonra kontrollü değişkenin (plazma glikoz derişimi) 91 mg/dl'den 116 mg/dl ye basamak etkisi verilmesi şeklinde yapılmıştır. İkincisi 91 mg/dl sabit set noktası varlığında sanal deneğin tipik yaşamı sergileyecek şekilde 6 saat aralıklarla 3 farklı karbonhidrat alımını ve buna karşılık gele kontrol eylemini göstermektedir. Durum çalışması için MATLAB/Simulink'te oluşturulan kapalı döngü blok diyagramları şekil 4.11'de verilmiştir.

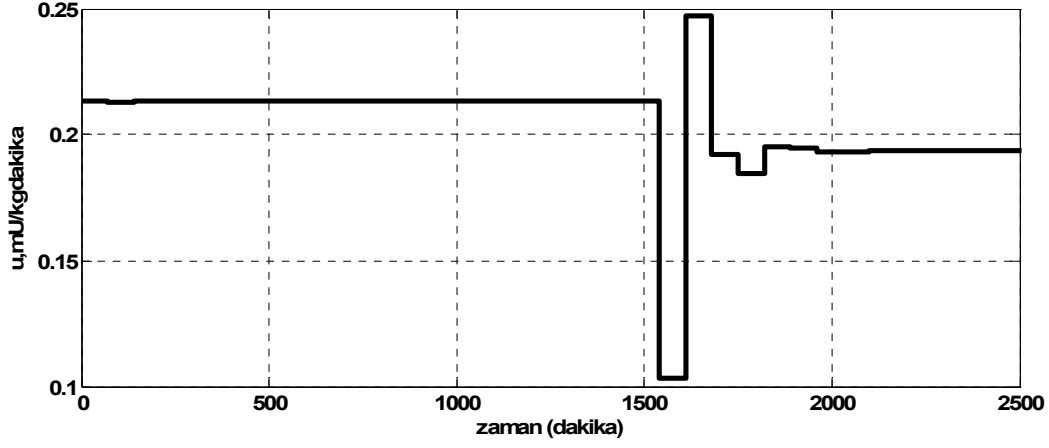


Şekil 4.11 Hovorka modeline ait kapalı döngü blok diyagramı

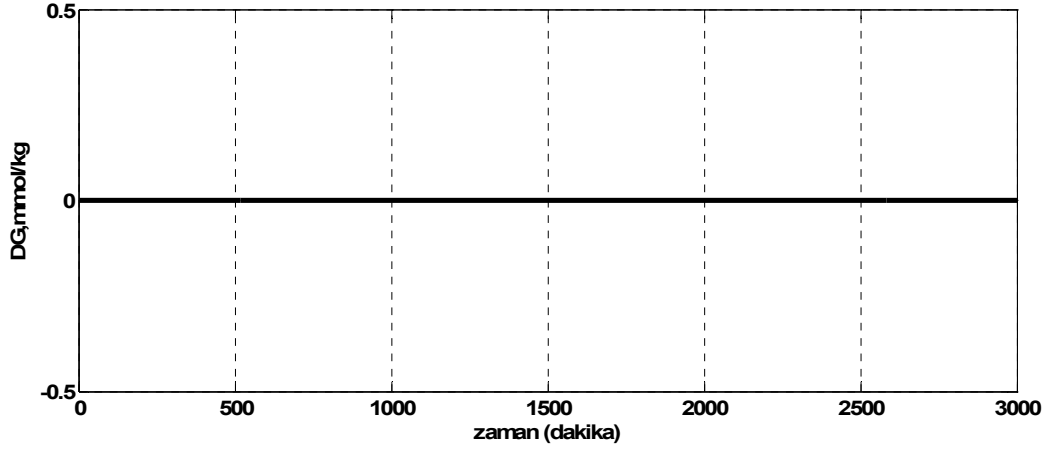
Kontrol eyleminin gerçekleştirilebilmesi amacıyla öncelikle, şekil 4.11’de gösterilen MPC kontrol edici bloğunun (*MPC controller*) tasarlanması gerekmektedir. Bu blok benzetim için gerekli olan tahmin ufku (*prediction horizon*), kontrol ufku (*Control horizon*) ve kontrol aralığını (*control interval*) belirleme olanağını sağlamaktadır. Sisteme girilen dinamik denklem ile MPC bloğu içerisinde kullanıcı tarafından girilen kontrollü değişken ve ayar değişkeni etrafında doğrusallaştırma sonucu elde edilen iki değer farkını alarak en uygun kontrol eylemi hesaplanmaktadır. Set noktası takibi için yapılan çalışmada kontrol ufku 24 tahmin ufku 100 ve kontrol aralığı 70 olarak kullanılmıştır. Aşağıdaki şekillerden de anlaşılacağı gibi modelde ölü zaman vardır ve bu durum süreli yayınlarla uyumludur (Marchetti *et al.* 2008).



Şekil 4.12 Yemek alımı yokken set noktasına pozitif yönde etki yapıldığında kan şekeri derişiminin zamanla değişimi

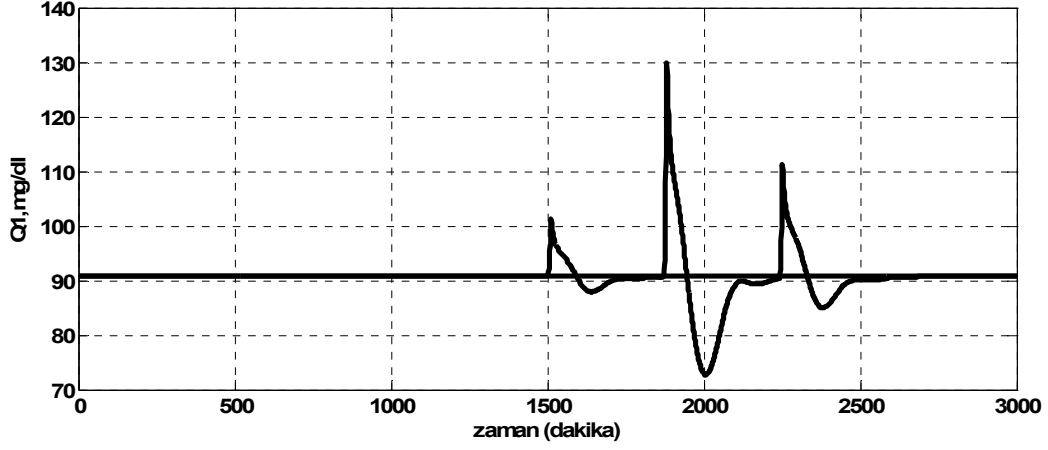


Şekil 4.13 Yemek alımı yokken set noktasına pozitif yönde etki yapıldığında insülin infüzyon hızının zamanla değişimi

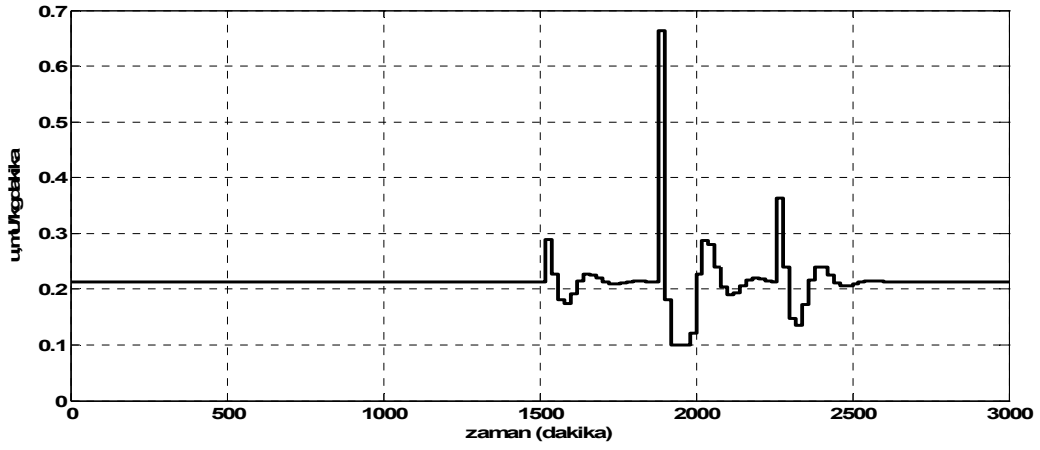


Şekil 4.14 Yemek alımı miktarının zamanla değişimi

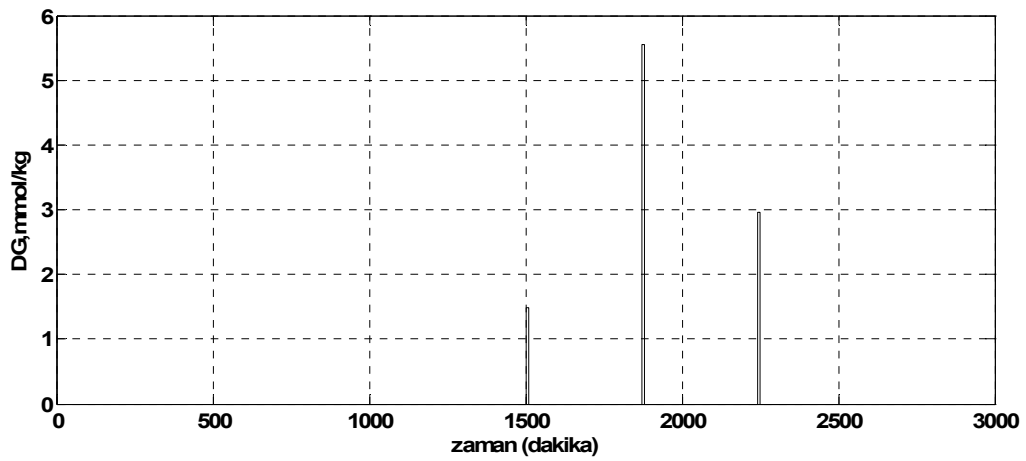
Sabit set noktası varlığında yemek alımı ile gelen düzensizliğin incelendiği ikinci durum çalışmasında MPC bloğu tasarımında tahmin ufku 50 kontrol ufku 30 ve kontrol aralığı 20 olarak alınmıştır. Benzetim çalışmalarına ait sonuçlar aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.15 Sabit set noktası varlığında plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi



Şekil 4.16 Sabit set noktası varlığında plazma insülin infüzyon hızının zamanla değişimi



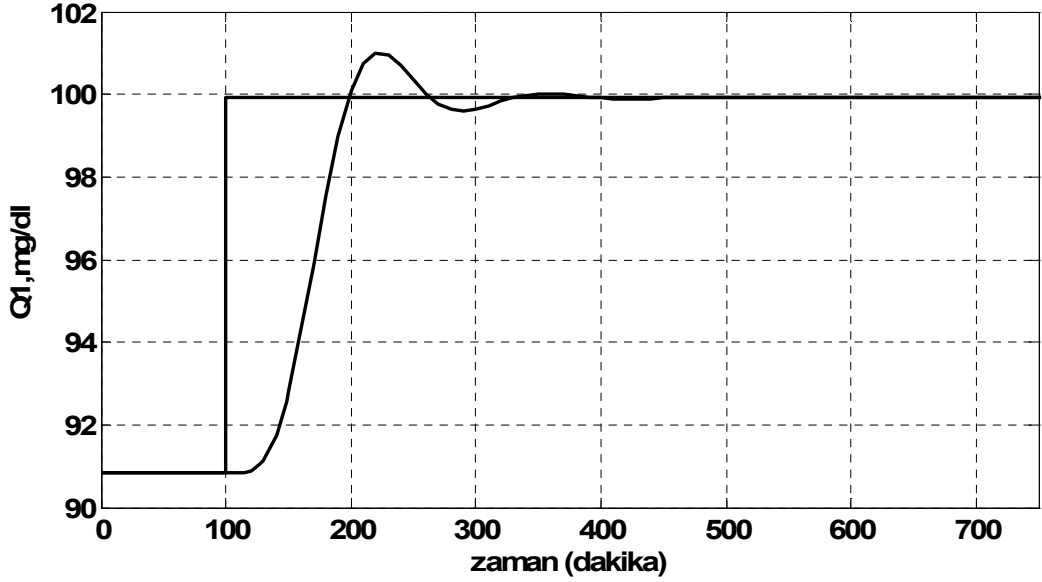
Şekil 4.17 Sabit set noktası varlığında yemek etkisinin zamanla değişimi



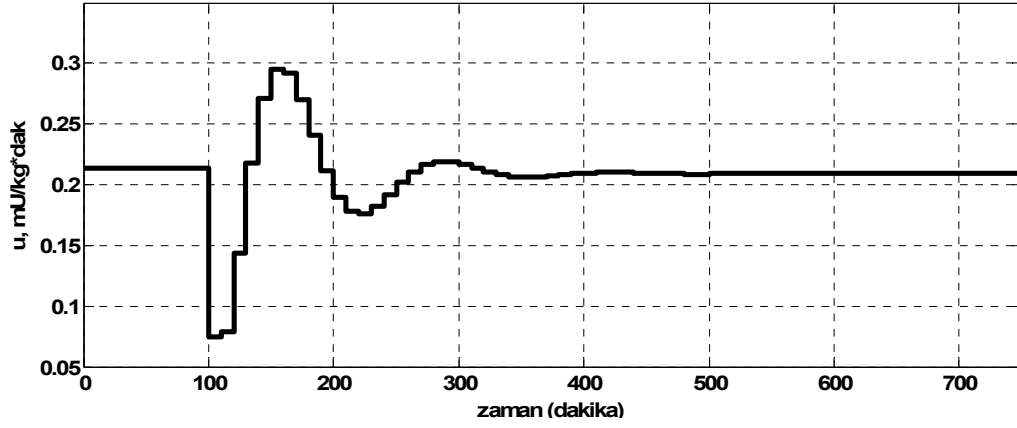
Hal uzayı formundan yola çıkılarak elde edilen transfer fonksiyonu şu şekildedir:

$$Gp(s) = \frac{-3.886 * 10^{-16} s^7 - 1.11 * 10^{-16} s^6 - 1.128 * 10^{-17} s^5 - 5.15 * 10^{-19} s^4 - 8.912 * 10^{-8} s^3 - 1.369 * 10^{-8} s^2 - 4.949 * 10^{-10} s - 2.615 * 10^{-12}}{s^8 + 0.416 s^7 + 0.0647 s^6 + 0.004786 s^5 + 0.0001839 s^4 + 3.808 * 10^{-6} s^3 + 4.19 * 10^{-8} s^2 + 2.246 * 10^{-10} s + 4.579 * 10^{-13}}$$

Hal uzayı formundaki model için model öngörmeli kontrol edici tasarımında tahmin ufku, kontrol ufku ve kontrol aralığı sırasıyla 100, 24 ve 10 olarak kullanılmıştır. Set noktası takibinin yapıldığı benzetim sonuçlarına ait grafikler şekil4.19-4.20'de verilmiştir.



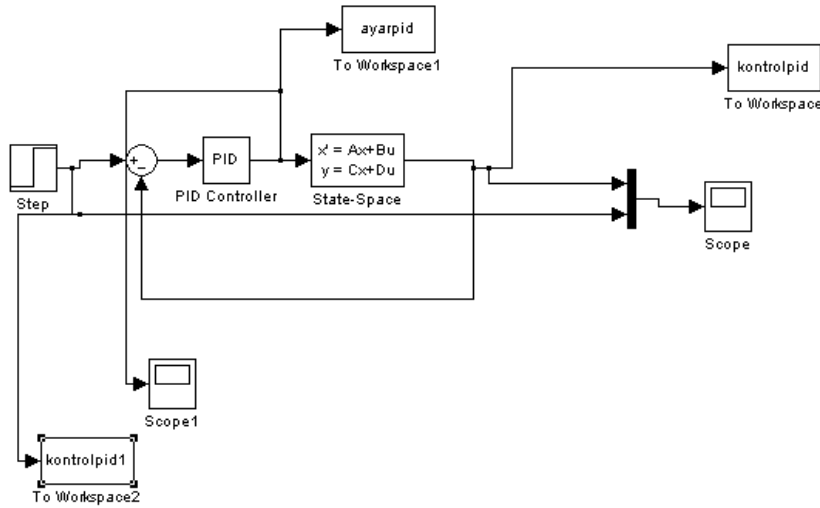
Şekil 4.19 Hal uzayı formundaki modele ait kontrol edici tasarımında plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi



Şekil 4.20 Hal uzayı formundaki modele ait kontrol edici tasarımında insülin infüzyon hızının zamanla değişimi

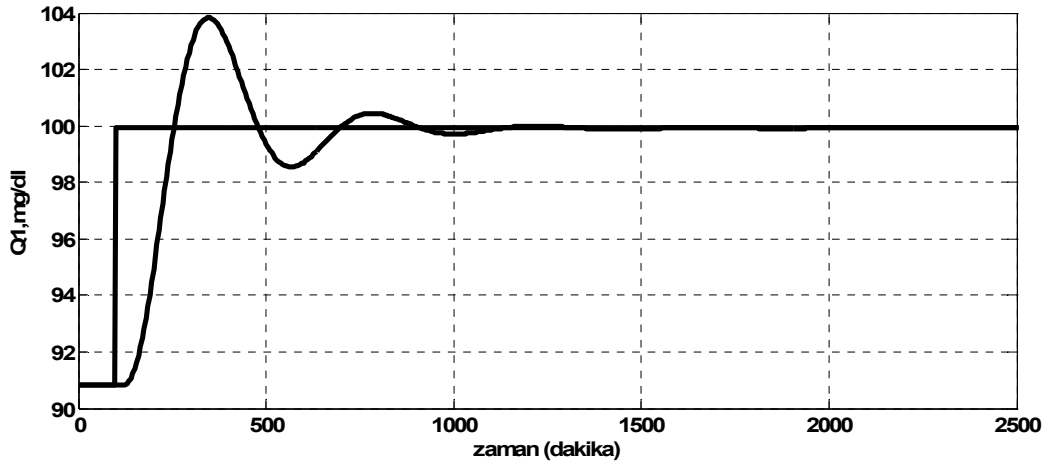
#### 4.2.2 Oransal-İntegral-Türevsel Kontrol Edici (PID)

Bu çalışma kapsamında yukarıda verilen hal uzayı formundaki model kullanılarak kapalı devre PID kontrol benzetimleri yapılmıştır. MATLAB/Simulink'te gerçekleştirilen benzetimlerde sadece set noktası takibi yapılmıştır. MATLAB ortamında oluşturulan kontrol blok diyagramı şekil 4.21'de verilmiştir.

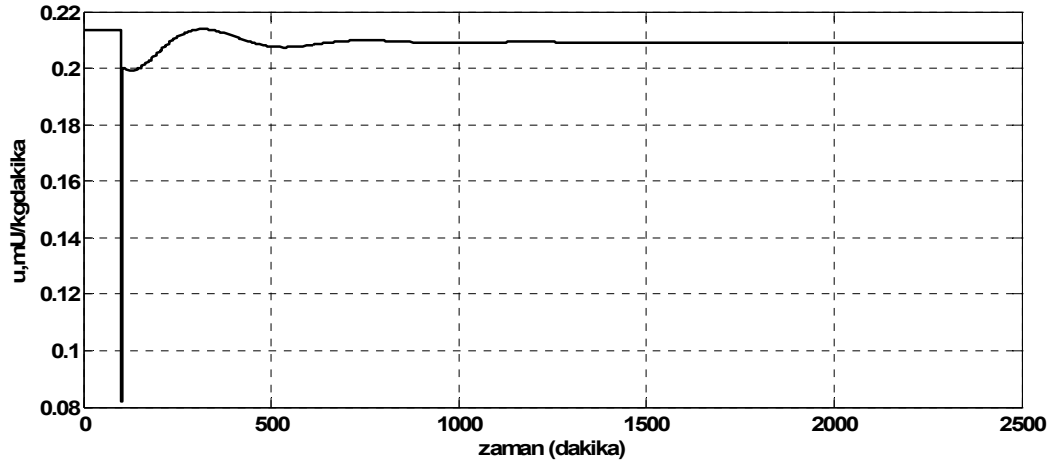


Şekil 4.21 PID kontrol edici tasarımının Simulink gösterimi

Kontrol edicilerin parametrelerinin belirlenmesinde *margin* komutu ile oluşturulan bilgisayar programında köklerin pozitif olmasına bağlı olarak kararsızlık gözlenmiş eş salınım yakalamak amacıyla son kazanç değeri (*ultimate gain*,  $K_u$ ) ve periyot değeri deneme yanılma yöntemiyle sırasıyla -0.923 ve 370 dakika olarak bulunmuştur. PID kontrol edici tasarımında *Ziegler-Nichols* yöntemi kullanılmıştır. PID kontrol edicisine ait benzetim çalışması çıktıları şekil 4.22 -4.23’de verilmiştir.



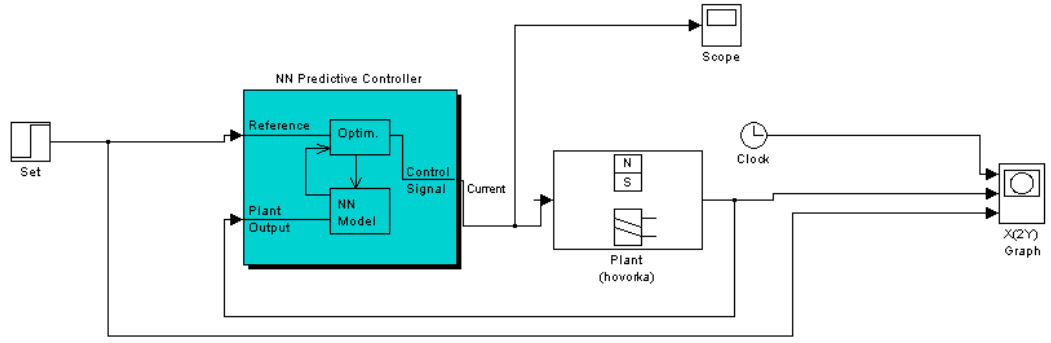
Şekil 4.22 Kontrollü değişkenin zamanla değişimi



Şekil 4.23 Ayar değişkeninin zamanla değişimi

### 4.2.3 Yapay Sinir Ağı Temelli Model Öngörmeli Kontrol (NN-MPC)

Yapay sinir ağı temelli kontrol edici tasarımında öncelikle sistem modeli elde edilir. Ağın eğitimi tamamlandıktan sonra aşağıdaki şekilde gösterilen NN-MPC araç kutusu (*NN-MPC toolbox*) kullanılır



Şekil 4.24 YSA temelli model öngörmeli kontrol diyagramı

Açık döngü benzetim çalışması ile elde edilen veriler yapay sinir ağı temelli kontrol edicinin eğitiminde kullanılmıştır.. Sistem tanımlama işlemi olarak belirtilen bu basamakta gizli katmanda 12 tane nöron kullanılmış, örnekleme aralığı 50 dakika olarak tanımlanmıştır. Optimizasyon adımı oldukça iyi sonuçlar veren *Levenberg-Marquardt* algoritması tercih edilmiştir. Sistem tanımlama adımından sonra gelen kontrol basamağında ise parametre değerleri aşağıdaki çizelge 4.1’de verilmiştir.

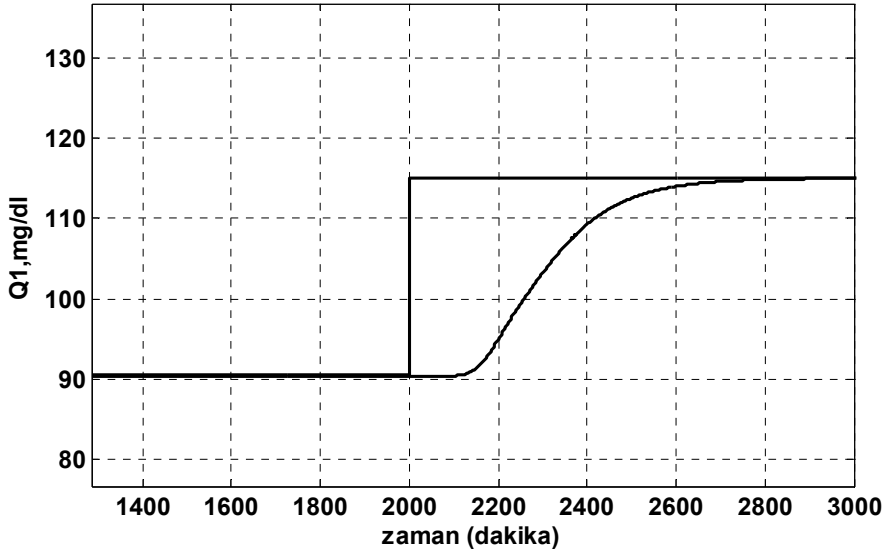
Çizelge 4.1 NN-MPC kontrol için kullanılan parametreler

Parametrelerin isimleri	Değerleri
Saklı katmandaki nöron sayısı	12
Eğitim algoritması	Levenberg-Marquardt
Eğitim verisi	Normalize edilmiş
Eğitimdeki maksimum iterasyon sayısı	10000
Optimizasyon ufku ( $N_2$ )	20
Kontrol ufku ( $N_u$ )	2
Minimizasyon yöntemi	Geri takip tekniği kullanılarak tek boyutlu minimizasyon yöntemi

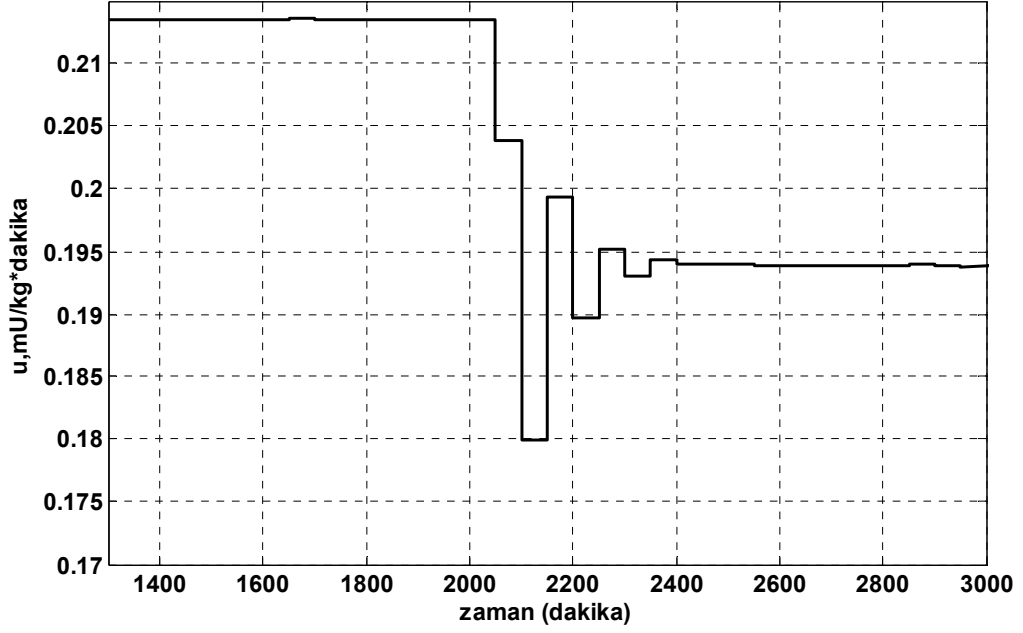
Çizelge 4.1 NN-MPC kontrol için kullanılan parametreler (devam)

Kontrol ağırlık faktörü ( $\rho$ )	0.1
Tarama parametresi ( $\alpha$ )	0.1

Geri yayılım algoritması kullanılarak yapılan kontrol yönteminde, tek boyutlu minimizasyon tekniği seçilmiştir. Kontrol çalışmaları için yemek etkisinin olmadığı model kullanılarak veri oluşturulmuş ve set noktası takibi gerçekleştirilmiştir. Benzetime ait sonuçlar şekil 4.25-4.26’da verilmiştir.



Şekil 4.25 YSA temelli model öngörmeli kontrol stratejisinden elde edilen benzetim çıktısı (kontrollü değişkenin zamanla değişimi)

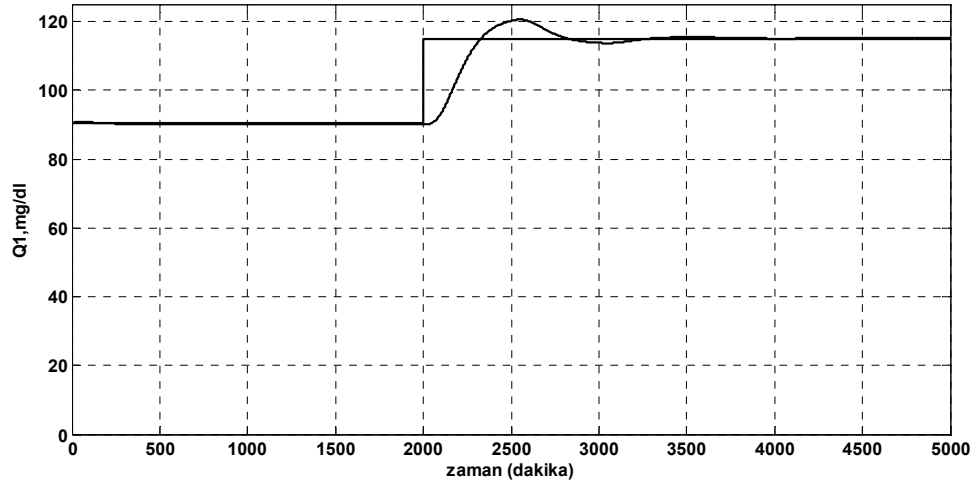


Şekil 4.26 YSA temelli model öngörmeli kontrol stratejisinden elde edilen benzetim çıktısı (ayar değişkeninin zamanla değişimi)

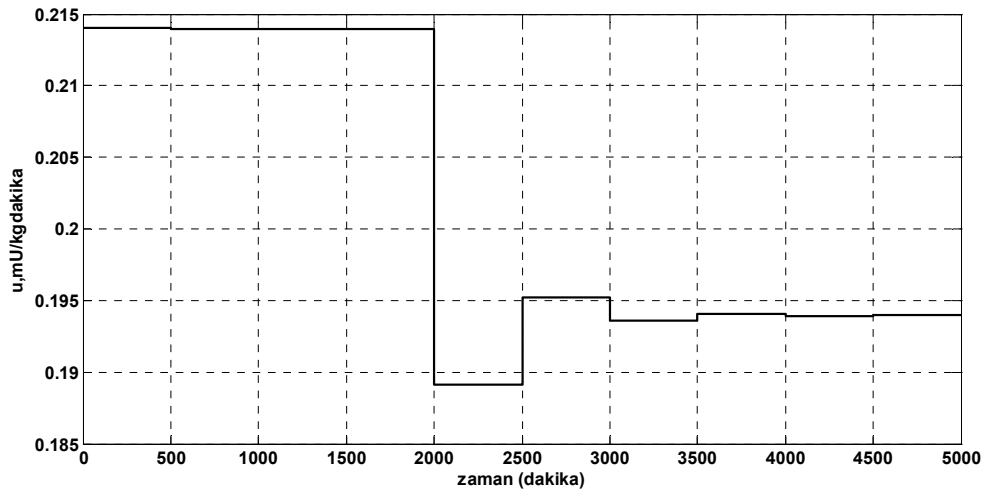
#### 4.2.4 NARMA-L2 Kontrol (Geri beslemeli Lineerleştirilmiş Kontrol, FLC kontrol)

Geri beslemeli lineerleştirilmiş kontrol tekniği olarak bilinen NARMA-L2 (*Nonlinear Auto Regressive Moving Average*) tekniğinde set noktası takibi yapılmıştır. Bu amaçla saklı katmandaki nöron sayısı 20 örnekleme aralığı 500 dakika olarak tanımlanmıştır. Ağın eğitimindeki iterasyon sayısı 10000 olarak girilmiş ve normalize edilmiş eğitim verisi kullanılmıştır. Optimizasyon için yapay sinir ağı temelli kontrol edicide de kullanılmış olan *Levenberg-Marquardt* seçilmiştir.

Elde edilen benzetim sonuçları şekil 4.27-4.28'de verilmektedir:



Şekil 4.27 NARMA-L2 kontrol stratejisinden elde edilen benzetim çıktısı (kontrollü değişkenin zamanla değişimi)



Şekil 4.28 NARMA-L2 kontrol stratejisinden elde edilen benzetim çıktısı (ayar değişkenin zamanla değişimi)

#### 4.2.5 SQP&NLMPC (Doğrusal Olmayan Model Öngörmeli Kontrol ve SQP Algoritması)

SQP (*Sequential Quadratic Programming*) çoğunlukla optimizasyon problemlerinin çözümünde kullanılmaktadır. Çalışmanın bu kısmında SQP algoritması kontrol amaçlı olarak kullanılmış, öncelikle set nokrası takibi yapıldıktan sonra yemek miktarından kaynaklı olarak düzensizlik etkileri incelenmiş ve en sonunda da hem set nokrası takibi hem de düzensizlik etkisi bir arada incelenmiştir. SQP algoritmasının temel mantığı

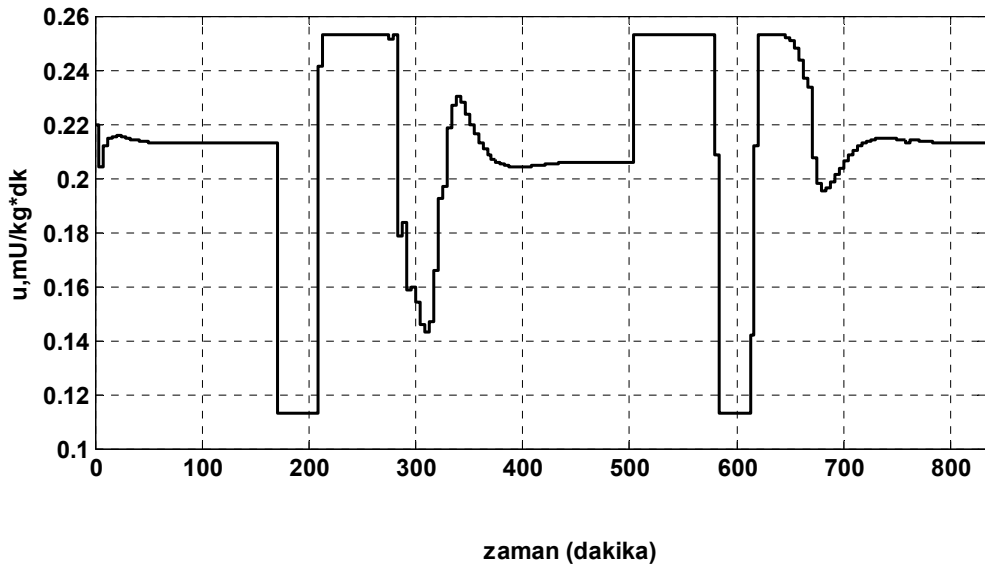
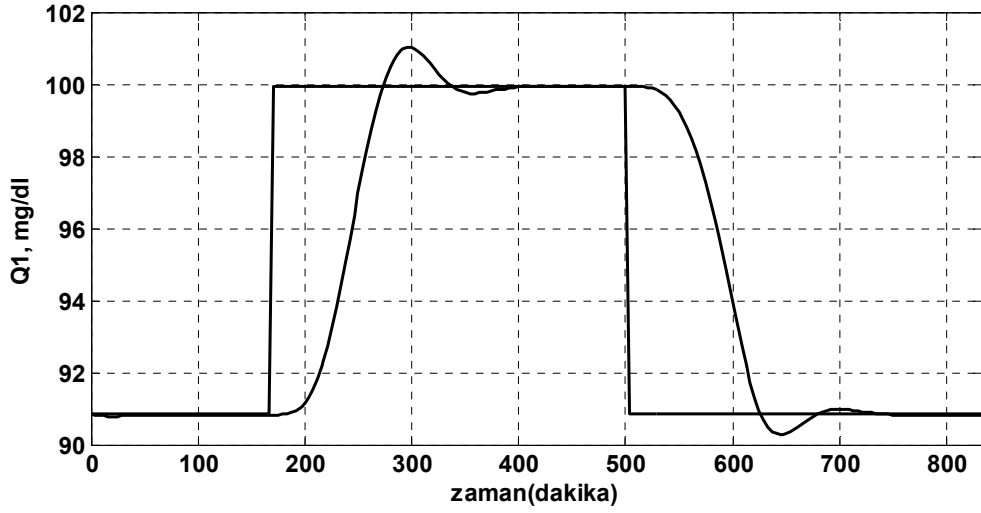
model öngörmeli kontrol (MPC) tekniğine benzemektedir. Doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol tekniğinin (NLMPC) çok değişkenli ve kısıtlamaları olan pek çok nonlinear modele uygulanabilirliği nedeniyle SQP algoritmasına benzemektedir.

Biyolojik sistemler gibi pek çok karmaşık modellerin kontrolü aşamasında doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol (NLMPC) tekniğinin kullanımı yaygın olmaya başlamakla birlikte artık zorunluluk teşkil etmektedir. Çünkü pek çok süreç, doğrusal modellerden ziyade doğrusal olmayan modeller kullanılarak tanımlanmaktadır. Başarılı bir kontrol çalışması sürecin doğrusal olmayan dinamiğini anlamaktan geçmekle birlikte, doğrusal olmayan programlama teknikleri (NLP) kullanımı model öngörmeli kontrol tekniğinde alternatif olarak görülmektedir. Bu amaçla doğrusal olmayan model öngörmeli kontrol amaçlı SQP tekniği kullanılmıştır. Yemeğin düzensizlik etkisinin incelendiği kontrol çalışmalarında profil kayan pencere (*moving horizon*) şeklinde uygulanmıştır.

Programlama aşamasında hal değişkeni ve ayar değişkeni için başlangıç değerleri tanımlanmış, ayar değişkeni olan insülin infüzyon hızı ( $u$ ) için alt ve üst sınır değerleri verilmiştir. Model 4.165 dakika örnekleme zamanı ile  $t_{final}$ 'e kadar çözülmüştür. Her adım aralığı sonunda bulunan hal değişkenleri bir sonraki adımda başlangıç koşulu olarak kullanılmıştır. Modelden elde edilen veriler ile set noktası arasındaki farkların karelerinin toplamına dayanan amaç fonksiyonu minimize edilmiştir. İstenilen ölçüt sağlandığında optimizasyon işlemi sona erer. Uygun ayar değişkenleri bulunduktan sonra bir vektörde toplanır ve bu işlem tahmin ufku tamamlanana kadar devam eder. Program sonunda elde edilen  $u$  vektörü uygulanması gereken profili verir. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki grafiklerde verilmektedir:

İlk benzetim çalışmasında 166 dakika sistem kontrollü değişken olan plazma glikoz derişiminin yatışkın koşul değeri 91 mg/dl 'de tutulmuştur. 166. dakikada set noktasına pozitif yönde etki verilmiş tekrar yatışkın koşul sağlandıktan sonra 500. dakikada negatif yönde etki verilmiştir. Glikoz derişimine ait set noktasının artışı ayar değişkeni olan insülin infüzyon hızının azalmasına neden olur. Çalışmadaki sanal deneğin insülin

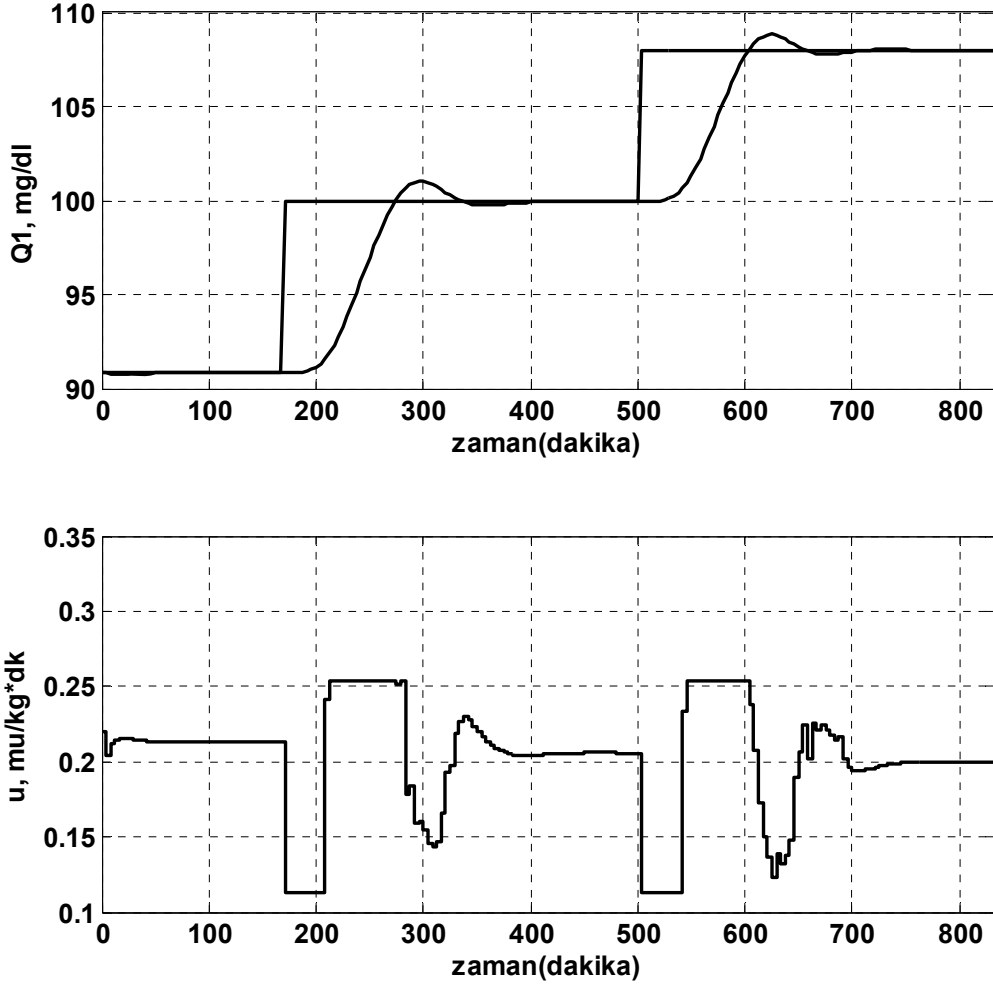
infüzyon pompasına bağlı olduğu varsayıldığından kan şekeri değerinin artması insülin infüzyon hızının artmasına neden olacaktır.



Şekil 4.29 SQP kontrol ile pozitif-negatif set noktası takibi

2. benzetim çalışmasında set noktasının pozitif yönde etkileri ard arda incelenmiştir. İlk olarak 166. dakikaya kadar glikoz değeri set noktası olan 91 mg/dl de tutulmuş, ardından 100 mg/dl'ye getirilmiştir. 500. dakikada ise glikoz derişiminin yeni değeri 108 mg/dl olarak tanımlanmıştır. Yukarıda ve burada yapılan benzetim çalışmasında hastanın yemek almadığı varsayılmıştır. Kontrollü değişkene verilen bir basamak etki

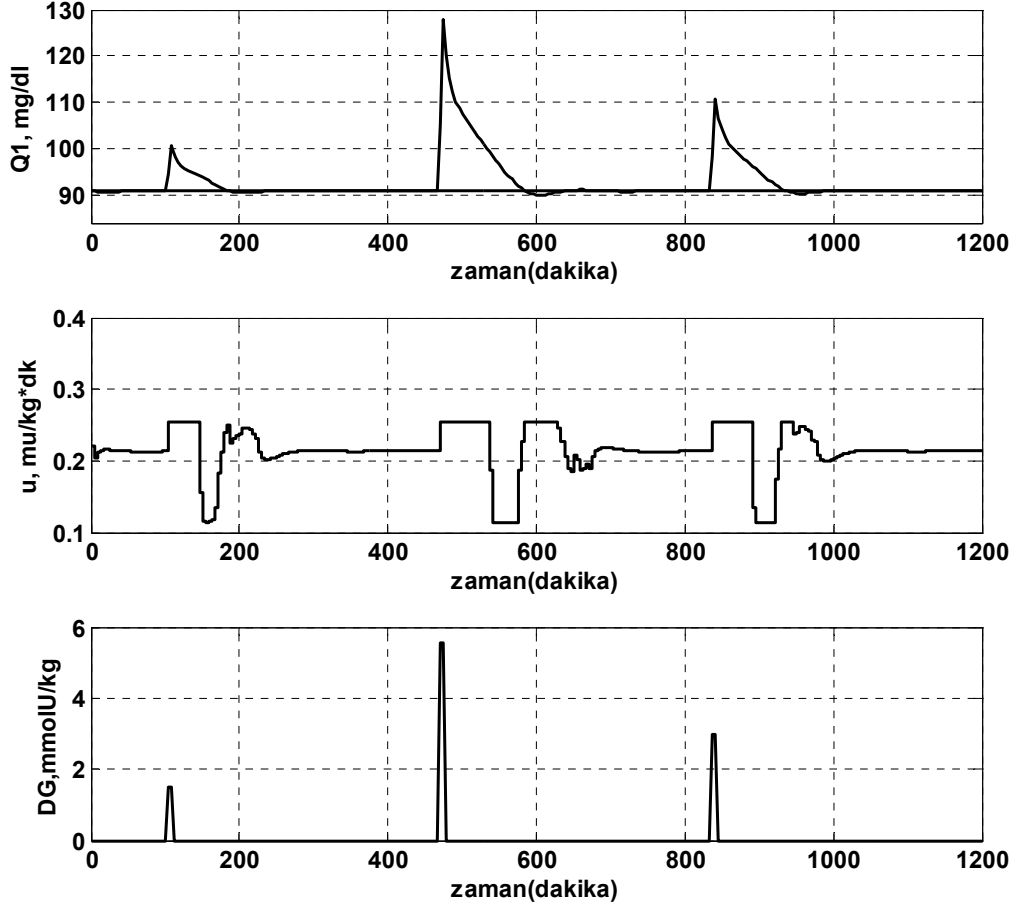
ayar değişkeninde azalmaya neden olacaktır. Dolayısıyla ilk basamak etkinin verildiği 166. dakikada insülin infüzyon hızındaki düşme beklenen bir sonuçtur. Aşağıdaki grafiklere bakıldığında 500. dakikadaki basamak etkide de aynı durum gözlenmiştir.



Şekil 4.30 SQP kontrol ile pozitif-pozitif set noktası takibi

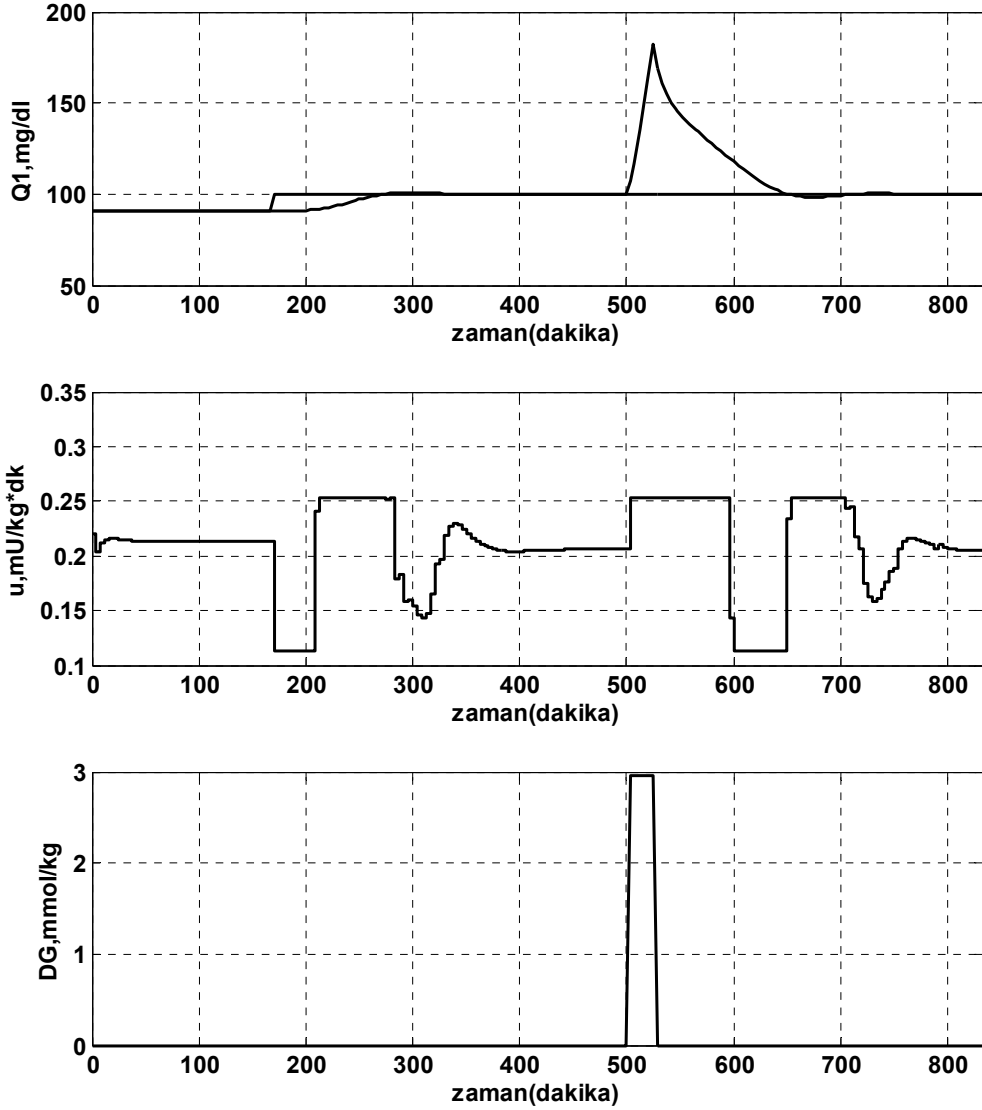
3. benzetim çalışmasında ise yemek alımından kaynaklı olarak düzensizlik etkisi incelenmiştir. Başlangıçta sanal deneğin 20 g karbonhidrat alımına eş değer bir kahvaltı yapmasının ardından 75 g karbonhidrata eş değer kuvvetli bir öğle yemeği ve bağlı olarak daha az karbonhidrat içeren akşam yemeği yediği düşünölmüştür. İlk öğün sistemi yatışkın koşula getirdikten sonra verilmiştir. Sistem yaklaşık olarak 100 dakikada yatışkın koşula gelmiş ve diğer öğünler altışar saat aralıklarla verilmiştir. Sanal deneğin kan şekeri değeri yemeğin olmadığı koşullarda yatışkın hal değeri olan

91 mg/dl de seyretmiş, ardından 20 g karbonhidrata eşdeğer glikoz verildiğinde yükselmiştir. İkinci öğün diğer her iki öğünden daha fazla karbonhidrat içermektedir ve bu durum kan şekeri değerinin artışında gözlenmiştir.



Şekil 4.31 SQP kontrol ile düzensizlik etkisinin incelenmesi

Dördüncü çalışmada set noktası takibi ve yemek etkisini birlikte incelenmiştir.. Sisteme basamak etki 166. dakikada uygulanmış, set noktası yakalandıktan sonra düzensizlik etkisi olan yemek alım miktarı 40 g karbonhidrata eş değer olacak şekilde 500. dakikada verilmiştir. Yemek etkisi ile birlikte kan şekeri değerinin artışı aşağıdaki grafiklerde gözlenmektedir. İnsülin infüzyon hızı eğilimi kan şekeri değişimine uygun olarak yakalanmıştır.



Şekil 4.32 SQP kontrol ile set noktası takibi ve düzensizlik etkisinin incelenmesi

#### 4.2.6 Modelin klinik verilerle test edilmesi

Modellerin klinik veri ile değerlendirilmesi konusunun süreli yayınlardaki eksikliği üzerine Gülhane Askeri Tıp Akademisi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Birimi ile birlikte deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Çalışma şu aşamaya kadar sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hovorka modelinin OGTT testinden alınan veriler ile değerlendirilmesi amacıyla yapılan benzetim çalışmalarına ait

açıklamalar bölüm 4.2.6.2 de verilmiştir. Bu amaçla yedi olgu çalışması yapılmıştır. Aslında hastanelerde diyabetik hasta popülasyonu fazla olmasına rağmen gerek bu kişilerin bulunması gerekse de razı edilip çalışılması da yadsınamaz bir gerçektir. Bu problemler aşıldıktan sonra diyabetik hasta verileri ile çalışmanın çok daha sağlıklı sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

#### **4.2.6.1 Deneysel yöntem**

Çalışma kapsamında, sağlıklı bireyler, kan değerleri belli bir protokole göre izlenmek üzere bir gün süreyle klinikte gözlem altında tutulmuştur.

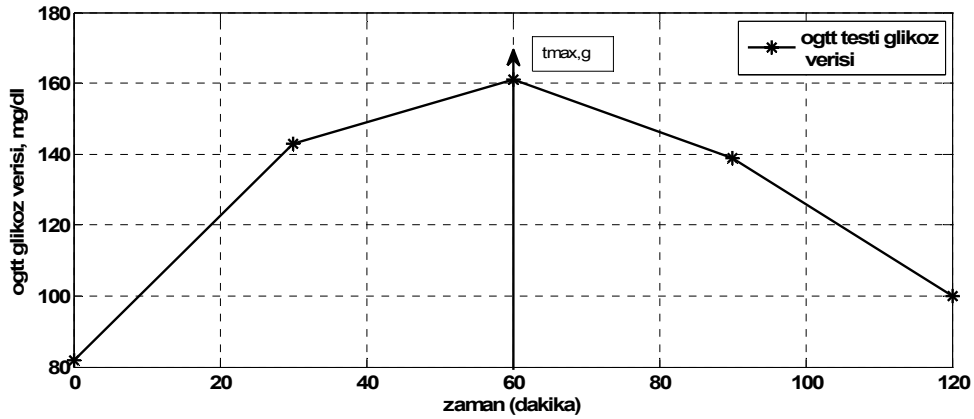
Klinik deneylerden bir gün önce sabah deneklere karın bölgesinden (*abdominal*) sürekli glikoz ölçüm sistemi (CGMS) takılmıştır. Sürekli glikoz ölçüm cihazı interstisyel kısımdaki glikoz derişimin ölçmekte ve karın bölgesine takıldığı andan itibaren 2, 6 ve 12. saatlerde parmaktan alınan kan şekeri ölçümleri ile kalibre edilmektedir. İlk kalibrasyon zamanı olan 2. saatten sonra glikoz değerleri izlenmeye (*glikoz moniterizasyonu*) başlanmıştır. Öğleden sonradan itibaren kafein tüketimi, aşırı sıvı alımı, sıvı dengesini etkileyebilecek alkol alımı vs. gibi etkenlerden kaçınılmalıdır. Deneylerin açlık koşullarında (*fasting condition*) gerçekleştirilmesi sebebiyle gecedan itibaren kalori içeren gıda ve sıvılar alınmamıştır. Deney sabahı sıvı dengesini etkileyebilecek şekilde fazla su içiminden kaçınılmalıdır.

Deneyler diyet polikliniğinde sabah 8.30 da başlamıştır. Boy-kilo-karın çevresi ölçüldükten sonra bioelektrik impedans (BIA) yapılarak bazal metabolizma hızı, vücuttaki yağ ve su oranları ve günlük enerji gereksinimi tespit edilmiştir. Daha sonra Endokrinoloji kliniğinde brakial kateterizasyon sonrasında alınan 0. dakika kan örneğinde glikoz (açlık kan şekeri değeri), toplam kolesterol, iyi ve kötü huylu kolesterol, trigliserit, açlık koşullarındaki insülin, kortizol, büyüme hormonu (*growth hormone, GH*), büyüme hormonu faktörü (IGF-1), kan hücreleri sayımı ve HbA1c tahlilleri yapılmıştır. Plazma glikoz ve plazma insülin derişimleri kullanılarak HOMA indeksi hesaplanmıştır.

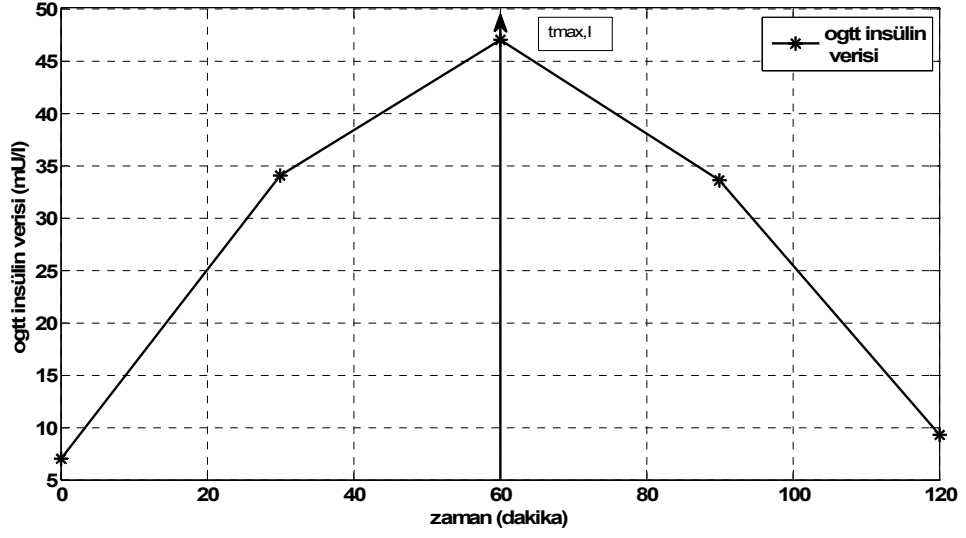
Bu analizlerden sonra 300 ml su içerisinde eritilmiş 75 gr D-glikoz deneklere ağız yoluyla yüklenmiştir. Oral glikoz tolerans testi (OGTT) kapsamında yapılan bu analizlerde glikoz alımından 30–60–90 ve 120. dakikalarda plazma insülin ve plazma glikoz derişimlerini belirlemek amacıyla 2 ml kan örneği alınmıştır.

Saat 12.00 de deneklerin öğle yemeği ihtiyacını karşılamak adına ENSURE®Abbott besleme çözeltilisinden bireylerin günlük enerji gereksinimleri oranında belirli bir miktar verilmektedir. Bu miktar genel olarak bireyin günlük enerji gereksiniminin yaklaşık % 40 1 oranında hesaplanmaktadır. Standart öğle yemeği olarak tanımlanan bu alımdan önce ve 120 dakika sonra da kan numunesi alınarak glikoz ve insülin derişimleri için analizlenmiştir.

Analizlenecek kan numuneleri 5000 rpm'de 15 dakika santrifüjlendikten sonra eppendorf tüplerde 1 ml'lik kısımlara ayrılıp, -80°C de dondurulmuştur. Daha sonra glikoz ve insülin derişimleri için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Laboratuvarları'na teslim edilmiştir. OGTT testi sonucunda bir olguya ait plazma glikoz ve plazma insülin derişimine ait örnek grafik şekil 4.32 de verilmektedir:

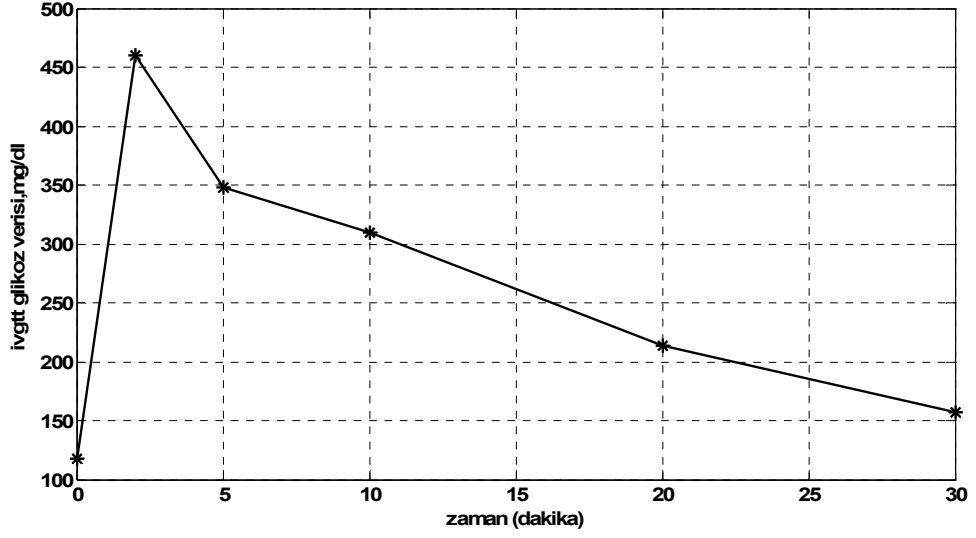


şekil 4.33 OGTT testi ile elde edilen plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi (Klinik veri, olgu 1)



Şekil 4.34 OGTT testi ile elde edilen plazma insülin derişiminin zamanla değişimi (Klinik veri, olgu 1)

Deneilerin damardan glikoz yükleme testi (IVGTT) aşamasında saat 16:00 de analizlere başlanmıştır. 0.5 g glikoz\*ideal vücut ağırlığı ile hesaplanan %50'lik glikoz çözeltisi hızlı bolus tekniğiyle (enjeksiyon süresi<3 dakika) vücuda verilir. 0–2–5–10–20 ve 30. dakikalarda alınan kapiler glisemi ile plazma glikoz pik değerinin yarısına indiği süre ( $t_{1/2}$ ) hesaplanır. Daha sonra  $K = (0.693/t_{1/2}) * 100$  formülü kullanılarak kişisel glikoz tüketim katsayısı belirlenecektir. Belirlenen bu değer plazma kompartımanından interstisyel kısma glikoz transfer hız sabitini verir. Örnekler çok sık aralıklarla alındığı için plazma insülin değerleri çoğu kez ölçülememiştir. IVGTT testi uygulanan bir olguya ait plazma glikoz derişiminin zamana karşı grafiği aşığıda verilmiştir.



Şekil 4.35 IVGTT testi ile elde edilen plazma glikoz derişiminin zamanla değişimi (Klinik veri, olgu 1)

#### 4.2.6.2 Benzetim alışması

Benzetim alışmaları kapsamında IVGTT testi süresince plazma insülin derişimi düzenli olarak lulememiştir. Bu duruma bağlı olarak modelin gerçek verilerle test edilmesi aşamasında iyi sonuçlar alınamamıştır..Bergman modeli hem OGTT hem de IVGTT testi verileri kullanılarak değerlendirilmeye çalışılmış ancak benzetim verileri ile gerçek veriler arasında büyük farklılıklar gözlenmiştir.

Hovorka modeli ile yapılan çalışmalarda da bazı olgular için iyi sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen bazıları için istenilen sonuçlar elde edilememiştir. En iyi sonuçlar yukarıda grafiği verilen olgu 1 için elde edilmiştir. Benzetim çalışmalarına başlamadan önce alınan tüm OGTT verileri bazında kişiye özgü türetilebilecek parametrelere bakılmıştır. 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda alınan plazma glikoz ve plazma insülin verileri zamana karşı grafiğe geirilmif ve grafiklerin pik yaptığı noktalarda her bir denek için maksimum insülin ve glikoz derişimlerinin gözlendiği ve modelde  $t_{max,I}$  ve  $t_{max,G}$  olarak tanımlanan değişkenler belirlenmiştir.

Beden kitle indeksini belirlemek amacıyla her bir bireye ait kilo llm ve modelde birim vücut ağırlığı başına verilen insülin infüzyon miktarı tanımlanmıştır. Denekler

sağlıklı bireyler olduklarından dolayı dışardan insülin infüzyonu söz konusu olmamıştır. Klinik veriler ile benzetim verilerinin arasındaki en uygun değişimi tanımlamak için optimum insülin infüzyon hızı tanımlamasına gidilmiştir. Bu nedenle de her birey için farklı insülin infüzyon hızı ( $u$ ) belirlenmiştir. Hovorka modelinde plazma glikoz derişimi  $Q_1$  olarak gösterilmiştir. Genellikle mg/dl olarak tanımlanan bu değişken için model üzerinde yapılan boyut analizi sonucu mmol/kg birimi bulunmuştur. Bu birim birey ağırlığı başına (kg) mmol olarak plazma glikoz derişimini vermektedir. Her bir bireyin ağırlığı farklı olduğundan bu değişken de kişiye özel olarak tanımlanmıştır.

Modelde yer alan diğer bir hal değişkeni olan  $Q_2$  interstisyel kısımdaki glikoz derişimini tanımlamaktadır. Deneysel çalışma kapsamında sürekli glikoz ölçüm sistemi (CGMS) cihazı yardımıyla 5'er dakika aralıklarla interstisyel glikoz derişimi ölçülmüştür. Benzetim çalışmaları kapsamında ise  $Q_2$  değişkenini  $Q_1$ 'e bağlayan eşitlik kullanılmıştır (Hovorka *et al.* 2002).

Karbonhidrat sindirim miktarı olarak tanımlanan  $D_G$  parametresi için boyut analizi sonucunda mmol/kg birimine ulaşılmıştır. Birim birey ağırlığı başına sindirilen glikozun mmol karşılığını tanımlayan bu değişken her birey için farklı olarak belirlenebilmiştir. Biyolojik olarak vücuda verilen karbonhidrat %100 oranında sindirilmektedir.

İnsülin absorpsiyon miktarlarını tanımlayan  $S_1$  ve  $S_2$  hal değişkenleri temelde dışardan insülin infüzyon miktarına göre tanımlandığı için süreli yayınlarda insülin infüzyon pompası için tanımlanan aralıkta olan 1 U/h insülin infüzyon hızına göre belirlenmiştir ve her birey için aynı alınmıştır.

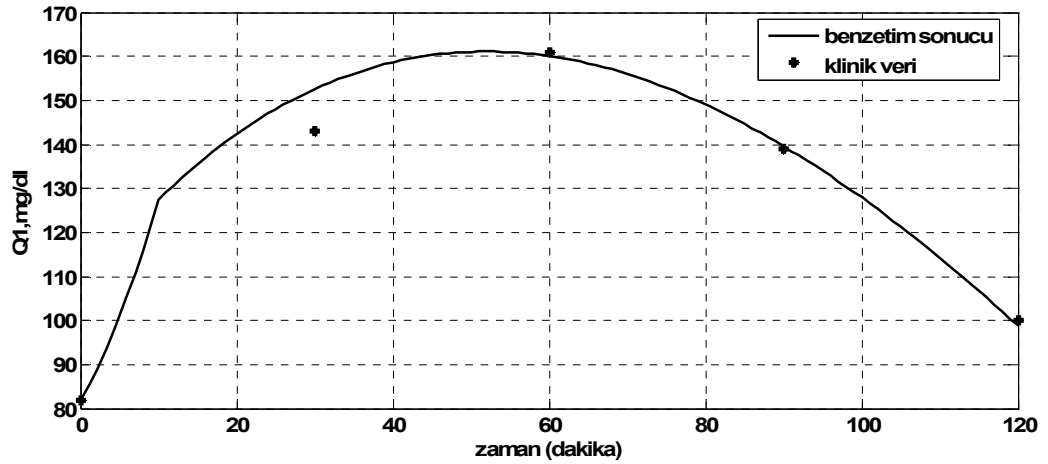
OGTT sırasında plazma insülin derişimi 30'ar dakika aralıklarla ölçülebildiğinden ve 0 anındaki değer bazal değer olarak alınabildiğinden modelde I olarak tanımlanan hal değişkeni de kişiye özel olarak benzetimde kullanılmıştır.

İnsülinin glikoz metabolizması üzerine etkisini tanımlayan ve modelde  $x_1$ ,  $x_2$  ve  $x_3$  olarak gösterilen değişkenlerin başlangıç koşulları için Hovorka *et al.* 2002 çalışmasında verilen denklemler kullanılmıştır. Bu denklemlere yer alana parametreler (kinetik

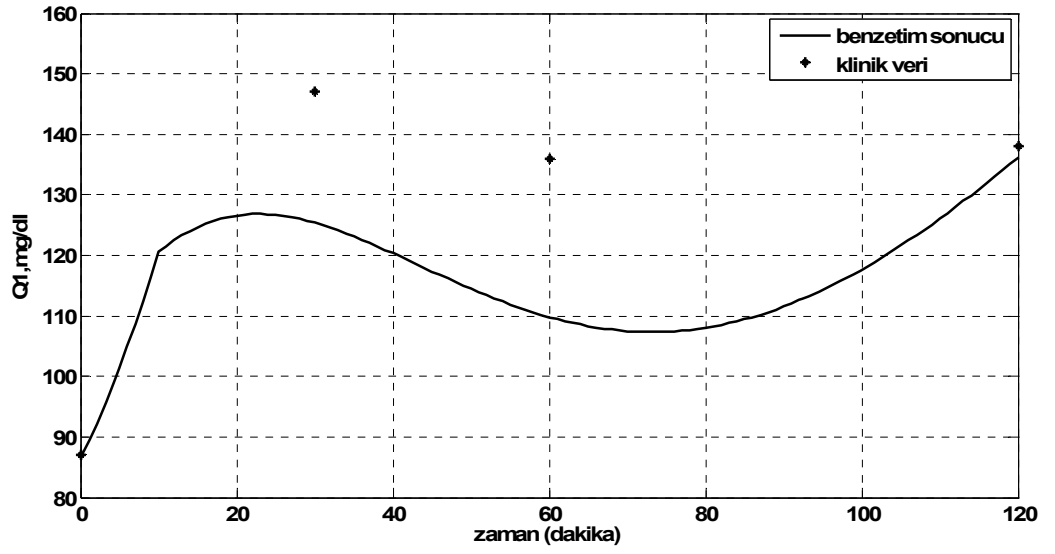
sabitler, k) Hovorka *et al.* 2004 makalesinden alınmıştır. Ancak bazal insülin değerinin etkisiyle  $x_1$ ,  $x_2$  ve  $x_3$  hal değişkenleri kişiye özel değerler haline gelmiştir.

IVGTT testi kapsamında K ile tanımlanan kişisel glikoz tüketim hızı Hovorka modelindeki  $k_{12}$  (plazma kopartmanından interstisyel kısma glikoz transferi için hız sabiti) parametresine eş değer olarak alınmıştır. VGTT testinde plazma glikoz derişimi her birey için 0–2–5–10–20 ve 30. dakikalarda glukometre kullanılarak ölçülebildiğinden yarılanma süresi belirlenebilmiş ve  $k_{12}$  parametresi kişiye özgü forma getirilmiştir (Üçkaya 2008).

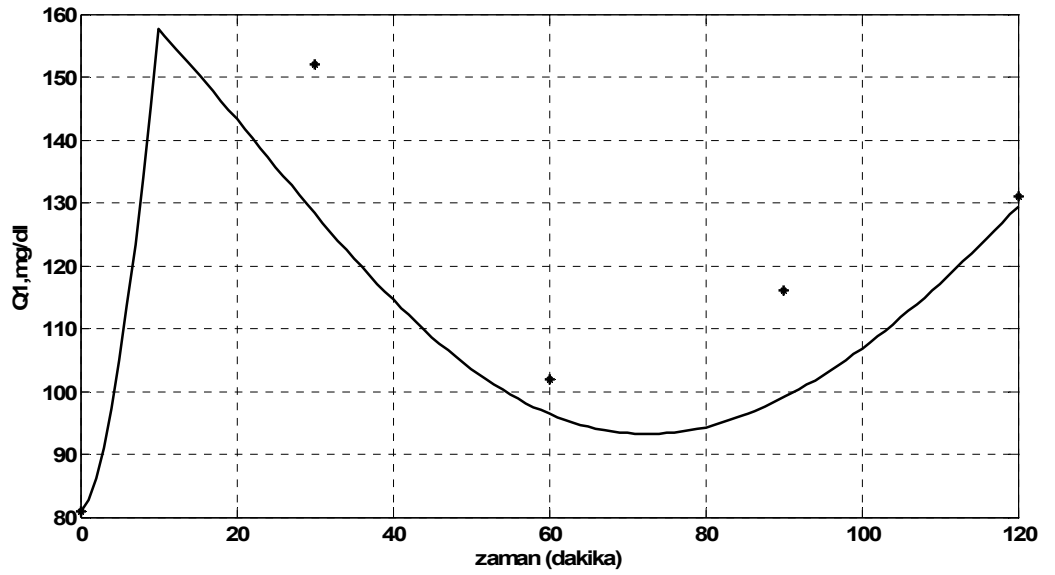
Benzetimler 6 olgu için denenmiş ve sonuçları sırasıyla şekil 4.36-4.37-4.38-4.39-4.40-4.41’de verilmiştir.



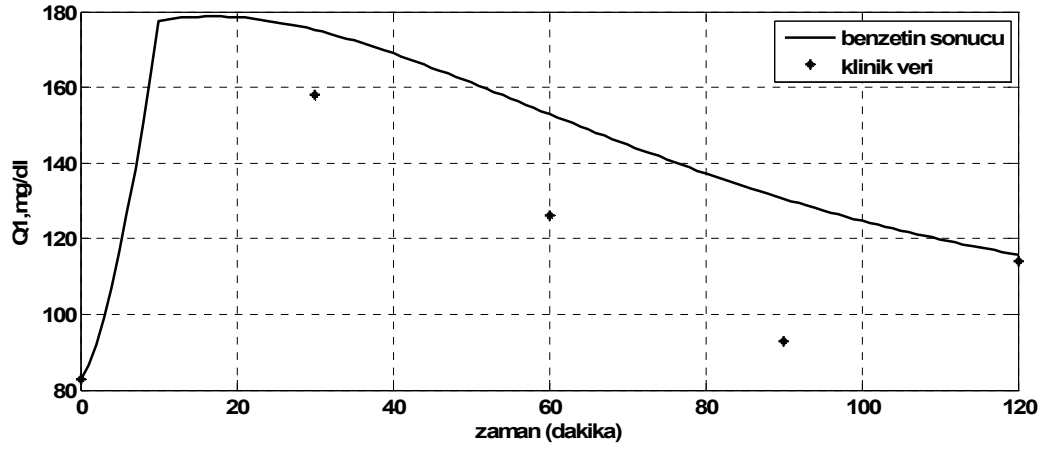
Şekil 4.36 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 1)



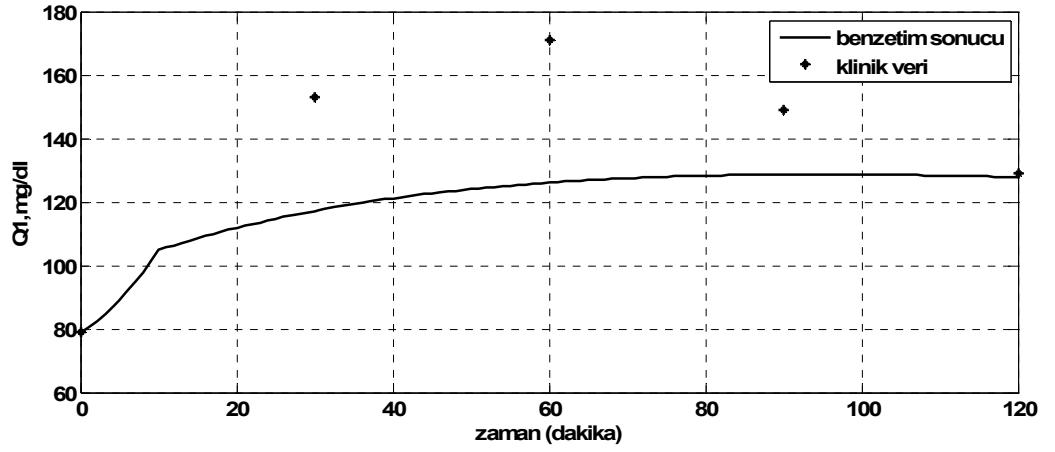
Şekil 4.37 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 2)



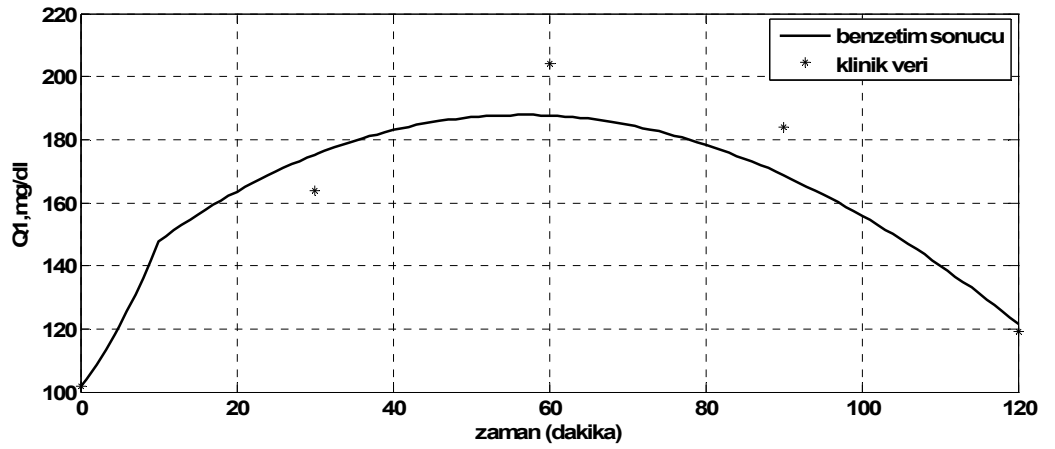
Şekil 4.38 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 3)



Şekil 4.39 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 4)



Şekil 4.40 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 5)



Şekil 4.41 Benzetim sonucu ve deneyler sonucu elde edilen plazma glikoz derişimi değerleri (olgu 6)

## 5. SONUÇLAR ve DEĞERLENDİRME

Bu tez kapsamında son yıllarda yaygın olarak ortaya çıkan bir konu olan biyolojik sistemlerin kontrolü çalışması yapılmıştır. Bu amaçla tip 1 diyabetik hastaları için geliştirilmiş Hovorka ve Bergman modelleri temel alınmıştır. Çalışma kapsamında yapılan benzetimler Hovorka modeli üzerinde denenmiştir. Bergman modelinde istenildiği gibi sonuç alınamamıştır.

Kan şekeri kontrolünün giderek önem kazandığı ve buna bağlı olarak yapay pankreas (yapay  $\beta$  hücresi) gelişimi üzerinde çalışmaların arttığı bu yıllarda elektronik bir devrenin tasarlanabilmesi amacıyla otomatik kontrol algoritmalarının gelişimi kaçınılmaz olmuştur. Bu amaçla son yıllarda oldukça popüler olarak bilinen ve kan şekeri derişimini etkileyebilecek pek çok parametreyi içeren Hovorka modeli üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışma kapsamında, gerek set noktası takibi gerekse de düzensizlik etkileri incelenmiştir. Öncelikle gelişmiş kontrol stratejilerinden en yaygın olarak kullanılan ve son yıllarda kimyasal proses endüstrileri uygulamalarından biyomedikal alanlardaki uygulamalara geçen model öngörmeli kontrol stratejisi denemesi yapılmıştır. Bu amaçla MATLAB MPC toolbox kullanılmıştır. İlk olarak yemek etkisinin olmadığı durumlarda set noktası takibi yapılmış ve 500 dakikada set noktasını yakaladığı görülmüştür. Şekil 4.12 de görülen ölü zaman varlığı literatür ile uyumludur. Bu kapsamda yapılan ikinci çalışma sabit set noktası varlığında sanal deneğe üç öğün yemek verilmesidir. Şekil 4.15 de görülen grafiğe ait ilk pikte sanal deneğe 20 g karbonhidrata eşdeğer bir kahvaltı, 6 saat sonra kuvvetli bir öğle yemeği (75 g karbonhidrata eşdeğer) ve son pik de bağıl olarak daha az olan (40 g karbonhidrata eş değer) yemek alımından kaynaklı düzensizlik etkisi incelenmiştir. Sonuç, aşırı yemek alımında yüksek glisemik değere ulaşıldığını göstermektedir. MPC kapsamındaki 3. çalışma ise dinamik formdaki modelin belli çalışma noktaları etrafında doğrusallaştırılması sonucu elde edilen, hal uzayı formundaki modele uygulanmasıdır. Bu kısımda sadece set noktası takibi yapılmış ve yaklaşık 300 dakikada set noktasını yakaladığı görülmüştür.

Gelişmiş kontrol stratejilerinden farklı olarak klasik kontrol stratejisi olarak bilinen oransal-integral kontrol edici tasarımı yapılmış ve set noktası takibi benzetiminde 1600 dakika gibi uzun bir sürede set noktasını yakalandığı görülmüştür.

Geliştirilen dördüncü kontrol tekniği yapay sinir ağı temelli model öngörmeli kontroldür. Yemek etkisinin olmadığı model kullanılarak veriler oluşturulmuş ve kontrol çalışması yapılmıştır. Set noktası takibi çalışmasında yaklaşık 800 dakikada set noktası yakalanmış ve aşma gözlenememiştir.

Geri beslemeli lineerleştirilmiş kontrol çalışmasında da ağı eğitilmesi için NN-MPC de kullanılan model kullanılmış, gerekli ayarlamalar yapıldıktan sonra 2000 dakikada set noktasını yakaladığı gözlenmiştir.

Çalışmanın son kısmında SQP kontrol algoritması uygulanmıştır. Bu amaçla ilk 2 çalışmada yemek etkisinin olmadığı durumlarda set noktası takibi yapılmış ve ilk olarak artan daha sonra azalan step etkileri bir arada verilmiştir. İkinci çalışma ise ard arda 2 tane pozitif yönde basamak etkilerini içermektedir. Ard arda verilen pozitif basamak etki çalışması yapılmış ve set noktasına ulaşma süresi 250 dakikaya kadar azaltılmıştır. SQP kapsamında yapılan 3. benzetim çalışmasında sabit set noktası altında sanal deneğe üç farklı miktarda karbonhidrata eşdeğer yemek verilmiş ve bunun etkisi incelenmiştir. MPC ile karşılaştırıldığında aynı miktar ve aynı sürede verilen yemek miktarlarının glisemik değer olarak çok fark etmediği gözlenmiştir. SQP kontrol ile ilgili son benzetim çalışmasında set noktası takibi ve düzensizlik etkisi birlikte incelenmiştir. Yemek etkisinin olmadığı set noktası takibinde yatışkın koşula ulaşma süresi 250 dakika, yemek etkisinin varlığında ise 200 dakika olarak gözlenmiştir. Bu durumda kan şekeri kontrolü için en uygun kontrol tekniği SQP olarak tanımlanabilmektedir.

Çalışmanın buraya kadar olan kısmı benzetim verilerine dayanmaktadır. İleride hastaya ve doktora yardımcı olabilecek nitelikte bir yazılımın geliştirilmesi amaçlanan bu çalışmada kullanılan modellerin, gerçek klinik verilerle test denemeleri de yapılmıştır. Bu çalışma için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Endokrinoloji Kliniği'nde deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Deneyler, sağlıklı bireyler üzerinde yapılmış ve bu

kapsamda interstisyel glikozu ölçmek amacıyla gerçek zamanlı glikoz izleme sistemi kullanılmıştır. 4.2.6.2 kısmında verilen grafiklere göre gerçek veriler ile klinik verilerin uyum sağlamadığı gözlenmiş ve bunun da sebebinin hasta için geliştirilmiş modellerin sağlıklı birey verisi ile değerlendirilememesi olarak açıklanmıştır. Bergman modelinin de değerlendirilmesi yapılmış ancak istenilen sonuçlar elde edilememiştir.

İlerleyen aşamalarda süreli yayınlarda eksikliği gözlenen klinik veri ile model validasyonu çalışmalarına devam edilecek ve bunu sağlamak için de tip 1 diyabetik hasta verisi elde etme üzerinde yoğunlaşılacaktır. Ayrıca sağlıklı bireyler üzerinde de *hyperinsulinemic-euglycemic* testi gerçekleştirilerek veriler sağlanacaktır. Sözü geçen testte sağlıklı bireylere dışardan insülin verilerek pankreas salgısının bastırılması sağlanacaktır. Buradan alınacak veri modeldeki insülin infüzyon hızına karşılık gelecektir. Aynı zamanda dışardan verilen insülin bireyin kan şekerinin normal değerler arasında kalmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Agar B.U., Eren M. and Cinar A. 2005. GLUCOSIM: Educational software for virtual experiments with patients with type 1 diabetes. Engineering in Medicine and Biology 27<sup>th</sup> Annual Conference, Shangai China, September 1-4. 845-848
- Akyürek, E.2009. Atık su arıtım tesislerinin Model öngörmeli kontrolü, Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi
- Albisser, A. M., Leibel, B.S., Ewrat, T.G., Davidovac, Z., Botz, C., K. and Zingg, W. 1974. An artificial endocrine pancreas. Diabetes. 23, 389-404.
- Atasoy-Emre, I. 2007. Yarı-kesikli fermantasyonda besleme ve havalandırma profillerinin optimizasyonu, Doktora tezi, Ankara Üniversitesi
- Berger, M. and Rodbard, D. 1989. Computer simulaton of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. Diabetes Care. 12, 725-736
- Bergman, R.N., Phillips, L.S. and Cobelli C. 1981. Physiologic evaluation factors controlling glucose tolerance in man: measuremet of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. J. Clin. Invest. 68(6), 1456–1467.
- Bequette, B. W. 2003. Process Control: Modeling design and simulation. Prentice Hall.
- Bolie, V.W. 1961. Coefficients of normal blood glucose regulation. J. Appl. Physiol. 16, 783–788.
- Bleris, L. and Kothare, M.V. 2005. Implementation of model predictive control for glucose regulation on a general purpose microprocessor. 44<sup>th</sup> IEEE Conference on Decision and Control, and the European Control Conference, Seville Spain, December 12-15. 5162-5167
- Cobelli, C., Nucci, S. and DelPrato, A. 1998. A physiological simulation model of glucose-insulin system in type I diabetes. Diab. Nutr. Metab. 11(1), 78
- Derouich, M. and Boutayeb, A. 2002. The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. Journal of Biomechanics. 35, 911-917
- Dua, P., Doyle III, F.J. and Pistikopoulos, E.N. 2005. Multi-objective parametric control of blood glucose concentration for type 1 diabetes. 44<sup>th</sup> IEEE Conference on Decision and Control, and the European Control Conference, Seville Spain, December 12-15. 885-890

- Fabietti, G.P., Canonico, V., Federici, M.O., Benedetti, M. and Sarti, E. 2006. Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics. *Med. Biol. Eng. Comput.* 44, 69-78
- Finan, D.A., Zisser, H., Jovanovic, L., Bevier, W.C. and Seborg D.E. 2006. Identification of linear dynamic models for type 1 diabetes: a simulation study. *IFAC*
- Fischer, M.E. and Teo, K.L. 1989. Optimal insulin infusion resulting from a mathematical model of blood glucose dynamics. *IEEE Trans. Biomed.Eng.* 36, 479-486
- Fischer, U., Salzsieder, E., Frevse, E.J. and Albrecht G. 1990. Experimental validation of a glucose insulin control model to simulate patterns in glucose-turnover. *Comput. Methods Programs Biomed.* 32, 249-258
- Gülçelik, N.,E., Gürlek, A. ve Umsan, A., 2007. Devamlı subkütan insülin infüzyon tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 38 (3), 121-126.
- Gottig, A. 2008. Model predictive regulation, Master thesis, Technical University of Denmark
- Henson, M.A. 1998. Nonlinear model predictive control: current status and future directions. *Computers and Chemical Engineering.* 23, 187-202.
- Hovorka, R., Powrie, J.K., Smith, G.D., Sonksen, P.H., Carson, E.R. and Jones, R.H. 1993. Five-compartment model of insulin kinetics and its use to investigate action of chloroquine in NIDDM. *Am J. Physiol.* 265, E165-175
- Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P.V., Chassin, L.J., Gowrie, I.J., Jackson, N.C., Tudor, R.S., Umpleby, M.A. and Jones R.H. 2002. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.* 282, 992-1007.
- Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L.J., Hauter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M.O., Pieber, T.R., Schaller, H.C., Schaupp, L., Vering, T. and Wilinska M.E. 2004. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement.* 25, 905-920.
- Kienitz, K.H. and Yoneyama, T. 1993. A robust controller for insulin pumps based on H-infinity theory. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 40, 1133-1137
- Kobayashy, T., Sawano, S., Itoh, T., Kosaka, K., Hirayama, H. and Kasuya, Y. 1983. The pharmacokinetics of insulin after continuous subcutaneous infusion or bolus subcutaneous injection in diabetic patients. *Diabetes.* 32, 331-336.

- Kraegen, E.W. and Chisholm, D.J. 1984. Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: kinetic modeling studies. *Diabetologica*. 26, 208-213.
- Livesey, G., Wilson, P.D., Dainty, J.R., Brown, J.C., Faulks, R.M., Roe, M. A., Newman, T.A., Eagles, J., Mellon, F.A. and Greenwood R.H. 1998. Simultaneous time-varying systemic appearance of oral and hepatic glucose in adults monitored with stable isotopes. *Am. J. Physiol.* 275, E717-728.
- Lynch, S.M. and Bequette, B.W. 2001. Estimation-based model predictive control of blood glucose in type 1 diabetics: a simulation study. *IEEE 27<sup>th</sup> Northeast Bioengineering Conference*. 79-80
- Magni, L., Raimondo, D.M., Man, D.C., Nicolau, G. De, Kovatchev, B. and Cobelli, C. 2008. Model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes: an silico trial. *The International Federation of Automatic Control*, Seoul Korea, July 6-11. 4246-4251
- Makroglau, A., Li, J. and Kuang, Y. 2006. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied Numerical Mathematics*. 56, 559-573.
- Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovic, L., Zisser, H. and Seborg, D.E. 2008. An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 55 (3), 857-865
- Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovic, L., Zisser, H. and Seborg, D.E. 2008. A feedforward –feedback glucose control strategy for type 1 diabetes mellitus. *Journal of Process Control*. 18, 149-162
- Nucci, G. and Cobelli C. 2000. Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 62, 249-257
- Anonymous. 2007 Web Sites: [www.mathworks.com](http://www.mathworks.com), Erişim tarihi: 10.04.2009
- Mougiakou, S.G., Proutzou, K. and Nikita, K.S. 2005. A real time simulation model of glucose-insulin metabolism for type 1 diabetes patients. *Engineering in Medicine and Biology 27<sup>th</sup> Annual Conference Shanghai China*, September 1-4. 298-301
- Mougiakou, S.G., Proutzou, A., Iliopoulou, D., Nikita, K.S., Vazeou, A. and Batsocas, C.S. 2006. Neural Network based glucose-insulin metabolism models for children with type 1 diabetes. *28<sup>th</sup> IEEE Annual International Conference*, New York City, USA Aug 30-Sept 3. 3545-3548.
- Ollerton R.L. 1989. Application of optimal control theory to diabetes mellitus. *Int. J. Control*. 50, 2503-2522.

- Anonymous. 2003 Optimization Toolbox For Use with MATLAB, User's Guide, Version 3. The Mathworks, Inc.
- Parker, R.S., Doyle, F.J. and Peppas, N.A. 1999. A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients. IEEE Trans. Biomed. Eng. 46, 148-157
- Parker, R.S., Doyle, F.J. and Peppas, N.A. 2001. The intravenous route to blood glucose control. IEEE Trans. Biomed. Eng. 20, 65-73
- Puckett, W.R. and Lightfoot, E.N. 1995. A model for multiple subcutaneous insulin injections developed from individual diabetic patient data. Am. J. Physiol. 269, 1115-11124
- Anonim. 2007. Web sitesi: <http://www.saglikbilgisi.gen.tr/turkiyede-5-milyon-diyabetli-var.html>, Erişim Tarihi:10.04.2009
- Salzieder, E., Albrecht, G., Fischer, U. and Frevse, E. J. 1985. Kinetic modeling of the glucoregulatory system to improve insulin therapy. IEEE Trans. Biomed. Eng. 32, 846-855
- Schlotthauer, G., Gamero, L.G., Torres, M.E. And Nicolini, G.A. 2005. Modeling, identification and nonlinear model predictive control of type 1 diabetic patient. Medical Engineering&Physics. 28, 240-250.
- Shimoda, S., Nishida, K. and Sakakida, M. 1997. Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas. Frontiers Med. Biol Eng. 8, 197-211.
- Swan, G.W. 1982. An optimal control model of diabetes mellitus. Bull. Math. Biol. 44, 793-808.
- Takahashi, D., Xiao, Y., Hu , F. and Lewis, M. 2008. A survey of insulin-dependent diabetes-part I: therapies and devices. International Journal of Telemedicine and Applications. Article ID: 639019, 15 pages

- Takahashi, D., Xiao, Y. and Hu, F. 2008. A survey of insulin-dependent diabetes-part II: control methods. *International Journal of Telemedicine and Applications*. Article ID: 739385, 14 pages
- Topp, B., Promislow, K., Vries, G.De, Miura, R.M. and Finegood, D.T. 2000. A model of  $\beta$ -cell mass, insulin and glucose kinetics: pathways to diabetes. *J. theor. Biol.* 206, 605-619.
- Trajonoski, Z., Wach, P., Kotanko, P., Ott, A. and Skraba, F. 1993. Pharmacokinetic model for the absorption of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin analogues. *Biomed Technik*. 38, 224-231.
- Van Herpe, T., Havrebeke, N., Pluymers, B., Van den Berghe, G. and De Moor, B. 2007. The application of model predictive control to normalize glycemia of critically ill patients. *European Control Conference*, Kos, Greece, July 2-5. 3116-3123
- Van Herpe, T., Havrebeke, N., Pluymers, B., Van den Berghe, G. and De Moor, B. 2006. A minimal model for glycemia control in critically ill patients. *28 th IEEE EMBS Annual International Conference*, New York City, USA, Aug 30-Sept 3. 5432-5435
- Van Riel, N. 2004. Minimal models for glucose and insulin kinetics. *Eindhoven University of Technology*. 1-21
- Wahab, A., Kong, Y.K. and Quek C. 2006. Model reference adaptive control on glucose for the treatment of diabetes mellitus. *19<sup>th</sup> Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS'06)*
- Wilinska, M. E., Chassin, L. J., Schaller, H.C., Schaupp, L., Pieber, T.R. and Hovorka, R. 2005. Insulin kinetics in type -1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 52(1), 3-12

Yüceer, M., Ülker, E.O., Emral, R., Uysal, A. ve Berber R. 2008. TİP-1 Diyabet hastaları için klinik hasta verileriyle yapay sinir ağı modeli. 13. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal toplantısı, ODTÜ, Ankara, 29-31 Mayıs 2008

Zarkogianni, K., Mougiakaku, S.G., Proutzau, A., Vazeou, A., Bartsocas, C.S. and Nikita K. 2007. An insulin infusion advisory system for type 1 diabetes patients based on non-linear model predictive control methods. 29<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS, Cité Internationale, Lyon France, August 23-26. 5971-5974

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Eda SEMİZER

**Doğum Yeri** : Silifke

**Doğum Tarihi** : 1984

**Medeni Hali** : Bekar

**Yabancı Dili** : İngilizce

### Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

**Lise** : Özel Silifke Lisesi (1998-2001)

**Lisans** : Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği  
Bölümü (2001-2006)

**Yüksek Lisans** : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya  
Mühendisliği Anabilim Dalı (Eylül 2006-Temmuz 2009)

### Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü (Araştırma  
Görevlisi; Ekim 2007-)

### Yayımları (SCI ve Diğer)

**Semizer E.**, Berber R., Tip 1 Diyabette Kan Şekerinin Model Öngörmeli Kontrolü, 13. Uluslararası Biyomedikal Mühendisliği Toplantısı, 29-31 Mayıs 2008, ODTÜ  
R. Berber, E. Karadurmuş, M.Yüceer, İ. Atasoy, **E.Semizer**, E. Akyürek, A Central River Water Quality Monitoring System for Yeşilırmak, Regional Meeting on Mediterranean Basin, Near East Lefkoşa, 9-11 October, TR of NORTHERN CYPRUS