



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ELEKTRİK - ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABET HASTALARI İÇİN GELİŞTİRİLEN
GLİKOZ-İNSÜLİN METABOLİZMASI MODELLEME
ÇALIŞMALARININ İNCELENMESİ VE İNSÜLİN İNFÜZYONU
KONTROL UYGULAMALARI**

**Hazırlayan
Selim SOYLU**

**Danışman
Prof. Dr. Kenan DANIŞMAN**

Yüksek Lisans Tezi

**Temmuz 2013
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ELEKTRİK - ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABET HASTALARI İÇİN GELİŞTİRİLEN
GLİKOZ-İNSÜLİN METABOLİZMASI MODELLEME
ÇALIŞMALARININ İNCELENMESİ VE İNSÜLİN
İNFÜZYONU KONTROL UYGULAMALARI
(Yüksek Lisans Tezi)**

**Hazırlayan
Selim SOYLU**

**Danışman
Prof. Dr. Kenan DANIŞMAN**

**Temmuz 2013
KAYSERİ**


Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.




Selim SOYLU

“Tip 1 Diyabet Hastaları için Geliştirilen Glikoz-İnsülin Metabolizması Modelleme Çalışmalarının İncelenmesi ve İnsülin İnfüzyonu Kontrol Uygulamaları” adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.


Selim SOYLU
Tezi Hazırlayan


Prof. Dr. Kenan DANIŞMAN
Danışman


Prof. Dr. Necmi TAŞPINAR
Elektrik - Elektronik Mühendisliği ABD Başkanı

Prof. Dr. Kenan DANIŞMAN danışmanlığında **Selim SOYLU** tarafından hazırlanan “**Tip 1 Diyabet Hastaları için Geliştirilen Glikoz-İnsülin Metabolizması Modelleme Çalışmalarının İncelenmesi ve İnsülin İnfüzyonu Kontrol Uygulamaları**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Elektrik-Elektronik Mühendisliği** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

17.07.2013

JÜRİ:


Başkan: Prof. Dr. Recai KILIÇ

Üye : Prof. Dr. Kenan DANIŞMAN

Üye : Doç. Dr. Ömer Galip SARAÇOĞLU

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulunun 26/07/2013 tarih ve 2013/26-17.... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

26/07/2013


Prof. Dr. Kazım KEŞLİOĞLU

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam boyunca bana yol gösteren, tecrübe ve mesaisini benim için cömertçe harcayan danışman hocam sayın Prof. Dr. Kenan DANIŞMAN' a teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında katkılarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Arş. Gör. İbrahim Ethem SAÇU ve Arş. Gör. İsmail ÖZTÜRK' e, bilgi ve yönlendirmeleriyle yapmış olduğum tezime katkı sağlayan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHİZARCI' ya teşekkür ederim.

Varlıkları benim en büyük mutluluğum olan sevgili anneme ve babama hayatımın her safhasında vermiş oldukları destekler için teşekkürü hayat boyu ödenemeyecek bir borç bilirim.

Özellikle de, tez çalışmamın her aşamasında beni destekleyen ve benden güler yüzünü hiçbir zaman eksik etmeyen kıymetli eşim Hatice SOYLU' ya çok teşekkür ederim.

Selim SOYLU
Kayseri, Temmuz 2013

TIP 1 DİYABET HASTALARI İÇİN GELİŞTİRİLEN GLİKOZ-İNSÜLİN METABOLİZMASI MODELLEME ÇALIŞMALARININ İNCELENMESİ VE İNSÜLİN İNFÜZYONU KONTROL UYGULAMALARI

Selim SOYLU

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2013

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kenan DANIŞMAN

ÖZET

Tıp dilinde Diabetes Mellitus olarak adlandırılan diyabet, tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşittir. Birçok komplikasyona sebep olan diyabetin kesin bir tedavisi yoktur. Özellikle tip 1 diyabet hastaları insülin ile desteklenmektedirler. Hasta sayısının çokluğu klinik yetersizliğe sebep olmaktadır. Glikoz-insülin etkileşiminin iyi anlaşılabilmesi için matematiksel modellerin gelişimi artmaktadır. Bu artışla birlikte kan şekeri kontrolü için klasik ve gelişmiş kontrol yöntemlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır.

Yapılan tez çalışmasında literatürde oldukça yaygın olan ve sadece üç hal değişkeni içeren Bergman modeli ve Stolwijk-Hardy dinamik modeli kullanılmıştır. Tek öğün ve günlük yaşamı yansıtacak şekilde üç öğün yemek alınımlarının benzetimi ve kontrol stratejilerinin uygulanması için MATLAB/Simulink kullanılmıştır. Harici insülin infüzyonu ile plazma glikoz yoğunluğunun normal değerlerde tutulabilmesi amaçlanmış ve bu amaçla her iki modele farklı kontrol stratejileri uygulanmıştır. Açık döngü kontrol yönteminde maksimum ve minimum insülin infüzyonuna dayalı kontrol stratejisi, kapalı döngü kontrol yönteminde ise oransal-integral-türevsel (PID) denetleyici, Bulanık Mantık denetleyici ve Bulanık-PID denetleyici kullanılmıştır. Benzetim sonuçlarından plazma glikoz yoğunluğunun kontrolünde en uygun tekniğin Bulanık-PID denetleyici olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: diyabet; plazma glikoz yoğunluğu; Bergman modeli; Stolwijk-Hardy modeli; PID denetleyici; Bulanık Mantık denetleyici; Bulanık-PID denetleyici.

**AN INVESTIGATION OF GLUCOSE-INSULIN METABOLISM MODELING
STUDIES DEVELOPED FOR TYPE 1 DIABETICS AND INSULIN INFUSION
CONTROL APPLICATIONS**

Selim SOYLU

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M. Sc. Thesis, July 2013

Thesis Supervisor: Prof. Kenan DANIŞMAN

ABSTRACT

Diabetes called as *Diabetes Mellitus* in the medical terminology consists of two types as type 1 and type 2 diabetes. There is no certain cure for treatment of diabetes which causes many complications. But especially type 1 diabetic patients are supported by insulin. The sheer number of patients causes clinical inadequacy. In order to better understand the interaction of glucose-insulin, development of mathematical models has increased. With this increase, usage of conventional and advanced control methods for controlling of blood glucose has become widespread.

In this thesis, Bergman model which is quite common in the literature contains only three state variable and Stolwijk-Hardy dynamic model are used. MATLAB/Simulink is used for implementation of control strategies and simulation of a single meal intake and three meals intake daily. For keeping blood glucose concentration in a normal range by an external insulin infusion, different control strategies are applied to both models. The control strategy based on minimum and maximum insulin infusion is used for open-loop control. Proportional-Integral-Derivative (PID) controller, Fuzzy Logic controller and Fuzzy-PID controller are used for closed-loop control. From simulation results Fuzzy-PID controller is determined as the most suitable strategy for controlling blood glucose.

Keywords: diabetes; blood glucose concentration; Bergman model, Stolwijk-Hardy model; PID controller; Fuzzy Logic controller; Fuzzy-PID controller.

İÇİNDEKİLER

TİP 1 DİYABET HASTALARI İÇİN GELİŞTİRİLEN GLİKOZ-İNSÜLİN METABOLİZMASI MODELLEME ÇALIŞMALARININ İNCELENMESİ VE İNSÜLİN İNFÜZYONU KONTROL UYGULAMALARI

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLOLAR LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xvii
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

DİYABET HAKKINDA GENEL BİLGİLER

1.1. Diyabetin Tarihçesi	3
1.2. Sayılarla Diyabet	4
1.3. Glikoz- İnsülin Metabolizması	4
1.4. Diyabet Tanısı: Kriterler ve Testler	5
1.4.1. OGTT	7
1.4.2. IVGTT	7
1.4.3. HbA1c	8
1.5. Diyabet Tedavisi	9
1.5.1. İnsülin	9

1.5.1.1. Hızlı Etkili İnsülinler	10
1.5.1.2. Kısa Etkili İnsülinler	10
1.5.1.3. Orta Etkili İnsülinler	11
1.5.1.4. Uzun Etkili İnsülinler	11
1.5.2. İnsülin Tedavi Protokolleri	11
1.5.2.1. Geleneksel İnsülin Tedavisi	11
1.5.2.2. Yoğun İnsülin Tedavisi	11
1.6. Literatür Taraması	14
1.6.1. Modelleme ile İlgili Çalışmalar	14
1.6.2. Kontrol Çalışmaları	16

2. BÖLÜM

GLİKOZ-İNSÜLİN KİNETİĞİNİN MODELLENMESİ

2.1. Bergman Modeli	21
2.1.1. Bozucu Etkiye Sahip Yemek Alınımı $D(t)$ ' nin Modellenmesi	28
2.1.2. Minimal Model Varyasyon Çalışmaları	29
2.2. Stolwijk-Hardy Modeli	32

3. BÖLÜM

GLİKOZ SEVİYESİNİN KONTROLÜ

3.1. Açık Döngü Kontrol Yöntemleri	38
3.1.1. Açık Döngü Kontrol Yönteminin Uygulanması	39
3.2. Yarı Kapalı Döngü Kontrol Yöntemleri	40
3.3. Kapalı Döngü Kontrol Yöntemleri	41
3.3.1. PID Denetleyici	41
3.3.2. Bulanık Mantık Denetleyici (FLC – Fuzzy Logic Controller)	44
3.3.2.1. Bulanık Mantık (BM).....	45
3.3.2.1.1. Bulanık Kümeler	45
3.3.2.1.2. Üyelik Fonksiyonları	46
3.3.2.1.3. Bulanık Kümelerde İşlem	47
3.3.2.1.4. Bulanık Mantık Sisteminin (BMS) Temel Yapısı ...	48

3.3.2.1.5. Bulanık Çıkarım Sistemi (BÇS)	49
3.3.2.2. Bulanık Mantık Denetleyicinin Uygulanması	50
3.3.2.2.1. FLC' nin Bergman Modeline Uygulanması	51
3.3.2.2.2. FLC' nin Stolwijk-Hardy Modeline Uygulanması	53
3.3.3. Bulanık-PID Denetleyici	56
3.3.3.1. Bulanık-PID Denetleyicinin Uygulanması	56
3.3.3.1.1. Bulanık-PID' nin Bergman Modeline Uygulanması	57
3.3.3.1.2. Bulanık-PID' nin Stolwijk-Hardy Modeline Uygulanması	63

4. BÖLÜM

BENZETİM VE KONTROL ÇALIŞMALARINA AİT SONUÇLAR

4.1. Bergman Modeline ait Sonuçlar	67
4.1.1. Bergman Modelinin Açık Döngü Benzetimi	67
4.1.2. Açık Döngü Kontrol Çalışmalarına Ait Sonuçlar	71
4.1.3. Kapalı Döngü Kontrol Çalışmalarına Ait Sonuçlar	74
4.1.3.1. PID Denetleyiciye Ait Sonuçlar	75
4.1.3.2. Bulanık Mantık Denetleyiciye Ait Sonuçlar	77
4.1.3.3. Bulanık-PID Denetleyiciye Ait Sonuçlar	79
4.1.4. Modele Uygulanan Tüm Kontrol Tekniklerinin Karşılaştırılması	81
4.2. Stolwijk-Hardy Modeline Ait Sonuçlar	87
4.2.1. Stolwijk-Hardy Modelinin Açık Döngü Benzetimi	87
4.2.2. Açık Döngü Kontrol Çalışmalarına Ait Sonuçlar	89
4.2.3. Kapalı Döngü Kontrol Çalışmalarına Ait Sonuçlar	90
4.2.3.1. PID Denetleyiciye Ait Sonuçlar	90
4.2.3.2. Bulanık Mantık Denetleyiciye Ait Sonuçlar	91
4.2.3.3. Bulanık-PID Denetleyiciye Ait Sonuçlar	92
4.2.4. Modele Uygulanan Tüm Kontrol Tekniklerinin Karşılaştırılması	93
4.2.5. Birden Fazla Harici Glikoz Girişi $U_G(t)$ Karşısında Kontrol Uygulamalarının Performansının Değerlendirilmesi	95

5. BÖLÜM**DEĞERLENDİRMELER VE GELECEKTEKİ ÇALIŞMALAR**

DEĞERLENDİRMELER VE GELECEKTEKİ ÇALIŞMALAR	97
KAYNAKLAR	100
ÖZGEÇMİŞ.....	109

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1.	Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri [16].....	6
Tablo 1.2.	İnsülin çeşitlerinin cilt altı (subkütan-sc.) infüzyon sonrası etki süreleri [26].....	10
Tablo 2.1.	Sağlıklı birey ve üç adet hastaya ait Bergman Modeli parametreleri [19,46]	27
Tablo 2.2.	Stolwijk-Hardy Modeli için parametre değerleri [80]	37
Tablo 3.1.	Kontrol terimlerinin kapalı döngü sistem cevabı üzerine bireysel etkileri [85,86]	44
Tablo 3.2.	Bergman modeline uygulanan FLC için kural tablosu	52
Tablo 3.3.	Stolwijk-Hardy modeline uygulanan FLC için kural tablosu	55
Tablo 3.4.	Δk_p için kural tablosu	60
Tablo 3.5.	Δk_i için kural tablosu	61
Tablo 3.6.	Δk_d için kural tablosu	61
Tablo 4.1.	Sağlıklı birey ve Hasta 1' e ait benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri	83
Tablo 4.2.	Sağlıklı birey ve Hasta 2' ye ait benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri	84
Tablo 4.3.	Sağlıklı birey ve Hasta 3' e ait benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri	85
Tablo 4.4.	Üç hasta için kontrol sonucu elde edilen plazma glikoz yoğunluklarının OMYH değerleri	86
Tablo 4.5.	Benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu ve hesaplanan OMYH değerleri	94
Tablo 4.6.	Birden fazla harici glikoz infüzyonunda benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu ve hesaplanan OMYH değerleri	96

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Sağlıklı bireye ait glikoz-insülin düzenleme sistemi [14].....	5
Şekil 1.2.	OGTT ve APG ölçümleri [18]	7
Şekil 1.3.	Bazal-bolus insülin salınımı ve pompa ile insülin uygulanması [29]	12
Şekil 1.4.	İnsülin pompası [31]	13
Şekil 2.1.	1979-2005 yılları arası minimal model temelli gerçekleştirilen çalışmalar [68].....	24
Şekil 2.2.	MINMOD Millennium Demo programı arayüzü [70].....	24
Şekil 2.3.	Minimal modelin şematik gösterimi [74].....	25
Şekil 2.4.	Glikoz-İnsülin düzenleme sürecinin şematik sunumu [80].....	33
Şekil 2.5.	Glikoz düzenlemesine ait sürekli hal analizi [80,81].....	35
Şekil 2.6.	İki giriş - iki çıkışlı pankreas modeli [82].....	37
Şekil 3.1.	Açık döngü kontrol yöntemi temel blok şeması [58].....	39
Şekil 3.2.	İnsülin salınımına ait yaklaşık eğri	40
Şekil 3.3.	Kapalı döngü kontrol yöntemi temel blok şeması [49,51].....	41
Şekil 3.4.	PID denetleyici temel yapısı	42
Şekil 3.5.	Geribeslemeli PID denetleyici blok diyagramı	43
Şekil 3.6.	Bir kontrol sisteminin örneksel birim basamak cevabı [85]	43
Şekil 3.7.	Bulanık kümeye ait üyelik fonksiyonu	46
Şekil 3.8.	F kümesinin üyelik fonksiyonu	46
Şekil 3.9.	Bazı temel üyelik fonksiyonları ve parametrik denklemleri [95]	47
Şekil 3.10.	Bulanık Mantık Sistemi blok gösterimi	48
Şekil 3.11.	Mamdani tipi BÇS ile bir çıkış örneği	49
Şekil 3.12.	Kapalı döngü BM denetleyici sistemi blok diyagramı	50
Şekil 3.13.	Bergman modeline uygulanan FLC için giriş üyelik fonksiyonları	51
Şekil 3.14.	Bergman modeline uygulanan FLC için çıkış üyelik fonksiyonları	52
Şekil 3.15.	Bergman modeline uygulanan FLC için kontrol eylemi yüzeyi	53
Şekil 3.16.	Stolwijk-Hardy modeline uygulanan FLC için giriş üyelik fonksiyonları ..	54
Şekil 3.17.	Stolwijk-Hardy modeline uygulanan FLC için çıkış üyelik fonksiyonları ..	54
Şekil 3.18.	Stolwijk-Hardy modeline uygulanan FLC için kontrol eylemi yüzeyi	55
Şekil 3.19.	Kapalı döngü BM denetleyici sistemi blok diyagramı	56
Şekil 3.20.	Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID için giriş üyelik fonksiyonları	58

Şekil 3.21. Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID için Δkp ' ye ait çıkış üyelik fonksiyonları	58
Şekil 3.22. Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID için Δki ' ye ait çıkış üyelik fonksiyonları	59
Şekil 3.23. Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID için Δkd ' ye ait çıkış üyelik fonksiyonları	59
Şekil 3.24. Δkp için kontrol eylemi yüzeyi (Bergman modeli için).....	62
Şekil 3.25. Δki için kontrol eylemi yüzeyi (Bergman modeli için).....	62
Şekil 3.26. Δkd için kontrol eylemi yüzeyi (Bergman modeli için).....	62
Şekil 3.27. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan Bulanık-PID için giriş üyelik fonksiyonları	63
Şekil 3.28. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan Bulanık-PID için çıkış üyelik fonksiyonları	64
Şekil 3.29. Δkp için kontrol eylemi yüzeyi (Stolwijk-Hardy modeli için)	65
Şekil 3.30. Δki için kontrol eylemi yüzeyi (Stolwijk-Hardy modeli için)	65
Şekil 3.31. Δkd için kontrol eylemi yüzeyi (Stolwijk-Hardy modeli için)	66
Şekil 4.1. Bergman modelinin açık döngü benzetimine ait Simulink diyagramı	68
Şekil 4.2. Sağlıklı birey ve 3 adet T1D hastasının yemek alınımı olmaksızın Bergman Modeli'ne göre plazma glikoz yoğunluğu profilleri	68
Şekil 4.3. Bozucu etki olarak tek öğün yemek alınımını temsil eden glikoz infüzyonu	69
Şekil 4.4. Bozucu etki olarak üç öğün yemek alınımını temsil eden glikoz infüzyonu	69
Şekil 4.5. Sağlıklı birey ve 3 adet T1D hastasının tek öğün yemek alınımındaki glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)	70
Şekil 4.6. Sağlıklı birey ve 3 adet T1D hastasının üç öğün yemek alınımındaki glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl).....	70
Şekil 4.7. Sağlıklı birey ve 3 adet T1D hastasının üç öğün yemek alınımındaki glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl).....	71
Şekil 4.8. Açık döngü kontrol çalışmasına ait Simulink diyagramı	72
Şekil 4.9. Tek öğün yemek alınımı için maksimum insülin infüzyonu ile açık döngü kontrolde glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl).....	72

Şekil 4.10. Tek öğün yemek alınımı için minimum insülin infüzyonu ile açık döngü kontrolde glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl).....	73
Şekil 4.11. Üç öğün yemek alınımı için maksimum insülin infüzyonu ile açık döngü kontrolde glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl).....	73
Şekil 4.12. Üç öğün yemek alınımı için minimum insülin infüzyonu ile açık döngü kontrolde glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl).....	74
Şekil 4.13. PID denetleyicili geribeslemeli kontrol sistemi Simulink diyagramı	75
Şekil 4.14. Tek öğün yemek alınımında PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl) .	75
Şekil 4.15. Tek öğün yemek alınımında PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl) ...	76
Şekil 4.16. Üç öğün yemek alınımında PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)...	76
Şekil 4.17. Üç öğün yemek alınımında PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl).....	76
Şekil 4.18. FLC ile gerçekleştirilmiş geribeslemeli kontrol sistemi Simulink diyagramı	77
Şekil 4.19. Tek öğün yemek alınımında FLC kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)	77
Şekil 4.20. Tek öğün yemek alınımında FLC kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl) ..	78
Şekil 4.21. Üç öğün yemek alınımında FLC kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl) ..	78
Şekil 4.22. Üç öğün yemek alınımında FLC kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)....	79
Şekil 4.23. Bulanık-PID denetleyicili geribeslemeli kontrol sistemi Simulink diyagramı	79
Şekil 4.24. Tek öğün yemek alınımında Bulanık-PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=200$ mg/dl)	80
Şekil 4.25. Tek öğün yemek alınımında Bulanık-PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)	80
Şekil 4.26. Üç öğün yemek alınımında Bulanık-PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)	81
Şekil 4.27. Üç öğün yemek alınımında Bulanık-PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)	81
Şekil 4.28. Tek öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 1' e ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=150$ mg/dl)	82
Şekil 4.29. Üç öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 1' e ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=180$ mg/dl)	83
Şekil 4.30. Tek öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 2' ye ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=120$ mg/dl)	84

Şekil 4.31. Üç öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 2' ye ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=150$ mg/dl)	85
Şekil 4.32. Tek öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 3' e ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=180$ mg/dl)	86
Şekil 4.33. Üç öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 3' e ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=130$ mg/dl)	86
Şekil 4.34. Stolwijk-Hardy Modeline ait açık döngü Simulink diyagramı	87
Şekil 4.35. Glikoz infüzyonu $U_G(t)$ eğrisi	88
Şekil 4.36. Açık döngü benzetim sonucu glikoz yoğunlukları	88
Şekil 4.37. Açık döngü benzetim sonucu insülin yoğunlukları	88
Şekil 4.38. Açık döngü kontrol glikoz yoğunluklarına ait sonuçlar	89
Şekil 4.39. Açık döngü kontrol insülin yoğunluklarına ait sonuçlar	89
Şekil 4.40. PID kontrol glikoz yoğunluklarına ait sonuçlar	90
Şekil 4.41. PID kontrol insülin yoğunluklarına ait sonuçlar	90
Şekil 4.42. FLC kontrol glikoz yoğunluklarına ait sonuçlar	91
Şekil 4.43. FLC kontrol insülin yoğunluklarına ait sonuçlar	91
Şekil 4.44. Bulanık-PID kontrol glikoz yoğunluklarına ait sonuçlar	92
Şekil 4.45. Bulanık-PID kontrol insülin yoğunluklarına ait sonuçlar	92
Şekil 4.46. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan tüm kontrol tekniklerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen glikoz yoğunlukları	93
Şekil 4.47. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan tüm kontrol tekniklerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen insülin yoğunlukları	94
Şekil 4.48. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan harici iki glikoz infüzyonu varlığında elde edilen glikoz yoğunlukları	95
Şekil 4.49. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan harici iki glikoz infüzyonu varlığında elde edilen insülin yoğunlukları	96

KISALTMALAR VE SİMGELER

T1D	Tip 1 Diyabet
T2D	Tip 2 Diyabet
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
NDGG	Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
EDPG	Avrupa Diyabet Politikası Belirleme Grubu
IDF	Uluslar arası Diyabet Federasyonu
APG	Açlık Plazma Glikozu
OGTT	Ağızdan Glikoz Yükleme Testi
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
IVGTT	Damardan Glikoz Yükleme Testi
FSIGT	Sık Örnekli Damardan Glikoz Yükleme Testi
HbA1C	Glikozillenmiş hemoglobin
DCCT	Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
CSII	Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyonu
PID	Oransal-integral-türevsel
MPC	Model Öngörmeli Kontrol
FLC	Fuzzy Logic Controller (Bulanık Mantık Denetleyici)
BM	Bulanık Mantık
BMS	Bulanık Mantık Sistemi
BÇS	Bulanık Çıkarım Sistemi
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
OKH	Ortalama Karekök Hatası
OYH	Ortalama Yüzde Hatası
OMYH	Ortalama Mutlak Yüzde Hatası
K_p	Oransal kazanç
K_I	İntegral kazanç
K_D	Türevsel kazanç

$G(t)$	t anındaki plazma glikoz yoğunluğu
$I(t)$	t anındaki plazma insülin yoğunluğu
$X(t)$	Plazma harici kompartmandaki insülinin glikoz harcanmasındaki etkisi
G_b	Bazal glikoz yoğunluğu
I_b	Bazal insülin yoğunluğu
p_1	Kas, karaciğer ve yağ dokusu tarafından glikoz alınımına ait insülin-bağımsız oran sabiti
p_2	Dokulardaki glikoz alma kabiliyetindeki düşüş oranı
p_3	Bazal insülin yoğunluğu üzerindeki ünite insülin başına glikoz alma kabiliyetindeki insülin-bağımlı artış
n	Plazmadaki insülinin bozulma oran sabiti
h	Beta hücrelerinin insülin salgılaması için gerekli glikoz eşik değeri
γ	Eşik değeri (h) üzerindeki glikoz yoğunluklarında beta hücrelerinin insülin salgılama oranı
G_0	Başlangıçtaki, $t=0$, plazma glikoz yoğunluğu
I_0	Başlangıçtaki, $t=0$, plazma insülin yoğunluğu
S_I	İnsülin duyarlılığı
S_G	Glikoz etkinliği
ϕ_1	İlk faz pankreatik cevap verebilme yeteneği
ϕ_2	İkinci faz pankreatik cevap verebilme yeteneği
C_G	Hücre dışı alandaki glikoz kapasitesi
C_I	Hücre dışı alandaki insülin kapasitesi
Q_G	Kana glikoz akışı
ε	İnsülin-bağımsız glikoz kullanım oran sabiti
ν	İnsülin-bağımlı glikoz kullanım oran sabiti
μ	Glikoz atılım oran sabiti
α	İnsülin yıkım oranı
β	İnsülin yapım oranı
θ	Glikozun böbrekten boşaltımı için eşik seviyesi
φ	İnsülinin pankreastan üretimi için eşik seviyesi

GİRİŞ

Diyabet, tıptaki adıyla Diabetes Mellitus, glikoz-insülin düzenleme sisteminin bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan ve hiperglisemi olarak bilinen yaygın bir metabolik hastalıktır [1,2].

İnsanlarda kan şekerinin normal değeri 70-110 mg/dl (0.7-1.1 mg/ml) sahasındadır [3]. Yiyecek alınımı, sindirim hızı, egzersiz vb. dış kaynaklı etmenler kan şekeri yoğunluğunu etkilemektedir. Pankreatik endokrin hormonları insülin ve glukagon, glikoz yoğunluğunu kontrol altında tutmaktan sorumlu hormonlardır. İnsülin ve glukagon sırasıyla beta (β) ve alfa (α) hücrelerinden salgılanmaktadır. Bu hücreler pankreas içine yayılmış Langerhans adacıkları içerisinde yer almaktadırlar. Kandaki glikoz yoğunluğu yüksek olduğunda, β hücreleri insülin salgılamaktadır. Salgılanan bu insülin, glikozun fazlasının karaciğer ve diğer hücreler tarafından alınmasını sağlamanın yanında, karaciğerdeki glikoz üretimini de durdurarak kandaki glikoz yoğunluğunu düşürür. Kandaki glikoz yoğunluğu düşük olduğunda ise α hücreleri glukagon salgılar. Glukagon karaciğer hücreleri üzerinde etkili olarak glikozun kana verilmesini sağlar. Böylece kandaki glikoz seviyesi artar [4].

Diyabet, Tip 1 diyabet (T1D) ve Tip 2 diyabet (T2D) olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılmaktadır. İnsülin-bağımlı diyabet ya da çocuksu başlangıç diyabet olarak da adlandırılan tip 1 diyabetin insülin üreten β hücrelerinin immünolojik tahribatının bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünölmektedir. Tip 1 diyabetlerde pankreas, glikoz alınımı ve içsel glikoz taşınımı için gerekli insülin hormonunu üretememektedir. Bu nedenle tip 1 diyabet hastaları yüksek kan şekerine sahip olup glikoz alınımını ve kullanımını desteklemek için harici insüline ihtiyaç duymaktadırlar [5,2]. İnsülin-bağımsız diyabet ya da yetişkin başlangıç diyabet olarak da adlandırılan tip 2 diyabet ise insülin dirençliliğinin bir sonucudur. İnsülinin glikoz alınımı, metabolizması ya da

depolanmasına karşı gösterdiği dirence, insülin direnci denmektedir. Vücutta insülin direncinin olması, insülin duyarlılığının düşük olduğu anlamını taşımaktadır. İnsülin duyarlılığı düşük bireylerde kan şekeri değerinin kararlı kalabilmesi için pankreas tarafından üretilen ya da dışarıdan sağlanan insülin miktarı yüksek olmalıdır [6,7].

1960' lı yıllardan itibaren gerek glikoz insülin düzenleme sisteminin daha iyi anlaşılması gerekse dünyadaki hasta sayısının çok oluşundan kaynaklı klinik yoğunluğun azaltılması gibi sebepler dolayısıyla glikoz-insülin metabolizmasını veren birçok matematiksel model geliştirilmiştir. Matematiksel modellerin gelişimi ile birlikte özellikle tip 1 diyabet hastaları için glikoz seviyesinin sıkı kontrolü ve harici insülin tedavisi ile ilgili çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalar yapay pankreas çalışmalarının da temelini oluşturmaktadır. Kontrol algoritmalarının ve yapay zekâ tekniklerinin kullanımı yapay pankreas çalışmaları açısından günden güne önemini artırmaktadır.

Bu tez kapsamında özellikle tip 1 diyabet hastaları için harici insülin infüzyonu ile kan şekerinin normal değerlerde tutulabilmesi amacıyla gerçekleştirilen modeller ve bu modeller üzerinde uygulanan kontrol çalışmaları incelenmiştir.

Tez 5 bölümden oluşmaktadır. 1. Bölümde diyabet hakkında genel bilgilere yer verilmiştir. Diyabetin tarihçesi, dünyada ve Türkiye'de diyabet hastalığına ilişkin sayısal verilerden bahsedilmiştir. Bunun yanında insanda glikoz-insülin düzenleme sisteminin çalışması, diyabet tanısı için kullanılan test yöntemleri, insülin ile ilgili bilgiler ve insülinin tedavi yöntemi olarak kullanımı konularına yer verilmiştir. Ayrıca glikoz-insülin metabolizmasını sunan matematiksel modeller, bu modeller üzerine uygulanan kan şekeri kontrol sistemleri ve günümüze kadar bu kapsamda yapılmış çalışmalar literatür taraması kapsamında kısaca özetlenmiştir. 2. Bölümde sağlıklı insan ve diyabet hastaları için sunulan matematiksel modellerden bu tez kapsamında ayrıntılı olarak incelenen *Bergman Modeli (Minimal Model)* ve *Stolwijk-Hardy Modeli'* ne ait bilgilere yer verilmiştir. Tezin 3. Bölümünde kan şekeri kontrol yöntemlerinden bahsedilmiş ve bu tez kapsamında uygulanan kontrol yöntemleri detaylı olarak tanıtılmıştır. 4. Bölümde benzetim ve kontrol çalışmaları sonuçları bulunmaktadır. Tezin son bölümünü oluşturan değerlendirmeler ve gelecekteki çalışmalar kısmında ise bir önceki bölümde elde edilen sonuçlara ait değerlendirmelere yer verilmiş ve bu sonuçlar ışığında yapılabilecek olan gelecekteki çalışmalar ifade edilmiştir.

1. BÖLÜM

DİYABET HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Diyabet çok sayıda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyona sebep olan, kronik hiperglisemi olarak nitelendirilen yaygın metabolik bir hastalıktır. Uzun kayı, körlük, iskemik kalp hastalıkları, sinir hastalıkları, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar bunlardan bazılarıdır. Diyabet genel olarak iki kategoride sınıflandırılır, bunlar tip 1 diyabet ve tip 2 diyabettir. Her ikisinin de asıl nedeni belli olmamakla birlikte kalıtsal ve çevresel faktörlerin oluşumlarında etkili olduğu düşünülmektedir. Tip 1 diyabetlerin insülin üreten pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan beta(β) hücrelerinin immünolojik tahribatının bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tip 1 diyabetiklerde pankreas, glikoz alınımlı ve içsel glikoz taşınımlı için gerekli insülin hormonunu üretememektedir. Bu sebepten tip 1 diyabet hastaları yüksek kan şekerine sahip olup glikoz alınımlı ve kullanımını desteklemek için harici insüline ihtiyaç duymaktadırlar. Tip 2 diyabet ise glikoz tüketen hücrelerin insüline duyarlılığının azalması ya da pankreasın glikoza duyarlılığının bozulmasının bir sonucudur [5,6,8,9].

1.1. Diyabetin Tarihçesi

Grek dilinde “erimek, akıp gitmek” anlamına gelen diyabet çok eski çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Diyabet tanımı ilk kez 2. Yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından yapılmıştır. 1776’ da İngiliz Matthew Dobson, hastaların serum ve idrarında şeker olduğunu bildirmiştir. Claude Bernard 19. Yüzyılda diyabetle ilgili çok sayıda keşif yapmış; karaciğerde glikojen depolandığını, tavşanlarda medulla hasarıyla diyabet oluştuğunu ve diyabetle merkezi sinir sistemi arasında ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Paul Langerhans 1869’ da pankreasta özel küçük hücre kümeleri olduğunu tespit etmiştir. 1893’ te onun ismine izafeten bu hücre gruplarına “Langerhans adacıkları”

denmiştir. 1889’ da köpeklerde pankreas çıkarılarak ilk deneysel diyabet oluşturulmuştur. İnsülin, 1921 yılında Toronto Üniversitesi’nde keşfedilmiştir. 1955’te Frederick Sanger insülinin primer yapısını tanımlamış ve bundan dolayı 1958’ de Nobel Ödülü almıştır. İlerleyen yıllarda insülinin 3 boyutlu yapısı açıklanmış ve insülin elde edilmesiyle ilgili yeni teknikler geliştirilmiştir [10,11].

1.2. Sayılarla Diyabet

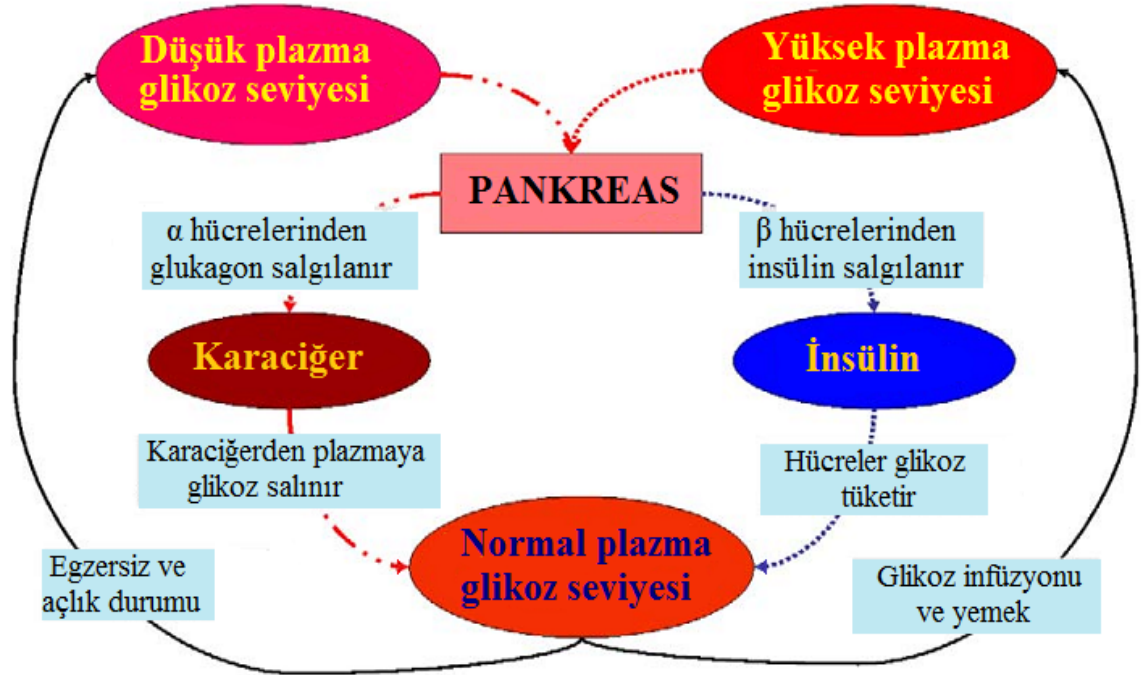
Diyabet yaygın bir hastalıktır. WHO’ dan sağlanan verilere göre 2011 yılı itibariyle yaklaşık 347 milyon diyabet hastası vardır. Dünya genelindeki diyabet hastalarının yaklaşık %90’ı tip 2 diyabettir. Gelecek 10 yıl içerisinde diyabete bağlı ölümlerin %50 artması ve 2030 yılında diyabetin 7. başlıca ölüm nedeni olması beklenmektedir. Diyabete bağlı ölümlerin %80’ i orta gelir seviyesi ve altındaki ülkelerde gerçekleşmektedir. Türkiye’de ise yaklaşık 6,5 milyon kişinin diyabet hastası olduğu ve bunların yarısının diyabetli olduklarını bilmedikleri gözler önüne serilmektedir [9,12,13].

1.3. Glikoz- İnsülin Metabolizması

Glikoz yoğunluğu sağlıklı insanlarda karmaşık nörohormonal sistem tarafından sıkıca kontrol edilmektedir. Bu sistemin bir parçası olan, pankreasın Langerhans adacıklarında yer alan alfa(α) ve beta(β) hücrelerinin etkinliği bu kontrolün sağlanmasında büyük önem taşımaktadır. Kandaki glikoz yoğunluğu yüksek olduğunda, β hücreleri insülin salgılar. İnsülin, glikozun fazlasının karaciğer ve diğer hücreler tarafından alınmasını sağlamanın yanında karaciğerdeki glikoz üretimini de durdurarak kandaki glikoz yoğunluğunu düşürür. Kandaki glikoz yoğunluğu düşük olduğunda ise α hücreleri glukagon salgılar. Glukagon karaciğer hücreleri üzerinde etkili olarak glikozun kana verilmesini sağlar. Böylece kandaki glikoz seviyesi artar [4]. Şekil 1.1’ de sağlıklı bireyler için glikoz-insülin düzenleme sistemi görülmektedir [14].

Vücut hücrelerinin temel enerji kaynağı glikozdur. Karbonhidratların yapıtaşı olan glikoz, vücudun ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamada yağ ve proteinlerden önce gelmektedir. Bu aşamada insülinin etkisi öne çıkmaktadır. İnsülin, hücrelere glikoz girişini sağlayan bir hormondur. Eğer insülin yetersiz ise glikoz hücrelere giremez ve hücre için gerekli enerji ihtiyacı karşılanamaz. Plazmadan hücre ve dokulara glikoz

geçişinin sağlanamaması sonucu *hiperglisemi* denilen plazma glikoz yoğunluğunun yüksek olması durumu ortaya çıkar. Bu durumun tersine yeterli miktarda glikoz olmadığı durumlarda ise *hipoglisemi* denilen plazma glikoz yoğunluğunun düşük olması durumu meydana gelir ve genellikle bu yoğunluğun 60 mg/dl' den daha düşük olmasıyla karakterize edilir. Hipoglisemi, şuur kaybına ve ölümlere neden olmaktadır. Hipergliseminin tetiklediği diyabet hastalığı ise zamanla birçok komplikasyona sebep olmaktadır. Körlüğe sebep olan diyabetik retinopati, uzuv kaybına sebep olan diyabetik ayak ülseri, böbrek yetmezliğini tetikleyen diyabetik nefropati ve iskemik kalp hastalıkları bu komplikasyonlar arasındadır. Bunun yanında vücut hücrelerine uzun süre glikoz girişi olmadığı durumda hücreler enerji ihtiyacını gidermek için yağları parçalamakta, bu da kandaki ve idrardaki asitlik seviyesi ile karakterize edilen diyabetik ketoasidoz (DKA)' a sebep olmaktadır [8,11,15].



Şekil 1.1. Sağlıklı bireye ait glikoz-insülin düzenleme sistemi [14]

1.4. Diyabet Tanısı: Kriterler ve Testler

Diyabet tanı kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü(WHO), Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDGG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Avrupa Diyabet Politikası Belirleme Grubu (EDPG) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) gibi uluslar arası

kuruluşların ortaklaşa belirlediği kriterlere göre düzenlenmiştir. 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da içeren yeni tanı kriterleri Tablo 1.1’ de verilmiştir [11,12,17]. Bu kriterlere göre:

- Klasik diyabet bulguları olan bir kişide herhangi bir zamanda ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl (11.1 mmol/l)’ ye eşit ya da üzerinde olması
- Açlık plazma glikozu (APG) 126mg/dl (7.0 mmol/l) veya daha yüksek olması (Açlık: en az 8 saat hiç kalori alınmamış olması demektir. Açlık plazma glikozunun 126 mg/dl veya daha fazla olması diyabetin kesin olmayan tanısıdır. Kesin tanı diğer göstergelerle doğrulanmalıdır.)
- 75 gr glikoz ile yapılan ağızdan glikoz yükleme testi (OGTT) sırasında 2. saat glikoz yoğunluğu değerinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması koşulları aranmaktadır.

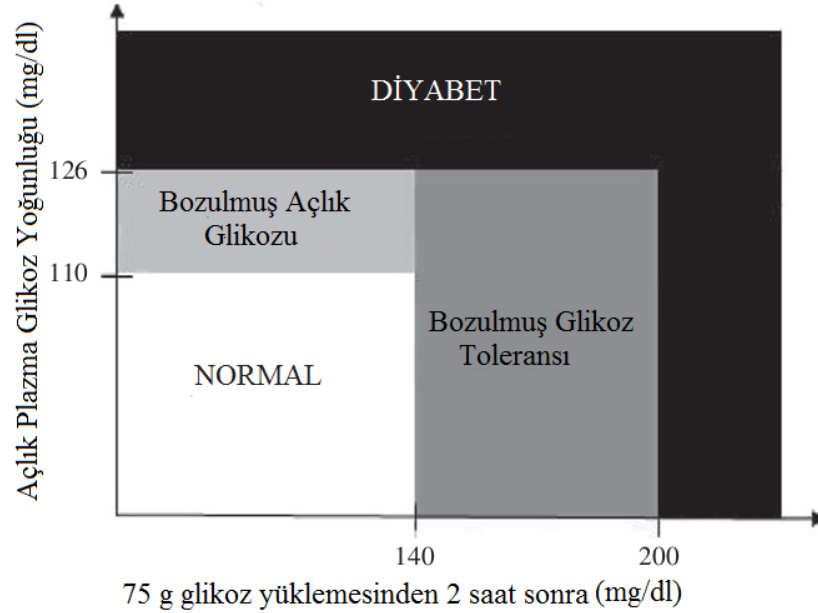
Hipergliseminin ve metabolik dengesizliğin belirgin olmadığı durumlarda testler tekrar edilmelidir. Üçüncü kriter olan OGTT’ nin rutin olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir. APG<110 mg/dl ise Normal, 110-126 mg/dl arasında ise Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG) olarak tanımlanır. BAG belirlendiğinde kesin tanı için OGTT yapılması gerekir [16,17].

Tablo 1.1. Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri [16]

	Aşık Diyabet	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	Diyabet Riski Yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. saat (75g glikoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele Plazma Glikozu	≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	$\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	$\%5.7-6.4$ (39-46 mmol/mol)

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT), artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Ayrıca WHO/IDF raporunda BAG/BGT kategorileri için "Glikoz Metabolizmasının Ara Bozuklukları" teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir [16].

APG ve OGTT' ye göre belirlenmiş bu kategoriler ve diyabet durumu için verilen grafik Şekil 1.2' de verilmiştir [18].



Şekil 1.2. OGTT ve APG ölçümleri [18]

1.4.1. OGTT

OGTT diyabetin tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Sonuçların güvenilir olması için test öncesinde önerilen hazırlığın yapılmış olması gerekir. OGTT testinden önce hastanın tokluk kan glikozunda olduğu gibi en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150gr/gün) gerekmektedir. Test 8 saat açlıktan sonra uygulanır. Açlık kan şekeri ölçümünden sonra 300 ml. su içinde eritilmiş 75 gram glikoz 3-5 dakikada içirilir. Tanı için glikoz alımından 2 saat sonra ölçülen glikoz yoğunluğu sonucunun değerlendirilmesi önerilir. Sonuç 200 mg/dl ise diyabet tanısı kesinleşir. APG değeri en az iki kez 126 mg/dl' nin üzerinde ise diyabetin tanısı için OGTT gerekmez [16].

1.4.2. IVGTT

Damardan glikoz yükleme testi (IVGTT) özellikle kliniksel çalışmalarda ve glikoz-insülin metabolizması için ortaya konmuş matematiksel modelleme çalışmalarında sıkça kullanılmış bir yöntemdir [19-21].

IVGTT, glikozun infüzyonu sonrasında alınan kan örneklerinde glikoz ve insülin ölçülmesi esasına dayanır. Testten önce en az 3 gün süre ile karbonhidrat bakımından zengin veya herhangi bir kısıtlamanın bulunmadığı bir diyet uygulanmalıdır. Testten bir gün önce ise aşırı egzersiz yapılmamalıdır. On-onaltı saatlik bir açlıktan sonra teste sabah 07.30 ile 10.00 arasında başlanabilir. Beş dakika ara ile en az iki bazal örnek alınmalıdır. İkinci örnek glikoz infüzyonundan hemen önce alınmış olmalıdır. 0.5 gr/kg (maksimum 35 gr) glikoz sabit hızda ve 3 dakika (± 15 saniye) içinde vücuda infüze edilir. Bu solüsyon %25'lik bir glikoz solüsyonu olmalıdır. Glikoz infüzyonunun bitişi testin 0. dakikasını oluşturur. Damar içi 10 ml serumun hızla verilmesi ile yıkandıktan sonra 1., 3., 5., 10., 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda olmak üzere infüzyon sonrası 8 kan örneği alınır [22].

1.4.3. HbA1c

Daha hassas plazma glikoz yoğunluğu ölçümleri için 1979' da glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) testi geliştirilmiştir. A1c ile, eritrositlerde oksijen taşıyan pigment olan hemoglobin yaklaşık 4 aylık plazma glikoz yoğunluğunu izlemeye kullanılır. Hemoglobin kandaki glikoz ile bağlantılıdır, glikoz oranı ne kadar yüksekse hemoglobin oranı da o kadar yüksek miktardadır. Hemoglobinin glikozla birleşmesi geri tersinmez bir reaksiyondur ve glikozillenmiş Hb' nin yarı ömrü eritrositlerin yarı ömrü ile (yaklaşık 120 gün) bağlantılıdır. A1c 1983' ten 1993' e kadar süren Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) sonucu diyabet tanısı için standart bir ölçü olmuştur [10].

HbA1c' nin normal düzeyleri laboratuardan laboratuara değişmekle birlikte genellikle %4-6 arasındadır. Bilinmesi gereken nokta laboratuvar normalleri üst sınırının (örneğin %6 ise) ortalama olarak 120 mg/dl kan şekere karşılık geldiğidir. HbA1c' de her %1' lik artış ise glikoz yoğunluğu ortalamasında 30 mg/dl artışa karşılık gelmektedir. HbA1c sonuçları son 2-3 ay içindeki ortalama glikoz yoğunluğu konusunda bilgi verir. Genel olarak:

- % 6= ortalama glikoz yoğunluğunun 120 mg/dl,
- % 7= ortalama glikoz yoğunluğunun 150 mg/dl,
- % 8= ortalama glikoz yoğunluğunun 180 mg/dl, olduğunu gösterir.

HbA1c değerinin %6.5' in altında olması ve ortalama glikoz yoğunluğunun da 150 mg/dl' nin altında kalmasının kötü kontrollü diyabette gözlenen uzun dönem komplikasyon riskini azalttığı çalışmalarca gösterilmektedir. Bu nedenle amaç HbA1c' yi %6.5' in altına dūřürmek olmalıdır [23].

1.5. Diyabet Tedavisi

Diyabetin tam bir tedavisi mümkün olmamakla beraber plazma glikoz yoğunluğunu normal değerler arasında tutmak ve diyabetten doğabilecek komplikasyonları azaltmak temel amaç olmalıdır. Glikoz yoğunluğunu normal değerler arasında tutmak ve diyabetten doğabilecek komplikasyonları azaltmak için son yıllarda sıkı glisemik kontrol ve yoğun insülin tedavisinin yanı sıra çeşitli kontrol teknikleri geliştirilmektedir.

Bu tez kapsamında özellikle tip 1 diyabet hastalığı üzerinde durulmuş olup, bu hastalığın tedavisi için gerçekleştirilen çalışmalara yer verilmiştir. Bu kısımda öncelikle tip 1 diyabet için harici olarak verilmesi gereken insülin hakkında bilgilere yer verilecek, daha sonra harici insülinin hangi yöntemlerle hastaya uygulandığı konusu üzerinde durulacaktır.

1.5.1. İnsülin

Pankreasta Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Temel etkileri şöyle sıralanabilir [24]:

- Glikozun yağ, kas ve karaciğer hücresine girişini sağlar.
- Hücrelerde glikozun yıkımını artırır.
- Glikozun glikojene çevrilerek depolanmasını sağlar.
- Yağların yağ asitlerine çevrilmesini ve trigliserid şeklinde depolanmasını sağlar.
- Protein sentezini arttırarak depolanmasını sağlar.

Normal insanlarda günlük yaklaşık 30 ünite insülin salgılanır. İnsülin bazal ve bolus olarak iki şekilde salgılanır. Bazal salgılanma ile yaklaşık 10 mU/ml sabit insülin verilirken, bolus salgılanma dışarıdan yemek alımı gibi bir uyarıya verilmiş cevaptır. En güçlü insülin salgılatıcı glikozdur. Yemek alımı vs. bağlı olarak glikoz yoğunluğu ani olarak yükselirse yüksek miktarda insülin salgısı oluşur (birinci faz) ve glikoz

yoğunluğu bu düzeyde devam ederse insülin yoğunluğu yavaşça azalır ve dengeli bir düzeyde tekrar yükselmeye başlar(ikinci faz) [11,25].

Son yıllarda DNA eşleştirme teknikleri ve biyotransformasyon gibi yöntemlerle insan insülinleri elde edilebilmektedir. Diyabet tedavisi amacıyla kullanılan insülinler etki süreleri açısından sınıflandırılmaktadırlar. Bu sınıflandırmada insülinin etkiye başlangıç süresi, pik etkisinin gerçekleştiği süre ve etkinin bitiş süresi önemlidir. Tablo 1.2' de insülin türlerinin etki sürelerine göre sınıflandırılması verilmiştir [26].

Tablo 1.2. İnsülin çeşitlerinin cilt altı (subkütan-sc.) infüzyon sonrası etki süreleri [26]

Sınıfı	İnsülin türü	Etki başlangıcı	Pik zamanı (saat)	Etki süresi (saat)
Hızlı etkili	Lispro, aspart, glulisine	10-15 dakika	1-2	3-4
Kısa etkili	Regular (R)	30 dakika	2-4	5-8
Orta etkili	NPH (N), Lente	2-4 saat	6-12	16-24
Uzun etkili	Ultralente (U) Glargine Detemir	4-6 saat 2-4 saat 1 saat	8-16 Pik etkisi yok Pik etkisi yok	~24 >30 ≤24

1.5.1.1. Hızlı Etkili İnsülinler

Hızlı etkili insülinler subkütan enjeksiyondan sonra çok kısa sürede emilebildiğinden düzensiz bir yaşam şekline ya da tokluk hiperglisemisine sahip olan diyabetlilerde tercih edilmektedir. Öğünden 10-15 dakika önce ya da öğüne başlarken yapılabilirler. Bu durum hastanın günlük yaşamında esneklik sağlamaktadır. Orta etkili insülin ile birlikte kullanımı bazal insülin ihtiyacını karşılamak için gereklidir. Subkütan olarak uygulanmasının yanı sıra damardan (intravenöz) ya da kastan (intramusküler) uygulanabilirler [24,26,27].

1.5.1.2. Kısa Etkili İnsülinler

Kristalize veya regüler insülinlerdir. Öğünlerden yaklaşık 30 dakika önce tek başına ya da orta etkili insülinle birlikte karışım olarak kullanılır. Subkütan olarak uygulanmasının yanı sıra akut hiperglisemik durumlarda ve hastaneye yatırılmış ağır hastalarda operasyon öncesi süreçte intravenöz kullanımı etkilidir [26,27].

1.5.1.3. Orta Etkili İnsülinler

Pik etkisine 5-6 saatlik sürede ulaşmaları ve etkilerinin 10-12 saat sürmesi sebebiyle hipogliseminin önlenmesi açısından pik etkisinin olduğu zamanlarda ara öğün alınması gereklidir [24,28].

1.5.1.4. Uzun Etkili İnsülinler

Ultralente, Glargine ve Detemir bu gruptadır. Kısa etkili insülinlerle iyi bir kontrol sağlanması için sık enjeksiyon yapılması gerektiğinden insülin kararlılığının sağlanması ve emilimin geciktirilerek sürece yayılması açısından yapılan çalışmalar sonucu uzun etkili insülinler ortaya çıkmıştır. Glikoz yoğunluğu açısından gece uygulandığında ertesi gün için iyi bir kontrol sağlamaktadır. Ultralente insülin ülkemizde kullanılmamaktadır [27].

Bunların yanında orta etkili insülinler ile kısa etkili veya hızlı etkili insülinlerin değişik oranlarda hazırlanmasıyla elde edilen karışım insülinler de vardır. Bu karışımlar içinde en fazla kullanılanı %70 NPH, %30 regüler insülin karışımıdır [24,27].

1.5.2. İnsülin Tedavi Protokolleri

1.5.2.1. Geleneksel İnsülin Tedavisi

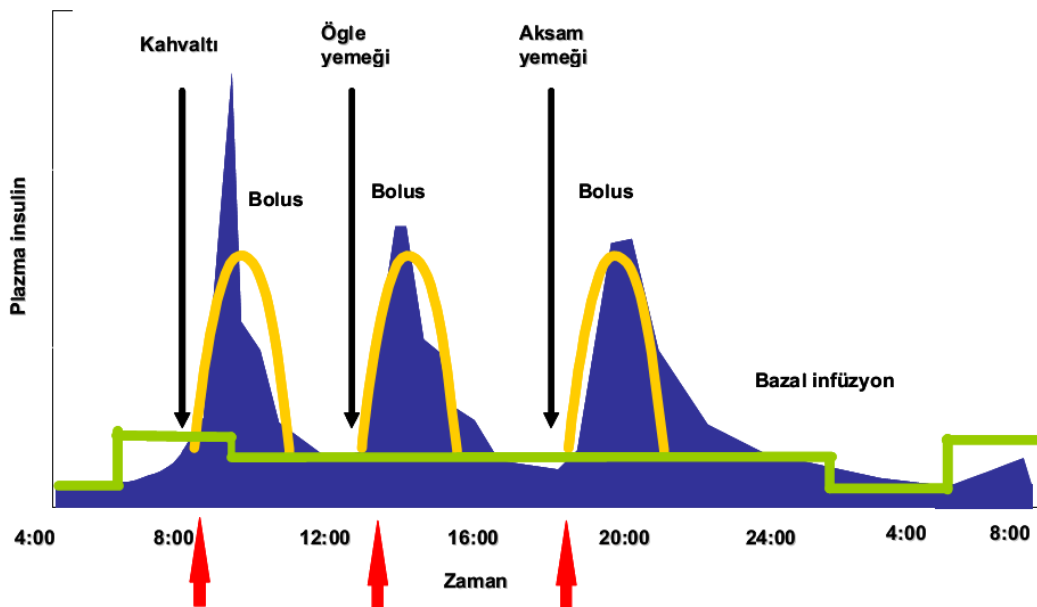
T1D ve T2D hastaları için sık kullanılan bu protokol orta etkili ya da karışım insülinlerin günde 1 ya da 2 doz uygulanması esasına dayanır. Doz ayarlaması için plazma glikoz yoğunluğunun en az 4-6 kez açlık ve yemek sonrası yoğunlukları da kapsayacak şekilde ölçülmesi gerekir. Gün içerisinde hiperglisemi ve hipoglisemi risklerini önlemek için doz ayarının ve kullanılacak insülin seçiminin önemi büyüktür. Genellikle oral antidiyabetiklere ek olarak insülin kullanan ya da egzersiz ve beslenme açısından durağan hastalarda kullanılır. Yoğun insülin tedavi dönemine geçilmesiyle bu protokol çok fazla kullanılmamaktadır.

1.5.2.2. Yoğun İnsülin Tedavisi

Diyabet hastalarında sıkı glisemik kontrolün sağlanması amacıyla fizyolojik insülin salınımına benzer bir insülin protokolünün uygulanması gerekmektedir. Amerika' da

1983-1993 yılları arasında yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ile yoğun insülin tedavisinin etkileri araştırılmıştır. 10 yıl sonunda diyabet kontrolünün iyileştiği, komplikasyonların azaldığı ve hastanın yaşam kalitesinin arttığı görülmüştür. Bu tedavi protokolü bolus ve bazal insülin salgılanmasını taklit edecek şekilde günde 4 doz insülin uygulanması şeklinde gerçekleştirilir. %25-40 kadarı günlük bazal insülin ihtiyacını karşılamak için geri kalanı ise öğün zamanlarında bolus olarak verilir. Şekil 1.3' te pompa ile insülin uygulanmasına ait grafik verilmiştir [29].

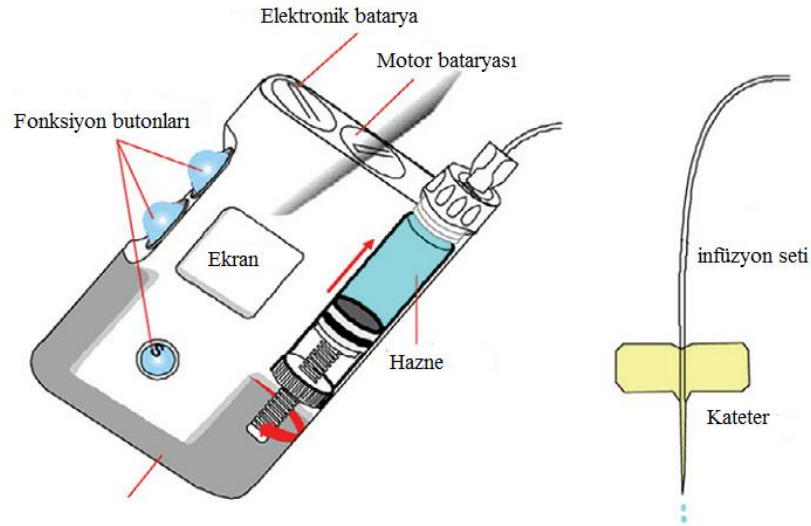
Yoğun insülin tedavisi protokolüne en uygun cihaz insülin pompalarıdır. İnsülin pompası ile sürekli cilt altı insülin infüzyonu (CSII) sistemi ilk olarak 1976' da araştırma amaçlı olarak Pickup ve Keen tarafından kurulmuştur [30]. İlk olarak bir sırt çantası büyüklüğünde olan bu sistem gelişen teknoloji ile birlikte bir cep telefonu büyüklüğünde açık devre bir sistem halini almıştır. İnsülin pompası sistemi kateter, 300 üniteye kadar insülin alabilen bir hazne, gerekli insülini vermeye programlanmış bir mikrobilgisayar, farklı oranlarda insülin sağlayabilecek bir mekanizma ve bataryalardan oluşmaktadır [25,31]. Şekil 1.4' te gelişmiş bir insülin pompası gösterilmiştir [31].



Şekil 1.3. Bazal-bolus insülin salınımı ve pompa ile insülin uygulanması [29]

İnfüzyon seti, kateter ya da iğne vasıtasıyla subkütan dokuya yerleştirilmektedir. Emilimin en sabit olduğu nokta olması sebebiyle karın bölgesi daha çok tercih

edilmektedir. Kateter 2-3 günde bir değiştirilmelidir. Ayrıca doku hasarı ve emilim problemlerini önlemek için her defasında bir önceki yerden 2.5 cm uzağa yerleştirilmeli, bu bölgenin kuruluşuna ve temizliğine dikkat edilmelidir.



Şekil 1.4. İnsülin pompası [31]

İnsülin pompalarının avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir [25,27,32]:

- Daha az sıklıkta ciddi hipoglisemi gelişmesi
- Daha iyi glisemik kontrol
- Diyabete bağlı komplikasyonların önlenmesine yardımcı olma
- Yaşam biçiminde esneklik
- Sabah saatlerinde plazma kortizol ve büyüme hormonu etkisiyle plazma glikoz düzeylerinde seviyesinin yükselmesinin (şafak fenomeni) önlenmesi

Bununla birlikte insülin pompalarının yüksek maliyet, enfeksiyon riski, kateter tıkanması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Takıldığı periyot boyunca sadece 1 saat çıkarılabildiğinden hastanın pompaya alışkanlık kazanması ve imaj açısından pompa kullanımını sorun etmemesi önemlidir. Ayrıca pompayı kullanacak hastanın iyi eğitilmiş olması gerekmektedir [24,25,27,30].

1.6. Literatür Taraması

Hem glikoz insülin düzenleme sisteminin daha iyi anlaşılması hem de dünyadaki hasta sayısının çok oluşundan kaynaklı klinik yoğunluğun azaltılması gibi sebepler dolayısıyla son 40-50 yıldır glikoz-insülin metabolizmasını veren birçok matematiksel model geliştirilmiştir. Geliştirilen matematiksel modeller ile birlikte özellikle tip 1 diyabet hastaları için glikoz seviyesinin sıkı kontrolü ve harici insülin tedavisi ile ilgili çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalar yapay pankreas çalışmalarının da temelini oluşturmaktadır. Kontrol algoritmalarının ve yapay zekâ tekniklerinin kullanımı yapay pankreas çalışmaları açısından önem kazanmaktadır. Literatür taraması, glikoz-insülin metabolizması için geliştirilmiş modeller ve kontrol stratejilerini içeren çalışmalar olarak iki ana kısımda sunulmuştur. Yapılmış olan literatür taraması hem bu tezde gerçekleştirilmiş çalışmalara temel oluşturması hem de bu tezde elde edilmiş sonuçların değerlendirilmesi açısından oldukça önem arz etmektedir.

1.6.1. Modelleme ile İlgili Çalışmalar

1961 yılında Bolie, glikoz-insülin etkileşiminin matematiksel modellenmesi üzerine yapılan öncü çalışmalardan birini gerçekleştirmiştir [33]. Çalışma, fizyolojik diyabet araştırması alanında tartışmasız yararlı olmuş ve diğer birçok model için bir başlangıç noktası oluşturmuştur. Adi diferansiyel denklemler içeren iki boyutlu doğrusal model, OGTT ya da IVGTT' ye karşı plazma glikoz ve insülin cevaplarını tanımlamaktadır.

Bu tez kapsamında incelenen modellerden Stolwijk ve Hardy' e ait glikoz-insülin dinamik modeli 1974' te ortaya konulmuştur [34]. Kanın ve dokular arası sıvının tek geniş bir hacimde ele alındığı bu modelde glikoz ve insülinin vücut içindeki üretimi, kullanımı ve yıkımları ele alınarak kütle denge eşitlikleri elde edilmiştir. Modelde ayrıca glikoz ve insülin dinamiklerinden sürekli hal yoğunluklarının analizi yapılmıştır. Tez kapsamında modelleme ve kontrol açısından ele alınan bu model Bölüm 2.2' de ayrıntılı bir şekilde tanıtılacaktır.

Geliştirilmiş olan modeller arasında en yaygın olarak kullanılan ve diğer pek çok modelin de temelini oluşturan Bergman Modeli' dir [35]. Plazma glikoz, plazma insülin ve dokular arası insülin yoğunluğunu verecek şekilde geliştirilen model, sadece 3 hal değişkeninden oluşması ve minimum sayıda parametre içermesi sebebiyle "minimal

model” olarak da adlandırılmaktadır. Bergman modeli, IVGTT temel alınarak diyabet olmayan bireylerde insülin duyarlılığının belirlenmesi amacıyla oluşturulmuştur. Tez kapsamında incelenen ve kontrol algoritmaları uygulanan minimal model ve türevleri Bölüm 2.2’ de ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Sorensen tarafından 1985’ te 19 hal değişkenli model geliştirilmiştir [36]. Sağlıklı insanlarda glikoz metabolizmasını, insülin ve glukagon hormonlarının bu metabolizmayı düzenlemedeki etkisini tanımlamak amacıyla geliştirilen model, vücudun farklı organ ve dokularını farklı kısımlar olarak tanımlayarak etkilerini ortaya koymuştur. Glikoz, insülin ve glukagon açısından bu kısımlar arasındaki alış verişi, kan akışını ve metabolizma sürecini diferansiyel eşitliklerle veren bu modelde fizyolojik parametreler 70 kg ağırlığında genç bir erkek için sunulmuştur. Modelde tip 1 diyabet hastası için modifiyeler de yapılmıştır. Bu model tip 1 diyabetiklerdeki gerçekçi hiperglisemik vakaları yakalayamadığı için çok fazla kullanılmamıştır [37,38].

Tip 1 diyabet hastalarının metabolizmasını sunmada basitliği ve doğruluğu açısından son yıllarda literatürde oldukça geniş bir yer bulan model Hovorka vd. tarafından geliştirilmiştir [39,40]. Model girişleri subkütan olarak vücuda verilen Lispro insülin infüzyon oranı ve yemek alınımlarıdır. Plazma insülin yoğunluğu, plazma ve dokular arası kısımdaki glikoz yoğunlukları, cilt altı bölgedeki insülin emilim miktarları ve insülinin glikoz metabolizması üzerine etkisi ise model çıkışlarıdır. 8 hal değişkeninden oluşan model üç alt sistem içermektedir. Bu alt sistemler: glikoz, insülin ve insülin etki alt sistemleridir. Glikoz alt sistemi kendi içerisinde plazma kısmı ve plazma harici kısım olmak üzere 2 kısımdan oluşmaktadır. İnsülin alt sistemi plazma kısmını içermektedir. İnsülin etki alt sistemi ise insülinin glikoz metabolizması üzerine etkisini belirtmektedir. Model ayrıca bağırsaktan glikoz emilimi terimini de içermektedir. Klinik ortamında 10 tip 1 diyabet hastası üzerinde gerçekleştirilen 15 deneyde, intravenöz glikoz ölçümlerine dayalı olarak model parametrelerinin tahmini üzerine çalışılmıştır. Daha sonra yapılan bir çalışmada Wilinska vd. subkütan insülin salınımı ile emilim kinetiklerini tekrar değerlendirerek modeli revize etmişlerdir [41].

2007 yılında yapılan bir başka çalışmada Dalla Man vd. sağlıklı insan için üçlü takip metodu kullanarak yemek modeli geliştirmişlerdir [42]. Bu çalışmada üçlü takip metodu ile yemek ile ilişkili olarak değişen kandaki glikoz miktarı, içsel glikoz üretimi, glikoz

kullanımı ve insülin salınımı oranlarının tahmini amaçlanmıştır. Tek öğün ve günlük normal yaşamı amaçlayan 3 öğün için sonuçlara yer verilen modelde ayrıca tip 2 diyabet için de model parametrelerinin değerlendirilmesi yapılmıştır.

Yapılan bu çalışmaların yanında glikoz-insülin modellerini daha genel bir şekilde ele alan derleme çalışmaları da literatürde bulunmaktadır. Makroglou vd. 2006 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, glikoz-insülin sistemini düzenlemek amacıyla geliştirilen matematiksel modelleri ve çeşitli yazılımları incelemiştir [14]. Adi diferansiyel, kısmi diferansiyel, gecikmeli diferansiyel ve integro-diferansiyel eşitlikleri şeklinde sunulan modellerden adi diferansiyel denklem kullanılarak yapılanının glikoz-insülin kinetiğini en iyi tanımlayan denklem olduğu vurgulanmış ve bu kapsamda Bergman modeli ve Bolie modeli ele alınmıştır. Boutayeb ve Chetouani diyabet ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve yönetimini farklı açılardan ele alan modeller üzerine önemli bir inceleme çalışması yapmıştır [43]. Modeller basitliği ve kapsamına, rastgelelik durumuna, sürekli ya da ayrık zamanlık oluşlarına, içerdikleri diferansiyel eşitliklerin çeşidine göre incelenmiştir. Minimal model üzerinde özellikle durulan bu çalışmada R.N. Bergman'ın 2006 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından verilen en saygın bilimsel ödül olan 'The Banting Medal for Scientific Achievement Award' ile ödüllendirildiği de vurgulanmıştır [44]. Cobelli vd. 2009 yılında diyabetin modellenmesi, takibi ve kontrolü açısından oldukça kapsamlı bir çalışmayı literatüre sunmuşlardır [8]. Bu çalışmada diyabetin optimum kontrolü için yapılan araştırmalarda öncelikle *in vivo* olarak gerçekleştirilen ve hayvansal deneyler için kabul gören modeller incelenmiştir. Glikoz ve insülin yoğunluklarının izlenebilmesi amacıyla yapılan sürekli glikoz sensörlerine ve bu sensörlere ait işaret analizlerini içeren çalışmalara yer verilmiştir. Daha sonra da yapay pankreas çerçevesinde kapalı döngü kontrol sistemini hedef alan *in vivo* ve *in silico* olarak uygulanan kontrol çalışmalarına yer verilmiştir.

1.6.2. Kontrol Çalışmaları

Glikoz-insülin etkileşiminin modellenmesi çalışmalarının artması ve otomatik kontrol tekniklerinin biyomedikal uygulamalarda yaygınlaşması sonucu tip 1 diyabet hastalarında glikoz yoğunluğunun kontrolü için farklı metot ve tekniklerin araştırılması kaçınılmaz hale gelmiştir. Kontrol yöntemi olarak açık döngü, yarı kapalı döngü ve kapalı döngü kontrol yöntemleri kullanılmış, çeşitli algoritma ve teknikler bu yöntemler

vasıtasıyla uygulanarak tip 1 diyabet hastası için normal plazma glikoz değerlerinin elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu bölümde literatüre katkı sağlamış kontrol çalışmalarına yer verilecek olup tez kapsamında kullanılan kontrol yöntemleri ve teknikler ile ilgili detaylı bilgiler Bölüm 3' te verilecektir.

Furler vd., 1985' te Bergman modelini insülin infüzyonu açısından modifiye etmiştir. Kullanılan algoritma ile ölçülen plazma glikoz yoğunluğundan insülin infüzyon oranı hesaplanmıştır [45]. İnsülin infüzyon oranının bulunması için lineer interpolasyon kullanılmıştır. Kullanılan algoritma model değişkenlerini ve insülin yoğunluğundaki önemli değişimleri göz ardı etmekte ve glikoz yoğunluğunun normal değerlere ulaşması iki saatten fazla sürmektedir. 1991 yılında Fisher, minimal modeli kullanarak 3 saatlik plazma glikoz örnekleri ile yarı kapalı döngü insülin infüzyon sistemi tasarlamıştır [46]. Çalışmada sadece glikoz yoğunluğu üzerine odaklanılmış, salgılanmış insülin yoğunluğu ve oranı konuları göz ardı edilmiştir. Ibbini vd. tarafından Bergman modeli üzerine yapılan bir diğer yarı kapalı döngü kontrol sistemi çalışmasında da insülinin zamanla üretimi terimi ortadan kaldırılarak minimal modelin zamanla değişmeyen doğrusallaştırılmış versiyonu elde edilmiştir [47]. 2001 yılında yapılan derleme çalışmalarında Bellazzi vd. subkütan insülin infüzyonu ile gerçekleştirilen kontrol stratejilerini ele alırken [48], Parker vd. intravenöz insülin salınımına dayalı glikoz yoğunluğu kontrol stratejilerini incelemiştir [49]. Lynch ve Bequette [50], diyabet hastalarında glikoz yoğunluğunun kontrolü için model öngörmeli kontrol (MPC) tekniğini Bergman'ın glikoz minimal modeli üzerinde test etmiştir. Minimal modelde bulunan diferansiyel eşitliklerdeki insülin salınımı ile ilgili terim, insülin infüzyonunu glikoz yoğunluğundan bağımsız kılacak şekilde sabit bir terim ile yer değiştirilmiştir. Chase vd., tarafından gerçekleştirilen çalışmada minimal model kullanılarak oransal-türevsel (PD) denetleyici ile kontrol uygulamaları gerçekleştirilmiştir [51]. Türev terimi ve oransal kazanç açısından performans karşılaştırılması da yapılmıştır. Ibbini ve Masadeh, tip 1 diyabet hastaları için bulanık mantık kontrol teorisi tabanlı kapalı döngü kontrol sistemi önermişlerdir [52]. Ayrıca çalışmada yemek alımı ve ölçü aletinden kaynaklı hatalar sebebiyle ölçülen glikoz yoğunluğu seviyesindeki değişimler de dikkate alınmıştır. Önerilen bulanık mantık denetleyicisi (FLC), oransal-integral-türevsel (PID) gibi klasik denetleyici ile karşılaştırılmış, sonuçların gelecek için umut verici olduğu söylenmiştir. Bir başka çalışmasında Ibbini [53], diyabette çok yaygın

olan yemek alımı ile alakalı ani glikoz yoğunluğu artışı ve sistem parametrelerinin değişkenliği gibi bozucu etki durumları için Bulanık-PI denetleyicisini önermiş ve benzetimini gerçekleştirmiştir. Benzetim sonuçlarına göre önermiş olduğu Bulanık-PI denetleyicisinin klasik kontrol yöntemlerine göre ve maksimum aşma süresi, oturma süresi gibi kriterler açısından daha önce önerilen FLC ile kontrol tekniğine göre daha etkili olduğunu söylemektedir.

2008 yılında gerçekleştirdiği çalışmalarda Marchetti vd. yemek alımı ve bolus insülin uygulaması sonra aç-kapa esasına dayalı ileri-geri beslemeli PID denetleyici içeren bir kontrol stratejisi ortaya koymuştur [54,55]. Ayar noktasının değişimi ve ölçüm gürültülerinin filtrelenmesi için birinci derece filtre yaklaşımı kullanılan bu çalışmada denetleyicinin integral etkisinden kaynaklı aşırı insülin uygulanması durumunun engellemesi amaçlanmıştır.

2006 yılında Delgado vd. glikoz yoğunluğunun değişim oranına göre insülin oranının tahmini amacıyla Mamdani tipi bulanık mantık sistemi kullanmışlardır [56]. Bunun yanında plazma glikoz yoğunluğunun daha doğru bir şekilde düzenlenmesi amacıyla içsel ve dışsal döngü denetleyicileri kullanımını önermişlerdir. İçsel döngü yemek önceleri verilecek insülin çeşidine göre miktarı belirlerken, dışsal döngü içsel döngü denetleyerek günlük süreçteki glikoz yoğunluğu seviyesini kontrol etmeyi amaçlamıştır. Grant' a göre yapay pankreas görevi görmesi için insülin pompalarının kontrolünün ve bulanık mantık teknolojilerinin uygulamalarının yakın takibe alınması gerekmektedir [57]. Ayrıca bu çalışmada, bilinen klasik denetleyicilere nazaran FLC' nin daha başarılı sonuçlar verdiği, bulanık mantık sistemlerinde hata oranının az olması sebebiyle programlama hedeflerinin daha iyi sürdürülebildiği fikri ortaya atılmıştır. Bu fikir göz önüne alınarak insülin pompaları için FLC kullanımı öngören birçok çalışma gerçekleştirilmiştir.

Li ve Hu, 2007 ve 2009 yıllarında gerçekleştirdikleri çalışmalarda tip 1 diyabetikler için önerilen açık ve kapalı döngü kontrol sistemleri konusunu incelemiştir [58-60]. Çalışmaların her üçünde de Bergman modeli kullanılmıştır. [58]' de vücutta insülin salınımını baz alınarak açık döngü kontrol sisteminin benzetimi gerçekleştirilmiş ve sonuçlar PID denetleyicisi ile gerçekleştirilen kapalı döngü sisteme ait benzetim sonuçlarıyla mukayese edilmiştir. Benzetim sonuçlarına göre klasik PID

denetleyicisinin bazal glikoz yoğunluğu takibi açısından daha etkin olduğu gösterilmiştir. [59]' da geriye yayımlı sinir ağı kullanılarak oluşturulan PID denetleyicisi ile klasik PID denetleyicisi glikoz yoğunluğunun düzenlenmesi açısından karşılaştırılmıştır. Benzetim sonuçlarına göre geriye yayımlı sinir ağı kullanılarak oluşturulan PID denetleyicisi daha iyi bir performans göstermektedir. Bulanık-PID denetleyicisinin ortaya konduğu çalışmada ise [60], Bulanık-PID ile gerçekleştirilen sistemin plazma glikoz yoğunluğunun düzenlenmesinde klasik PID denetleyicisine göre daha etkili olduğu, glikoz yoğunluğu profilinin sağlıklı insaninkine daha çok yaklaştığı vurgulanmıştır.

Susanto-Lee vd. 2008 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada uzman PID algoritması, bulanık-modifiyeli uzman PID algoritması ve bulanık-PID algoritması ile glikoz yoğunluğunun kontrolünü amaçlamışlardır [61]. Model olarak Bergman modeli kullanılmıştır. Benzetim sonuçlarına göre bulanık-PID algoritması ile kontrolde daha az insülin tüketimi olduğu, pik etkisinin daha iyi bastırıldığı belirtilmektedir.

Yasini vd., Mamdani tipi FLC kullanarak aktif insülin infüzyon kontrol algoritmasını önermişlerdir. Glikoz yoğunluğu ve bu yoğunluğun değişiminin giriş olarak kullanıldığı sistemde 21 kural kullanılmıştır. Sensör gürültüsü ve modeldeki belirsizliklere rağmen hastaya ait plazma glikoz yoğunluğunun hassas ve doğru bir şekilde kontrol edildiği söylenmektedir. Çalışmaya göre bulanık mantık sistemi glikoz yoğunluğunun kontrolü için uzman bilgiyi işleyebilecek imkâna sahiptir [62]. Tan vd. yaptıkları çalışmada tip 1 diyabet hastasını saatlik insülin enjeksiyonu rejimi ile yoğun insülin tedavisi altına almak amacıyla Mamdani tipi FLC algoritması kullanmışlardır [63]. Giriş olarak o anki ve bir saat önceki glikoz yoğunluğu seviyeleri kullanılmış, çıkışta uygulanacak orta etkili insülin (NPH) miktarı için 25 adet kural belirlenmiştir. 32 yaşında, 80 kg ve 1.78 metre boyunda bir erkek için yapılan benzetim çalışmalarında bilgiler saatlik olarak alınmış, bulanık üyelik fonksiyonları ve kurallar doktorun deneyimlerine göre belirlenmiştir. 48 saat süren benzetim sonuçlarında sadece bir kez, 27. Saatte hipoglisemi olayına rastlanmıştır. Maleki ve Geramipour da 2011 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada [64], Mamdani tipi bulanık çıkarım sistemi içeren FLC ve klasik PID tekniklerini kullanarak 11 adet hasta için günlük 3 öğün yemek alımına karşılık kontrol çalışmaları gerçekleştirmişlerdir. Hastalar için Bergman modeli kullanılmış ve hastalara ait parametreler literatürdeki farklı kaynaklardan alınmıştır. Her

hasta için plazma glikoz yoğunluğunu ve insülin infüzyonunu içeren sonuçlar ayrı ayrı elde edilmiştir. Çalışmada bulanık denetleyicinin insülin pompasını kontrol etmek amacıyla iki çıkışa sahip olması gerektiği (insülin ve glikoz) vurgulanmaktadır. Ancak bu şekilde pompanın doğal insülin salınımını taklit edebileceği ve yapay pankreas gibi davranabileceği iddia edilmektedir. Yasini vd. 2012 yılında yaptıkları bir başka çalışmada tip 1 diyabet hastalarında glikoz yoğunluğu kontrolü için bulanık tabanlı kapalı döngü denetleyici kullanmışlardır [65]. Mamdani tipi bulanık çıkarım sistemi içeren denetleyici kullanarak çoklu yemek alımına karşı doğrusal olmayan Bergman modelinin vermiş olduğu sonuçlar sistemin gürbüzlüğü açısından değerlendirilmiştir. Karşılaştırma amacıyla klasik H_{∞} kontrol tekniği de model üzerine uygulanmıştır. Benzetim sonuçları önerilen sistemin referans noktası izleme, bozucu etkilerin (yemek alımı) bastırılması ve sensör gürültüsü gibi ölçütler açısından oldukça başarılı olduğunu göstermektedir.

2. BÖLÜM

GLİKOZ-İNSÜLİN KİNETİĞİNİN MODELLENMESİ

Bu bölümde glikoz-insülin metabolizması için ortaya konulan modellerden bu tez kapsamında kullanılmış olan Bergman Modeli ve Stolwijk-Hardy Modeli detaylı olarak tanıtılmıştır. Bölüm 3' te plazma glikoz yoğunluğunun normal sınırlar içerisinde tutulması amacıyla gerçekleştirilen kontrol tekniklerine yer verilmiştir. Bölüm 4' te ise tanıtılan iki model temel alınarak sağlıklı bireyleri ve tip 1 diyabet hastalarını taklit etmek amacıyla gerçekleştirilen benzetim ve kontrol çalışmalarına ait sonuçlara yer verilmiştir. Bu bölümde sunulan modellere ait benzetim çalışmalarının yürütülmesi, analizi ve sonuçların elde edilmesinde MATLAB/Simulink programlama dili kullanılmıştır.

2.1. Bergman Modeli

Glikoz-insülin metabolizmasını anlamak amacıyla geliştirilen modeller arasında en yaygın olanı Bergman Modeli' dir. Bergman Modeli diğer pek çok modelin de temelini oluşturmaktadır. Plazma glikoz, plazma insülin ve dokular arası insülin yoğunluğunu verecek şekilde geliştirilen model, sadece 3 hal değişkeninden oluşması ve minimum sayıda parametre içermesi sebebiyle 'minimal model' olarak adlandırılmaktadır [19].

Bergman vd. 1970'li yılların sonlarında başlattıkları çalışmalarda sağlıklı bir organizmada pankreasın cevap verebilme yeteneğini ve insülin duyarlılığını incelemek amacıyla bir dizi deney gerçekleştirmişlerdir [19,35,66]. Yapılan deneylerde deneklere intravenöz glikoz verilmiştir. Fakat IVGTT uygulamasında yapılanın aksine kan örnekleri daha sık alınmıştır. IVGTT' nin bu sık örnek alınan şekli, sık örnekli damardan glikoz testi (FSIGT- frequently-sampled intravenous glucose tolerance test) olarak adlandırılmıştır [22,67,69].

1979 yılında yapılan ilk çalışmada, önerilen 7 adet model 5 adet melez köpeğe uygulanan 13 FSIGT sonucuna göre karşılaştırılmıştır. Glikoz üretiminin sabit (1., 2., 3., 4., ve 5.) ya da insülinle etkileşimli (6. ve 7.) olarak kabul edildiği modeller, insülin-bağımsız (1., 2., 3.) ya da insülin-bağımlı (4., 5., 6., 7.) modeller şeklinde iki kategoriye ayrılmıştır. 3 gün boyunca gözlem altında tutulan ve sonrasında gece süresince aç bırakılan köpeklere düşük (100 mg/kg), orta (200 mg/kg) ve yüksek (300 mg/kg) dozda tekli glikoz enjeksiyonu yapılmıştır. Sonraki 60 dakika boyunca her bir deney için 23 adet kan örneği belirli aralıklarla alınmış olup plazma glikoz ve plazma insülin yoğunlukları elde edilmiştir. Önerilen modellere ait parametreler doğrusal olmayan en küçük kareler yöntemi kullanılarak tahmin edilmiştir. Ölçümlerden alınan ve tahmin edilen değerler arasındaki farkın kareleri toplamı açısından önerilen modellerin uygunluk dereceleri belirlenmiştir. Modellerin karşılaştırılmasında modelin tanımlanabilirliği, parametrelerin anlamlılığı, uygunluk derecesi gibi kriterler göz önünde bulundurulmuştur. Bu karşılaştırmalar sonucunda Model 6 uygun bulunmuştur. Bununla birlikte Model 6' da plazma insülinin kısmi glikoz harcanışı üzerine etkisi olarak verilen insülin duyarlılığı indeksi S_I , 300 mg/kg glikoz enjeksiyonu uygulanan deneylerden iyi bir tekrar üretilebilirlikle tahmin edilen iki parametrenin oranı şeklindedir [35].

Üç gün gözlem altında tutulan ve sonrasında 300 mg/kg glikoz enjeksiyonu şeklinde 10 adet FSIGT' nin dört adet sağlıklı melez köpeğe uygulandığı deneylerde ise belirli aralıklarla 120 dakika boyunca 43' er kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri her köpek için toplam 100 ml' yi geçmemiştir. Kan örneklerinden plazma glikoz ve plazma insülin yoğunlukları ölçümü yapılmış ve önerilen 8 adet model plazma insülin sürecini tanımlamaları açısından karşılaştırılmıştır. Parametrelerin tahmini için kovaryans matrisi yöntemi kullanılmıştır. Tek FSIGT' den tanımlanabilirlik, parametrelerinin anlamlılığı, uygunluk derecesi ve sistematik hatalar içermeye durumunu belirten istatistiksel karakteristiği gibi kriterlerle karşılaştırılan modellerden plazma insülin dinamiklerinin kusursuzluğu açısından en uygun olan model seçilmiştir [66].

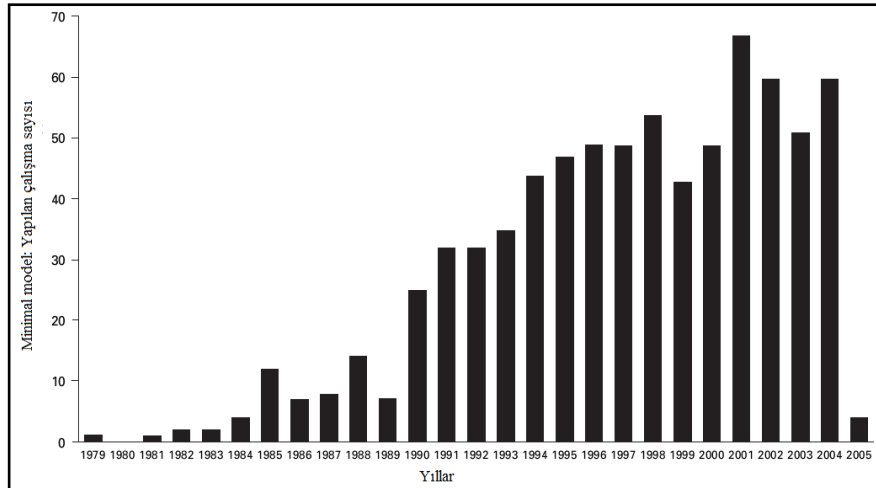
1981 yılında gerçekleştirilen çalışmada sağlıklı bir canlıda pankreatik cevap verebilme yeteneği ve insülin duyarlılığı miktarlarının belirlenmesi amacıyla 'minimal model' tekniği olarak adlandırılan yeni bir teknik geliştirilmiştir. Bu teknik FSIGT süresince plazma glikoz ve plazma insülin dinamiklerinin analizlerinin yapılabilmesi için

bilgisayar modelini kullanan bir tekniktir. Yapılan çalışma minimal model yaklaşımının ilk uygulaması niteliğinde olup bu çalışmada insanlardaki glikoz toleransının hesaplanması amaçlanmıştır. 18 adet deneğe yapılan FSIGT testi ile iki adet model ortaya konulmuştur. İlk model olan insülin kinetikleri modeli, beta hücrelerinin glikoza karşı birinci faz ve ikinci faz cevaplarını veren modeldir. Glikoz kinetikleri modeli olan ikinci modelde ise insülin duyarlılığı verilmektedir. Denekler zayıf ya da şişman olmalarına bakılmaksızın glikoz toleransına göre iyi glikoz toleranslı ve düşük glikoz toleranslı olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bunun yanında düşük glikoz toleransının zayıf bireyler için pankreatik yetersizlikten, şişman bireyler için ise insülin direncinden kaynaklandığı söylenmektedir. Glikoz toleransının belirlenmesinde ikinci faz beta hücrelerinin responsivitesi ve insülin duyarlılığı temel faktörler olarak gösterilmiştir [19]. Gerçekleştirilen deneyler için kullanılan test yöntem ise şu şekilde özetlenebilir: Herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmayan sağlıklı 8 erkek ve 10 bayanın test öncesindeki 3 gün boyunca en az 300 gr. karbonhidrat içeren gıdalar alması sağlanmıştır. Testler gece açlığından sonra sabah 8' de başlatılmıştır. Saf su solüsyonu ile damarda açıklık oluşturulmuş, 30 dk dinlenme sonrası -13, -8 ve -3. dakikalarda alınan bazal örneklerin ardından $t=0'$ da 300 mg/kg glikoz 60 saniye süre ile enjekte edilmiştir. 182. dakikaya kadar 23' er kan örneği alınarak değerlendirmeler yapılmıştır. Her bir glikoz yoğunluğu değeri için 3' er, her bir insülin yoğunluğu değeri için 2' şer ölçüm gerçekleştirilmiştir. Modeller için parametre tahmini doğrusal olmayan en küçük kareler yöntemi ile yapılmış ve parametrelerin doğruluğu kovaryans matrisi ile hesaplanmıştır.

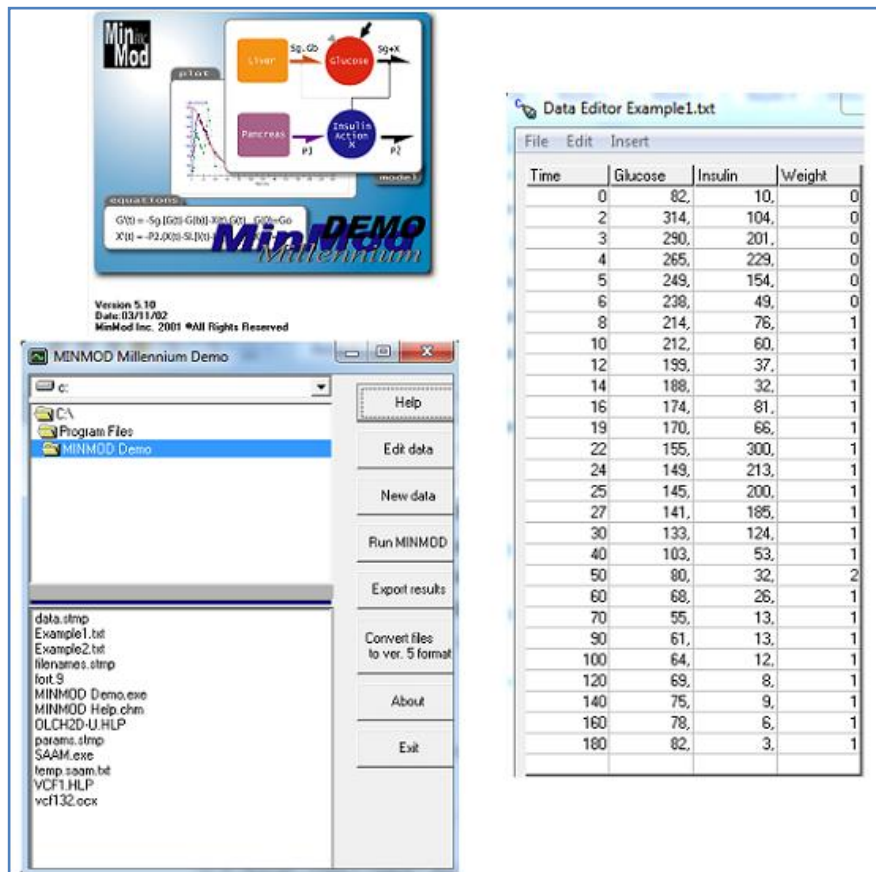
Minimal model tekniği vücut içi glikoz-insülin sistemine başarılı bir şekilde uygulanmış, en iyi modelin seçimi için gerekçeler ve yapılan muhakemeler detaylı olarak verilmiştir [19,35,66]. Bu temel çalışmalardan sonra minimal model üzerine yapılan ya da minimal modelin kullanıldığı çalışma sayılarında önemli bir artış gözlenmiştir. 1979-2005 yılları arasında minimal modeli temel alan çalışma sayıları yıllara göre belirlenmiş olup Şekil 2.1' de gösterilmiştir [68].

FSIGT testi kullanılarak yapılan karmaşık deneylerin yürütülmesinde basit matematiksel hesaplamalar gerektiren doğrudan ölçümler kullanılmıştır. Bu ölçümlere ait sonuçlar ışığında minimal model yaklaşımı geliştirilmiştir. Bu yaklaşım FSIGT testi sonuçlarından tek bir hastanın metabolik durumunu tanımlayan parametreleri sağlamaktadır. FSIGT testi sonuçlarının değerlendirilmesi ve parametre değerlerinin

belirlenmesi amacıyla kullanılan bir yazılım programı olan MINMOD Millennium ortaya konmuştur [68,69]. Programa ait demo versiyonunun arayüzü Şekil 2.2 'de gösterilmektedir [70].



Şekil 2.1. 1979-2005 yılları arası minimal model temelli gerçekleştirilen çalışmalar [68]



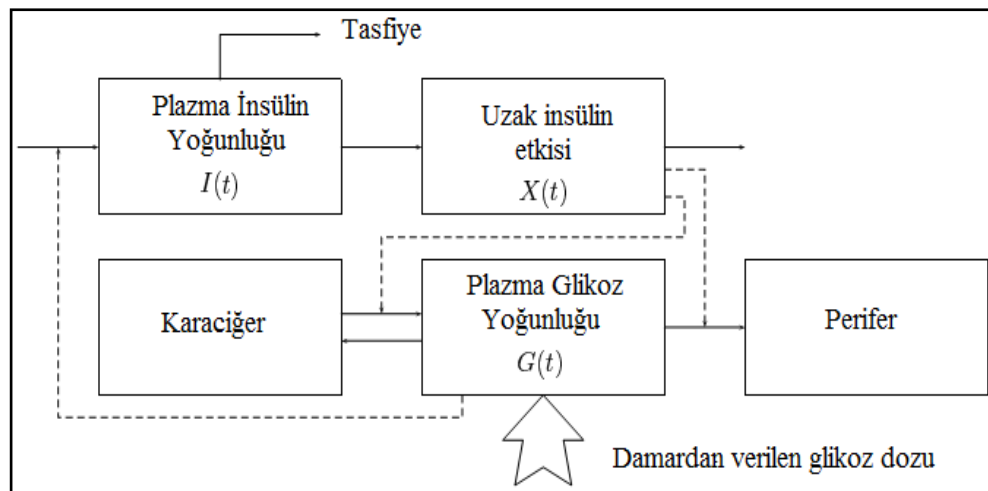
Şekil 2.2. MINMOD Millennium Demo programı arayüzü [70]

İnsülin duyarlılığı ve glikoz etkinliğinin tahmini için önerilen minimal model yaklaşımı diyabetle ilgili çalışmalarda oldukça sık kullanılmaktadır. Literatürde yer alan modeller arasında en yaygın model olan minimal model birçok avantaja sahiptir [71,72]:

- ✓ Fizyolojik tabanlıdır.
- ✓ Makul bir hassasiyette tahmin edilebilir parametreler içermektedir.
- ✓ Parametre değerleri fizyolojik olarak yorumlanabilir
- ✓ Oldukça az sayıda parametre ile sistemin dinamiklerini en iyi şekilde taklit edebilir.

Bunun yanında bazı çalışmalarda minimal modelin belirli kısıtlamalara sahip olduğu söylenmektedir. Örneğin Finan vd. orijinal modelin harici insülin infüzyonunu içermediğini ve glikoz-insülin kinetiğini tanımlamakta yetersiz kaldığını belirtmektedirler [38].

Bergman modeli iki alt sistemden meydana gelmektedir. Bunlar glikoz harcanmasını sunan minimal model ve insülin kinetiklerinin minimal modelidir [69,73]. Modele ait şematik sunum Şekil 2.3' te gösterilmiştir [74].



Şekil 2.3. Minimal modelin şematik gösterimi [74]

Glikoz harcanmasını sunan alt sistem ve insülin kinetiğini veren alt sistemler için plazma glikoz, dokular arası insülin ve plazma insülin yoğunluklarını sunan üç diferansiyel eşitlik aşağıda sırasıyla verilmiştir [19,35,66,75]:

$$\frac{dG}{dt} = -(p1 + X(t)) \cdot G(t) + p1 \cdot Gb, \quad G(0) = G_0 \quad (2.1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p2 \cdot X(t) + p3 \cdot (I(t) - Ib), \quad X(0) = 0 \quad (2.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = -n \cdot (I(t) - Ib) + \gamma(G(t) - h)^+ \cdot t, \quad I(0) = I_0 \quad (2.3)$$

Bu eşitliklerde;

- G(t): t anındaki plazma glikoz yoğunluğunu (mg/dl),
- I(t): t anındaki plazma insülin yoğunluğunu (μ U/ml),
- X(t): plazma harici kompartmandaki insülinin glikoz harcanmasındaki etkisini(1/dk),
- Gb: bazal glikoz yoğunluğunu (mg/dl),
- Ib: bazal insülin yoğunluğunu (μ U/ml),
- p1: kas, karaciğer ve yağ dokusu tarafından glikoz alınımına ait insülin-bağımsız oran sabitini (1/dk),
- p2: dokulardaki glikoz alma kabiliyetindeki düşüş oranını (1/dk),
- p3: bazal insülin yoğunluğu üzerindeki ünite insülin başına glikoz alma kabiliyetindeki insülin-bağımlı artışı ($dk^{-2}(\mu U/ml)^{-1}$),
- n: plazmadaki insülinin bozulma oran sabitini (1/dk),
- h: beta hücrelerinin insülin salgılaması için gerekli glikoz eşik değerini (mg/dl),
- γ : eşik değeri (h) üzerindeki glikoz yoğunluklarında beta hücrelerinin insülin salgılama oranını ($(\mu U/ml \cdot dk^{-2} \cdot (mg/dl)^{-1})$),
- G_0 : başlangıçtaki, t=0, plazma glikoz yoğunluğunu (mg/dl),
- I_0 : başlangıçtaki, t=0, plazma insülin yoğunluğunu (μ U/ml),

vermektedir.

Denklem (2.3)' te verilen $(G(t)-h)^+$ terimi sadece G(t)'nin h' den büyük değerleri için pozitifdir, diğer durumlarda sıfır olmaktadır [75]. Modele ait diferansiyel denklemlerden tek bir birey için insülin duyarlılığı (S_I), glikoz etkinliği (S_G), ilk faz pankreatik cevap verebilme yeteneği (ϕ_1) ve ikinci faz pankreatik cevap verebilme yeteneği (ϕ_2) de elde edilebilir:

$$S_I = \frac{p3}{p2} \quad (2.4)$$

$$S_G = p1 \quad (2.5)$$

$$\phi_1 = \frac{I_{max} - Ib}{n(G_0 - Gb)} \quad (2.6)$$

$$\phi_2 = \gamma * 10^4$$

Burada I_{max} , ilk faz insülin salınımında hesaplanan maksimum insülin yoğunluğu değeridir. $S_1 \text{ dk}^{-1}(\mu\text{U/ml})^{-1}$, $S_G \text{ dk}^{-1}$, $\phi_1 (\mu\text{U/ml}).(\text{mg/dl})^{-1}$, ϕ_2 ise $\text{dk}^{-2}(\mu\text{U/ml}).(\text{mg/dl})^{-1}$ birimindedir [71,73,74].

Bergman modeline ait parametreler ve değerleri Tablo 2.1' de gösterilmiştir [19,46]. Tez kapsamında minimal model temelli yapılan kontrol çalışmalarında Tablo 2.1' de verilen parametre değerleri kullanılmıştır.

Tablo 2.1. Sağlıklı birey ve 3 adet hastaya ait Bergman Modeli parametreleri [19,46]

Parametre	Sağlıklı Birey	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
p1	0.0317	0	0	0
p2	0.0123	0.02	0.072	0.0142
p3	$4.92 \cdot 10^{-6}$	$5.3 \cdot 10^{-6}$	$2.16 \cdot 10^{-6}$	$9.94 \cdot 10^{-6}$
γ	0.0039	0.005	0.0038	0.0046
n	0.2629	0.3	0.2465	0.2814
h	79.0353	78	77.5783	82.9370
Gb	70	70	70	70
Ib	7	7	7	7
G₀	291.2	220	200	180
I₀	364.8	50	55	60

Denklem (2.1), Denklem (2.2) ve Denklem (2.3) ile verilen minimal model sağlıklı bireyler için glikoz-insülin kinetiklerini sunmaktadır. Daha sonra diyabet durumunu sunması için bu orijinal model Denklem (2.7)' deki gibi düzenlenmiştir [71,73,76].

Denklem (2.3)' te bulunan ve içsel insülin salınımını veren $\gamma(G(t)-h)^+$ terimi tip 1 diyabet hastalarında bulunmadığı için Denklem (2.7)' de kaldırılmıştır. Yemek alınımı takiben kana geçen glikoz miktarı için harici glikoz girişi terimi $D(t)$ modele eklenmiştir. Bunun yanında tip 1 diyabet hastalarında bulunmayan içsel insülin salınımı yerine plazma glikoz yoğunluğunu kontrol etmek amacıyla harici olarak yapılan insülin infüzyon oranını tanımlayan kontrol terimi $U(t)$ de modele eklenmiştir. Burada $D(t)$ (mg/dl/dk) birimindedir.

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -(p1 + X(t)) \cdot G(t) + p1 \cdot Gb + D(t) \\ \frac{dX}{dt} &= -p2 \cdot X(t) + p3 \cdot (I(t) - Ib) \\ \frac{dI}{dt} &= -n \cdot (I(t) - Ib) + U(t)\end{aligned}\tag{2.7}$$

2.1.1. Bozucu Etkiye Sahip Yemek Alınımı $D(t)$ ' nin Modellenmesi

Tip 1 diyabet hastalarında insülin düzenleme sistemi bulunmadığı için $D(t)$ Denklem (2.7)' de verilen sistem için bozucu etki olarak düşünülebilir. Belirli çalışmalarda bu bozucu etki olarak alınan yemek girişi modellenmiştir. Fisher tarafından $D(t)$ standart formda aşağıdaki gibi azalan üstel fonksiyon olarak ifade edilmiştir [46]:

$$D(t) = 0.5 \exp(-0.05 * t)\tag{2.8}$$

Bunun yanında $D(t)$ için genel form olarak $A \cdot \exp(-0.05 * t)$ kabul etmek mümkündür. Burada A parametresi, her yemek için düzgün bir dağılımla alınan yemek miktarına göre belirlenebilmektedir. A parametresi; 15-25 gr OGTT' ye karşılık gelen kahvaltı için [0.63, 1.04], 40-60 gr OGTT' ye karşılık gelen öğle yemeği için [1.67, 2.51], 30-50 gr OGTT' ye karşılık gelen akşam yemeği için de [1.25, 2.09] aralığında seçilebilmektedir. Azalan üstel fonksiyonla tanımlanan yemek alımının pik etkisi 30. dakikada gerçekleşir ve genliği modellenen yemek alımı miktarına göre 70 ile 285 mg/dl aralığında olabilmektedir [77].

Modelleme ve kontrol uygulamaları kapsamında hem Fisher tarafından önerilen [46] yemek girişi modeli kullanılmış hem de 3 öğünlü günlük normal yaşamı yansıtacak

şekilde OGTT miktarına karşılık gelen öğün modelleri kullanılmıştır. Bu kısımda bahsedilen bozucu etki yemek girişine ait modelleme çalışmaları ve sonuçlar Bölüm 4'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.1.2. Minimal Model Varyasyon Çalışmaları

Literatürde oldukça sık kullanılan minimal model, farklı durumları ele almak ya da modelde görülen eksik yönleri gidermek için belirli çalışmalarda değişikliğe uğratılmıştır.

Furler vd., Bergman modelinin diyabet durumunu sunması için orijinal model üzerinde iki değişiklik yapmıştır. İçsel insülin salınımını kaldırmış ve insülin dinamiklerini sunması için insülin antikorlarını eklemiştir. Geliştirilen bu alternatif model için normal model parametreleri göz önünde bulundurulmuştur. Model tek glikoz alanı içermektedir. Plazma insülini, net glikoz alınımını dokular arası insülin etkisi olarak bilinen uzak alan etkisi yoluyla etkilemektedir. Uzak alan sebebiyle insülin etkisinde gecikme meydana gelmektedir. Geliştirilen modele ait eşitlikler Denklem (2.9)' da verilmiştir [45].

$$\begin{aligned}
 \frac{dG}{dt} &= (P_1 - X(t))G(t) - P_1G_0 + F_G / V_G \\
 \frac{dX}{dt} &= P_2X(t) + P_3(I_F(t) - I_0) \\
 \frac{dI_F}{dt} &= F_I(t) / V_I - nI_F(t) - \frac{dI_{B1}}{dt} - \frac{dI_{B2}}{dt} \\
 \frac{dI_{B1}}{dt} &= k_{a1}I_F(C_{T1} - I_{B1}) - k_{d1} \cdot I_{B1} \\
 \frac{dI_{B2}}{dt} &= k_{a2}I_F(C_{T2} - I_{B2}) - k_{d2} \cdot I_{B2}
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

Burada G plazma glikoz yoğunluğunu, I_F ise serbest plazma insülin yoğunluğunu göstermektedir. Uzak alandaki insülin ile orantılı değişken X' tir. G_0 ve I_0 plazma glikoz ve insülin yoğunlukları için bazal değerlerdir. P_1 glikoz etkinliği çarpanı, P_2 insülin etkisindeki gecikme, P_3/P_2 ise insülin duyarlılığı katsayılarıdır. F_G ve F_I harici glikoz ve insülin infüzyonu oranlarıdır. V_I insülin dağılım hacmi, V_G glikoz dağılım hacmi, n ise

kısmi insülin yıkılma oranıdır. Geri kalan parametreler ise insülinin antikorlara bağlanmasını tanımlayan parametrelerdir. I_B bağlı insülin yoğunluğu, k_a ve k_d sırasıyla birleşme ve ayrışma sabitleri, C_T ise antikor türlerinin toplam bağlanma kapasitesidir.

Sık örnek alınan IVGTT testi yanında OGTT testi de kullanılarak minimal modelden türetilmiş bir başka model Derouich ve Boutayeb tarafından sunulmuştur [78]. Bu çalışmada egzersizin insülin duyarlılığı üzerine etkisi incelenmiştir. Türetilen modele ait eşitlikler Denklem (2.10)' da verilmiştir.

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -(1+q_2)X(t)G(t) + (p_1+q_1)(Gb - G(t)) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= (p_3+q_3)(I(t) - Ib) - p_2X(t)\end{aligned}\tag{2.10}$$

Denklem (2.10)' da kullanılan parametrelerden;

- ❖ q_1 : fiziksel egzersizin kaslar ve karaciğer tarafından glikoz kullanımını artırma etkisi,
- ❖ q_2 : kas ve karaciğerin insülin etkisine karşı duyarlılığını artırmada fiziksel egzersizin etkisi,
- ❖ q_3 : fiziksel egzersizin insülin kullanımını artırmadaki etkisi,

olarak verilmiştir. $G(t)$ ve $I(t)$ sırasıyla plazma glikoz ve plazma insülin yoğunluklarını vermektedir. $X(t)$ dokular arası insülini temsil ederken p_1 , p_2 , p_3 parametreleri Bergman modelinden alınmıştır. Modelde ayrıca glikoz infüzyonu yapılarak bu durumda glikoz harcanışı üzerine egzersizin etkileri de gözlemlenmiştir. Modelden hesaplanan ve Denklem (2.11)' de verilen insülin duyarlılığı S_{II} , orijinal minimal modelden hesaplanmış insülin duyarlılığı (p_3/p_2) ' den büyük olması sebebiyle fiziksel egzersizin insülin duyarlılığını artırdığı söylenmektedir.

$$S_{II} = \frac{(p_3+q_3)(1+q_2)}{p_2}\tag{2.11}$$

Modelde ayrıca egzersiz açısından limit durumları incelenmiştir. İlk limit durumu insülin yokluğu için gerçekleştirilmiştir. İnsülin yokluğu durumunda egzersiz yapılsa bile glikoz yok olmaz, bu durumda hiperglisemi ve ketoasidoz riski ortaya çıkar. Diğer

bir limit ise içsel insülin üretimi olmayan tip 1 diyabet hastaları için harici olarak aşırı insülin verilmesini engellemek ve dolayısıyla hipoglisemi riskini ortadan kaldırmak için konulmuştur.

Minimal modelin yoğun bakım hastaları için düzenlenmiş hali Van Herpe vd. tarafından 2006 yılında ortaya konulmuştur [79]. Yapılan düzenleme ile FSIGT testi ile gerçekleştirilen minimal modelden daha uzun sürelerde glikoz-insülin kinetiklerini verecek ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) geçerli olacak bir model ortaya konulduğu söylenmektedir. Minimal modelin düzenlenmesi iki temel sebebe dayandırılmıştır:

- I. YBÜ hastalarının hepsi diyabet hastası değildir. Artan stres seviyesi hiperglisemi riskini tetiklemektedir. Bu yüzden içsel ve harici olarak insülin salınımıyla ilgili modelin düzenlenmesi gerekmektedir.
- II. Orijinal model yaklaşık 3 saatte sonlanan sık örnekleme IVGTT süresi için glikoz-insülin kinetiklerini vermektedir. Orijinal modelde plazma insülin yoğunluğunu veren eşitlikte IVGTT durumunda her glikoz artışı için $t=0$ yapılabilir. Fakat gerçekte, YBÜ hastalarının damardan sürekli beslenmesi sebebiyle bu ardışık glikoz salınımlarının her biri için $t=0$ yapmak mümkün değildir. Bu sebeple modelde plazma insülin yoğunluğunu veren diferansiyel eşitlik zamanın fonksiyonu olmayacak şekilde düzenlenmelidir.

Böylece önerilen model Denklem (2.12)' de verilen şekli almaktadır:

$$\begin{aligned}
 \frac{dG}{dt} &= (P_1 - X(t))G(t) - P_1G_b + F_G / V_G \\
 \frac{dX}{dt} &= P_2X(t) + P_3(I_1(t) - I_b) \\
 \frac{dI_1(t)}{dt} &= x \cdot \max(0, I_2) - nI_1(t) + F_I / V_I \\
 \frac{dI_2(t)}{dt} &= y \cdot \gamma(G(t) - h) - nI_2(t)
 \end{aligned} \tag{2.12}$$

Burada; G plazma glikoz yoğunluğunu, I_1 ikinci faz plazma insülin yoğunluğunu, I_2 ise zamandan bağımsız içsel insülin salınımını tanımlamaktadır. Fizyolojik anlam

taşımayan x ve y katsayıları önerilen modelde birimlerin doğruluğunu korumak için kullanılmıştır.

Bu çalışmada [79] önerilen model gerçek klinik veriler üzerine uygulanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatan 14 yetişkinin cilt altı glikoz seviyeleri 48 saat boyunca sürekli kaydedilmiştir. Ayrıca atardamarlarından glikoz yoğunlukları ilk 24 saat boyunca her saat, sonraki 24 saat boyunca 4 saatte bir ölçülmüştür. Parametrelerin tahmini için lineer olmayan en küçük kareler tekniği kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar her hasta için ortalama karekök hatası (OKH) ve ortalama yüzde hatası (OYH) hesaplanarak model performansı açısından değerlendirilmiştir.

2.2. Stolwijk-Hardy Modeli

Glikoz-insülin kinetiğini modelleme çalışmalarından birisi de Stolwijk ve Hardy tarafından gerçekleştirilmiş modeldir [34,80]. Tez kapsamında ele alınan bu modele tip 1 diyabet hastalarında plazma glikoz yoğunluğunun kontrolü amacıyla harici insülin infüzyonu terimi eklenmiş ve model modifiye edilmiştir. Modifiye edilen modelde harici insülin infüzyonu $U_I(t)$ ' nin tip 1 diyabet hastalarının plazma glikoz yoğunluğunu normal değerlerde tutması amacıyla modele uygulanan kontrol teknikleri Bölüm 3' te detaylı olarak anlatılmıştır. Tez kapsamında gerçekleştirilen Stolwijk-Hardy modeli üzerine yapılmış kontrol çalışmaları, gerek literatürde eksikliği gözlenen çalışmalar oluşu gerekse de plazma glikoz yoğunluğunun düzenlenmesi adına vermiş olduğu sonuçlar açısından anlamlı ve dikkate değer çalışmalardır.

Kanın toplam hacminin ve hücreler arası sıvının tek geniş bölümde (~ 15 L normal bir yetişkin için) sunulduğu modelde glikoza ait sürekli hal yoğunluğu G ' nin sabit kalması için giriş-çıkış dengesi sağlanmalıdır. Şekil 2.4' te glikoz-insülin düzenleme sistemi şematigi verilmiştir [80]. Glikoz, sindirim sisteminden absorpsiyon ile ya da karaciğerden üretim ile kana karışır. Bu giriş akı oranı parametresi, Q_G (mg/saat) ile tanımlanmıştır. Glikozun kandan tasfiye edilmesinin 3 temel yolu vardır:

- I. G belli eşik değeri θ ' dan fazla yükselirse, G ile θ arasındaki değişimle orantılı olarak glikoz böbreklerden boşaltılır. Böylece böbrekten atılım oranı aşağıdaki gibi olur.

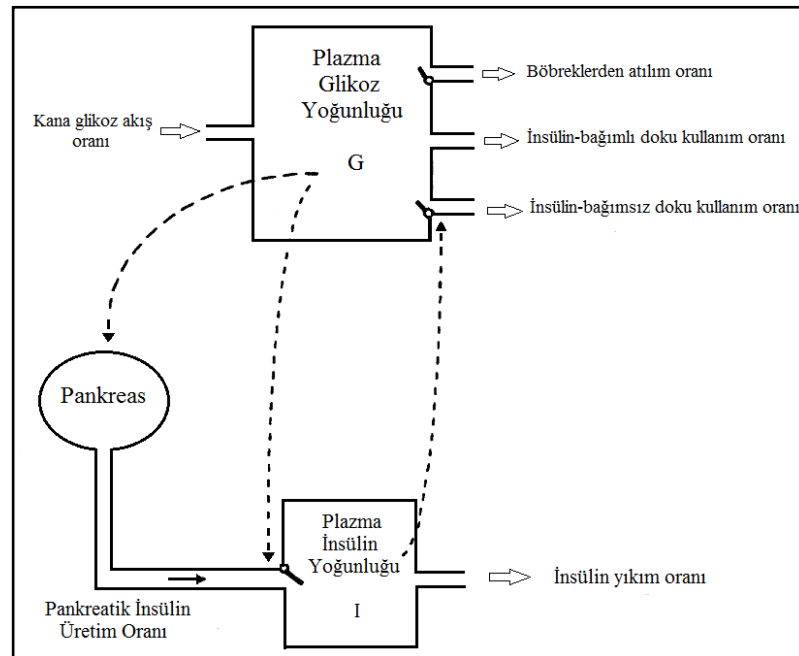
$$\begin{aligned} \text{Böbrekten atılım oranı} &= \mu(G - \theta), & G > \theta \\ &= 0, & G \leq \theta \end{aligned} \quad (2.13)$$

- II. Glikoz pek çok hücreye kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla girmektedir. Bazı dokularda, glikoz kullanım oranı sadece hücre içi - hücre dışı yoğunluk değişimine bağlıdır. Birçok durumda hücre içi yoğunluk göz ardı edilebilir. Böylece insülin-bağımsız doku kullanım oranı aşağıdaki gibi olur:

$$\text{İnsülin-bağımsız doku kullanım oranı} = \varepsilon G \quad (2.14)$$

- III. Belirli tip hücrelerde, örneğin kas ve yağ dokusu hücrelerinde insülin, kolaylaştırılmış difüzyon işlemine yardımcı olur. Böylece, glikozun bu hücelere alınımı, kandaki insülin yoğunluğu I ile de orantılı olur. İnsülin-bağımlı doku kullanım oranı aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\text{İnsülin-bağımlı doku kullanım oranı} = \nu GI \quad (2.15)$$



Şekil 2.4. Glikoz-İnsülin düzenleme sürecinin şematik sunumu [80]

Bu üç durum göz önünde bulundurularak glikoz yoğunluğu için kütle denge eşitliği Denklem (2.16)'daki gibi yazılabilir.

$$\begin{aligned}
Q_G &= \varepsilon G + \nu GI, & G \leq \theta \\
&= \varepsilon G + \nu GI + \mu(G - \theta), & G > \theta
\end{aligned} \tag{2.16}$$

Yukarıda verilen denklemlerde μ , ε ve ν sabit orantı katsayılarıdır.

Benzer şekilde insülin yoğunluğu için de kütle denge eşitliği kurulabilir. İnsülin, plazma glikoz yoğunluğuna bağlı olarak pankreas tarafından üretilmektedir. Glikoz yoğunluğu belli eşik değeri φ 'nin altına düştüğünde insülin üretimi durdurulur. İnsülin üretim oranı aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\begin{aligned}
\text{İnsülin üretim oranı} &= 0, & G \leq \varphi \\
&= \beta(G - \varphi) & G > \varphi
\end{aligned} \tag{2.17}$$

İnsülin, insülinaz enziminin reaksiyonu sonucu yıkılır. İnsülin yıkım oranı:

$$\text{İnsülin yıkım oranı} = \alpha I \tag{2.18}$$

şeklindedir.

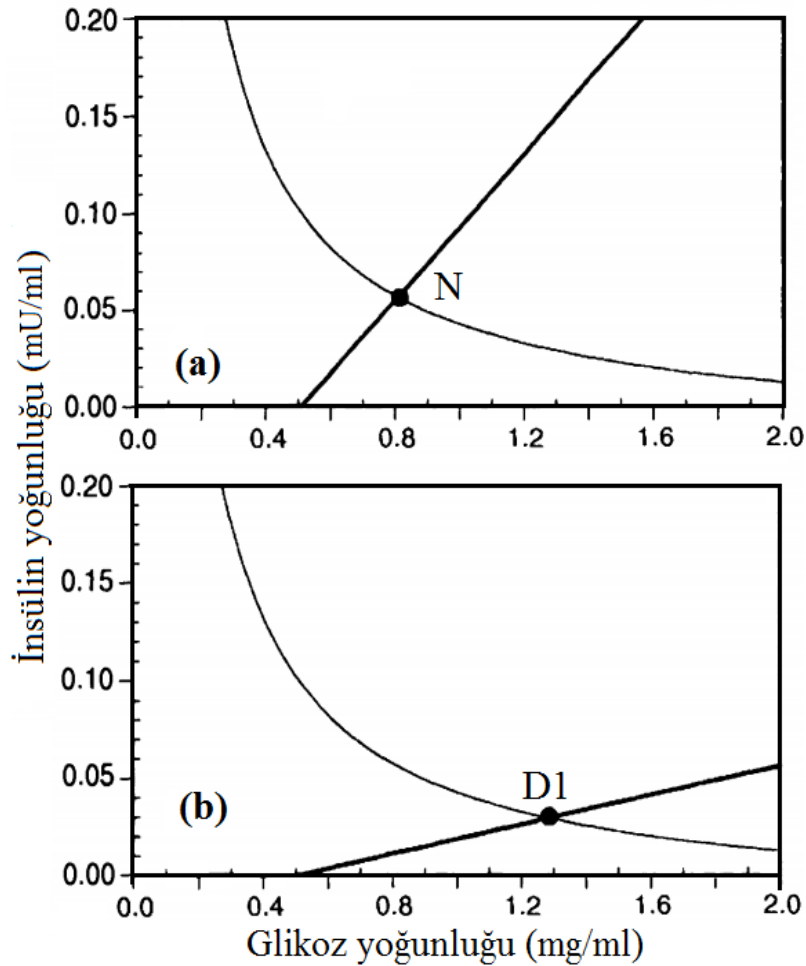
Denklem (2.17) ve Denklem (2.18)' in birlikte çözülmesiyle insülin yoğunluğuna ait kütle denge eşitliği bulunur:

$$\begin{aligned}
I &= 0, & G \leq \varphi \\
&= \frac{\beta(G - \varphi)}{\alpha}, & G > \varphi
\end{aligned} \tag{2.19}$$

(2.16) ve (2.19) nolu denklemlerin eş zamanlı olarak çözülmesiyle bu modelden glikoz ve insülin yoğunluklarının sürekli hal seviyeleri tahmin edilebilir. Bu seviyelerin çözümüne ait grafikler ise Şekil 2.5' te verilmiştir. Normal yetişkin için yapılan hesaplamada kullanılan parametrelere ait değerler Tablo 2.2' de sunulmuştur. Şekil 2.5(a)' da N sürekli hal çalışma noktasını vermektedir. N noktası için glikoz yoğunluğu 0.81 mg/ml, insülin yoğunluğu 0.055 mU/ml' dir [80,81].

Tip 1 diyabette temel sorun pankreas içindeki adacık hücrelerinin gerekli insülini üretmede yetersiz kalışıdır. Bu durum glikoza karşın insülin cevabının duyarlılığını düşürerek modellenmiştir. Şekil 2.5(b)' de β 'nin normal değerinin %20'sine

düşürülmesiyle yeni sürekli hal çalışma noktası D1' e kaymıştır. Bu noktada glikoz yoğunluğu 1.28 mg/ml, plazma insülin yoğunluğu ise 0.029 mU/ml' dir.



Şekil 2.5. Glikoz düzenlemesine ait sürekli hal analizi [80,81]
(a) Normal yetişkin, (b) Tip 1 diyabet hastası

Denklem (2.16) ve Denklem (2.19)' un genişletilmesiyle glikoz ve insülin dinamikleri elde edilebilir [80,82]. Glikoz dinamikleri:

$$\begin{aligned}
 C_G \frac{dG}{dt} &= U_G + Q_G - \varepsilon G - vGI & G \leq \theta \\
 C_G \frac{dG}{dt} &= U_G + Q_G - \varepsilon G - vGI - \mu(G - \theta) & G > \theta
 \end{aligned} \tag{2.20}$$

Benzer şekilde insülin dinamikleri ise:

$$\begin{aligned}
C_I \frac{dI}{dt} &= U_I - \alpha I & G \leq \varphi \\
C_I \frac{dI}{dt} &= U_I - \alpha I + \beta(G - \varphi) & G > \varphi
\end{aligned} \tag{2.21}$$

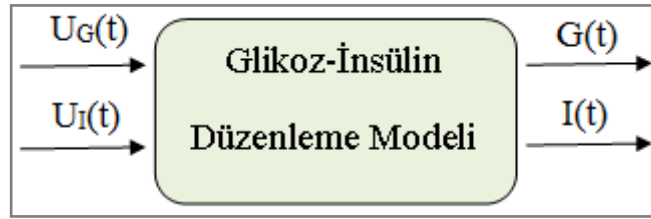
olarak elde edilir. Denklem (2.20) ve Denklem (2.21)' de verilen eşitliklerde;

- $G(t)$: anlık plazma glikoz yoğunluğunu (mg/ml),
- $I(t)$: anlık plazma insülin yoğunluğunu (mg/ml),
- $U_G(t)$: harici glikoz infüzyonunu (mg/saat),
- $U_I(t)$: harici insülin infüzyonunu (mU/saat),
- C_G : hücre dışı alandaki glikoz kapasitesini,
- C_I : hücre dışı alandaki insülin kapasitesini,
- Q_G : kana glikoz akışını (mg/saat),
- ε : insülin-bağımsız glikoz kullanım oran sabitini,
- v : insülin-bağımlı glikoz kullanım oran sabitini,
- μ : glikoz atılım oran sabitini,
- α : insülin yıkım oranını,
- β : insülin yapım oranını,
- θ : glikozun böbrekten boşaltımı için eşik seviyesini,
- φ : insülinin pankreastan üretimi için eşik seviyesini,

temsil etmektedir.

(2.20) ve (2.21)' de tanımlanan glikoz-insülin düzenleme modeli pankreas tarafından sağlanan bir içsel geri beslemeli döngü ihtiva etmektedir ve Şekil 2.6' daki gibi 2 giriş 2 çıkışlı dinamik bir sistem olarak düşünülebilir[82].

(2.20) ve (2.21) nolu denklemlerle verilen ve Tablo 2.2' de sunulan parametre değerlerine göre oluşturulmuş glikoz-insülin düzenleme modeli (pankreas modeli) MATLAB/Simulink ile tasarlanmış, yürütülmüş ve analizi yapılmıştır. Öncelikle harici insülin infüzyonu $U_I(t)$ olmaksızın sadece harici glikoz infüzyonu $U_G(t)$ varlığında benzetim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Daha sonra harici insülin infüzyonu $U_I(t)$ dikkate alınarak Bölüm 3' te incelenen kontrol teknikleri modele uygulanmıştır. Yapılan benzetim çalışmaları ve elde edilen sonuçlar Bölüm 4' te ayrıntılı olarak sunulmuştur. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ise Bölüm 5' te yapılmıştır.



Şekil 2.6. İki giriş - iki çıkışlı pankreas modeli [82]

Tablo 2.2. Stolwijk-Hardy Modeli için parametre değerleri [80]

Parametre	Değer
θ	2.5 mg/ml
μ	7200 ml/saat
ε	2470 ml/saat
ν	139000 l /mU.saat
φ	0.51 mg/ml
β	1430 mU.ml/mg.saat
α	7600 ml/saat
Q_G	8400 mg/saat

3. BÖLÜM

GLİKOZ SEVİYESİNİN KONTROLÜ

Çeşitli komplikasyonlara sebep olan diyabet hastalığının kesin tedavisi olmamakla birlikte özellikle tip 1 diyabet hastaları için glikoz seviyesinin sıkı takibi ve sıkı insülin tedavisi gün geçtikçe önemini artırmaktadır. Bunun yanında matematiksel modellerin de gelişimi ile birlikte kontrol tekniklerinin bu alanda uygulanmasının yaygınlaştığı da bir gerçektir.

Tip 1 diyabet hastaları için önerilen insülin tedavisi için çeşitli kontrol yöntemleri geliştirilmiştir. Temel olarak bu kontrol yöntemleri 3 ana kategoride toplanmaktadır. Bunlar açık döngü, yarı kapalı döngü ve kapalı döngü kontrol yöntemleridir.

Bu bölümde öncelikle insülin tedavisi amacıyla uygulanan kontrol yöntemlerinin tanıtımı yapılmıştır. Tez kapsamında literatürde daha sık rastlanan açık döngü ve kapalı döngü kontrol yöntemleri uygulanmıştır. Ayrıca bu iki yöntem dâhilinde kullanılan klasik ya da gelişmiş kontrol teknikleri ile ilgili geniş bilgiler de bu bölümde yer almaktadır.

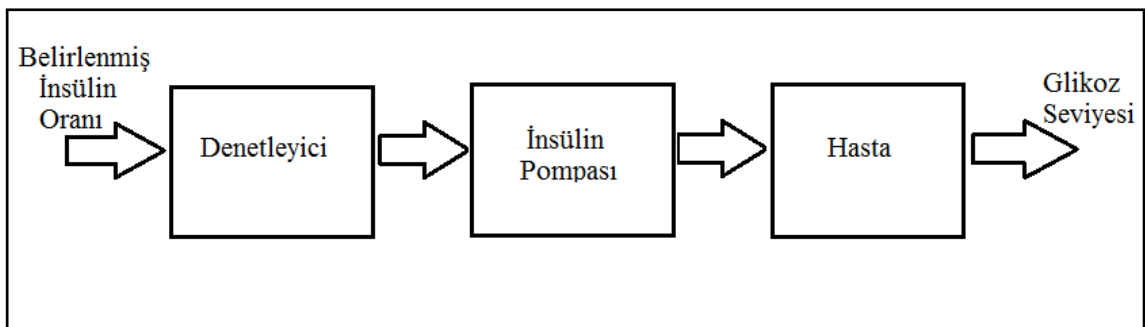
3.1. Açık Döngü Kontrol Yöntemleri

Açık döngü kontrol yönteminde hastaya verilecek insülin miktarı normal pankreas salınımı dikkate alınarak önceden belirlenmiştir. Günde 2 ya da 3 defa parmadan invazif olarak ölçülen glikoz yoğunluğuna göre insülin uygulanmaktadır. Miktarın belirlenmesinde doktorun tavsiyesi dikkate alınmaktadır. Ancak bu yöntem aşağıdaki sebeplerden dolayı çok sağlıklı sonuçlar vermemektedir [46,47,58,62].

- Önceden belirlenen insülin miktarı kişiden kişiye değişiklik göstermektedir.
- Verilecek insülin miktarı ayırık zamanlı olarak kontrol edilmektedir.

- Glikoz yoğunluğunun sürekli izlenmesi açısından yetersizdir ve eğer hastanın plazma glikoz yoğunluğunda aşırı değişkenlik söz konusu ise verimli değildir.
- Ölçüm yönteminin ağırı verici ve zahmetli olmasının yanında sağlanan insülinin miktarı ve tipinin kestirimi tam bir güvenilirlikte olmayabilir.

Şekil 3.1’ de açık döngü kontrol yöntemine ait temel blok diyagramı görülmektedir [58].



Şekil 3.1. Açık döngü kontrol yöntemi temel blok şeması [58]

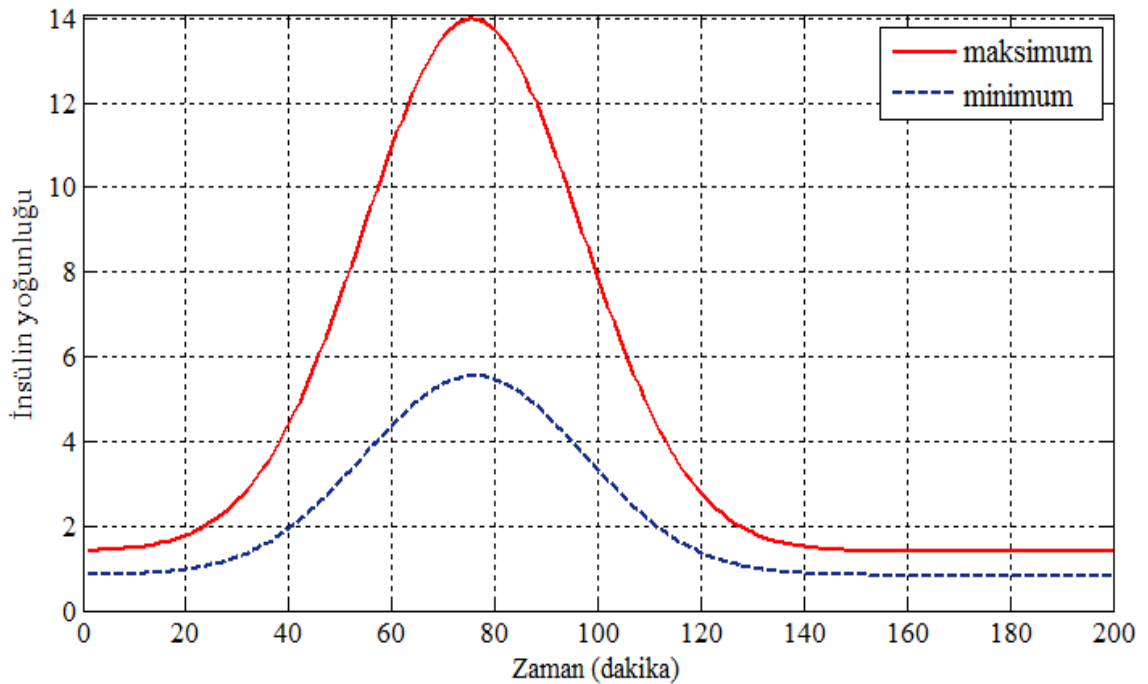
3.1.1. Açık Döngü Kontrol Yönteminin Uygulanması

Açık döngü kontrol yönteminde harici insülin infüzyonunun belirlenmesi için insülinin pankreastan salgılanma şekli dikkate alınmış ve bu salgılanmaya göre oluşturulan matematiksel model sayesinde edilen yaklaşık insülin salınımı eğrisi kullanılmıştır.

Yemek alımını takiben gerçekleşen bolus salgılanma miktarı iki fazda gerçekleşir. İlk faz beta hücrelerinde depolanmış olan insülin kaynaklanmaktadır. Yemek alımının tetiklediği plazma glikoz yoğunluğunun yüksek olması sebebiyle insülin salınımında beta hücrelerinin aktivitesinden kaynaklanan ikinci faz başlar ve bu fazda salgılanan miktar ilk faza göre oldukça yüksektir. Kliniksel açıdan ilk faz, bolus insülin üretimi için pankreasa sinyal iletiminin bir fonksiyonu olarak düşünülebilir ve miktar olarak çok düşük olması sebebiyle göz ardı edilebilir. İkinci faz dikkate alınarak yaklaşık insülin salgılama fonksiyonu Denklem (3.1)’ deki gibi ifade edilebilir [58].

$$U_1(t) = \frac{5(B-K)}{2\sqrt{2\pi}} e^{-2(t-1)^2} + K, \quad 0 \leq t \leq 120 \text{ dakika} \quad (3.1)$$

Denklem (3.1)' de K ve B değerlerinin aralığı sırasıyla 0.83-1.39 $\mu\text{U/ml}$ ve 5.56-13.89 $\mu\text{U/ml}$ şeklindedir. Farklı K ve B değerleri için farklı insülin eğrileri elde edilmektedir. Yaklaşık eğrilerin benzetimi MATLAB programı ile kullanılarak gerçekleştirilmiş ve Şekil 3.2' de sunulmuştur. Şekilden de anlaşılacağı üzere plazma glikoz yoğunluğunu düzenlemek için harici olarak uygulanan insülin miktarı geniş bir aralığa sahiptir.



Şekil 3.2. İnsülin salınımına ait yaklaşık eğri.

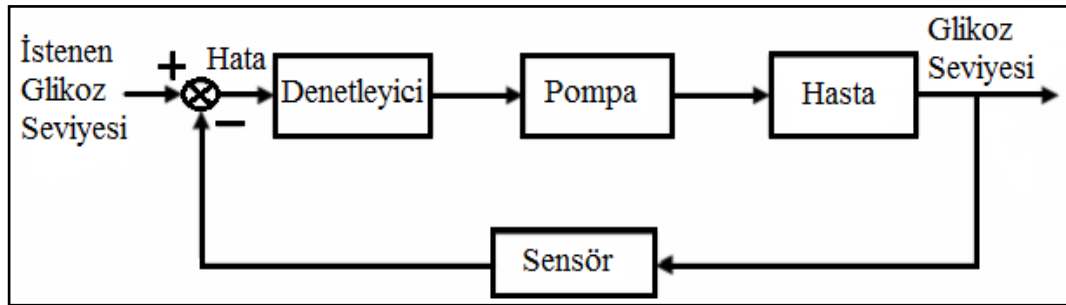
3.2. Yarı Kapalı Döngü Kontrol Yöntemleri

Yarı kapalı döngü kontrol yöntemi diğer iki yöntemle alternatif olarak geliştirilmiştir. Literatürde diğer iki yöntemle göre daha az çalışılmış bir yöntemdir. Bir anlamda açık döngü ve kapalı döngü kontrol yöntemleri arasında uyum sağlayan bu kontrol yöntemi sadeliği, düşük maliyeti ve daha az miktarda cihaz içermesiyle karakterize edilmiştir [46,47].

Bu yöntemde, aralıklı olarak alınmış kan şekeri değerlerine göre teorik olarak insülin infüzyon oranı ayarlanabilmektedir. Bu yöntemin uygulandığı çalışmalar üçer saatlik plazma glikoz örnekleri ve tek enjektörle sürekli insülin infüzyonu birleşimi temeline dayanmaktadır. Klinik çalışmalar bu yöntemin pratikte de oldukça başarılı olduğunu göstermektedir.

3.3. Kapalı Döngü Kontrol Yöntemleri

Kapalı döngü kontrol yönteminde glikoz yoğunluğunu ölçebilecek bir glikoz sensörü, bu yoğunluğu düzenlemek için gerekli bir kontrol algoritması ve istenilen insülin salınımını sağlayacak bir insülin pompası olmak üzere 3 temel bileşene ihtiyaç vardır. Kapalı döngü kontrol yönteminin temel blok şeması Şekil 3.3' te verilmiştir. Genel olarak kapalı döngü kontrol yöntemi glikoz yoğunluğunun düzenlenmesinde daha güvenilir bir yöntemdir. Pankreas davranışını taklit etme açısından diğer yöntemlere göre daha başarılı olan kapalı döngü kontrol yöntemi, yapay pankreas kullanımını ve kabul edilebilirliğini de basitleştiren bir yaklaşımdır [49,51,83].

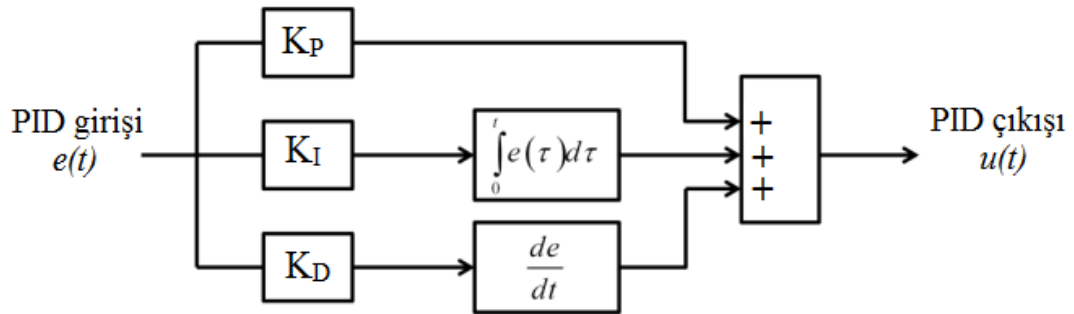


Şekil 3.3. Kapalı döngü kontrol yöntemi temel blok şeması [49,51]

Glikoz-insülin kinetiklerinin modellenmesi çalışmalarıyla birlikte kan şekerinin kontrolü amacıyla kontrol tekniklerinin kullanımı özellikle son yıllarda artarak devam etmektedir. Tez kapsamında kullanılan ve kapalı döngü kontrol yöntemini temel alan klasik ya da gelişmiş kontrol teknikleri ile ilgili geniş bilgiler aşağıda verilmiştir.

3.3.1. PID Denetleyici

Yaygın bir kullanım alanına sahip klasik denetleyici olan oransal-integral-türevsel (PID, Proportional-Integral-Derivative) denetleyici, proses çıkışı ile önceden belirlenen ayar noktası arasındaki hatayı düzeltme amacıyla ayar değişkeni kullanarak sistemi arzu edilen şartlarda tutmayı amaçlamaktadır. Kontrol edilen sistemin doğrusal olmaması, belirli sınırlara sahip olması PID denetleyicinin yetersiz kalmasına sebep olabilir. Bu sebeple klasik PID denetleyicisi farklı teknikler kullanılarak geliştirilmiştir. P, I ve D sebebiyle üç terimli denetleyici olarak da adlandırılan PID denetleyicinin temel yapısı Şekil 3.4' te gösterilmiştir.



Şekil 3.4. PID denetleyici temel yapısı

PID denetleyicinin kontrol fonksiyonu Denklem (3.2)' de verilmiştir [84].

$$u(t) = K_p e(t) + K_I \int_0^t e(\tau) d\tau + K_D \frac{de(t)}{dt} \quad (3.2)$$

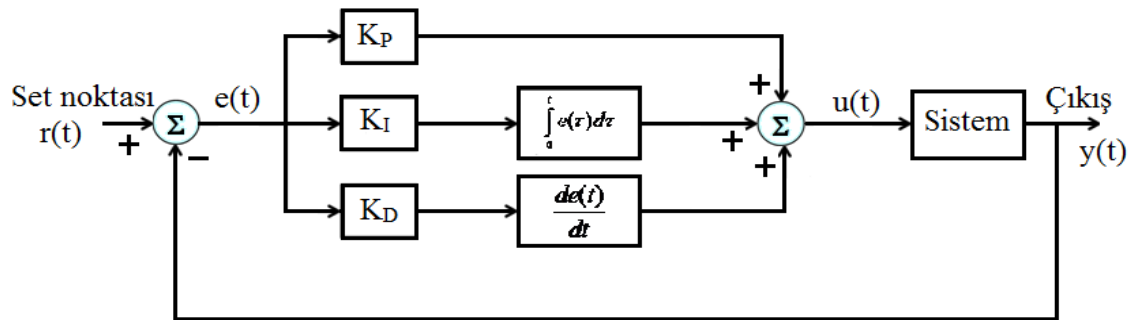
Yukarıda verilen denklemlerde $u(t)$ denetleyici çıkışı, $e(t)$ t anındaki arzu edilen giriş (ayar değişkeni) ile proses çıkışı arasındaki hata, K_p oransal kazanç, K_I integral kazancı ve K_D türevsel kazanç parametreleridir. Üç terimin sistem cevabı üzerine karakteristik etkileri aşağıda özetlenmiştir [84-86].

- Orantı terimi: kazanç faktörü ile hata sinyaline orantılı hızlı bir kontrol etkisi sağlar. Yükselme süresini ve sürekli hal hatasını azaltır fakat sürekli hal hatasını tamamen yok etmez.
- İntegral terimi: düşük frekanslı kompanzasyon ile sürekli hal hatasını ortadan kaldırır ancak bu durum geçiş cevabının daha kötü olmasına sebep olabilir.
- Türevsel terim: yüksek frekanslı kompanzasyon yoluyla geçiş cevabını iyileştirir. Aşmayı azaltır ve sistem kararlılığını artırır.

Denklem (3.2) ile zaman domeninde verilen kontrol fonksiyonundan PID denetleyicinin transfer fonksiyonunu bulmak mümkündür. Laplace dönüşümü ile transfer fonksiyonu $G(s)$, Denklem (3.3)' teki gibi yazılabilir.

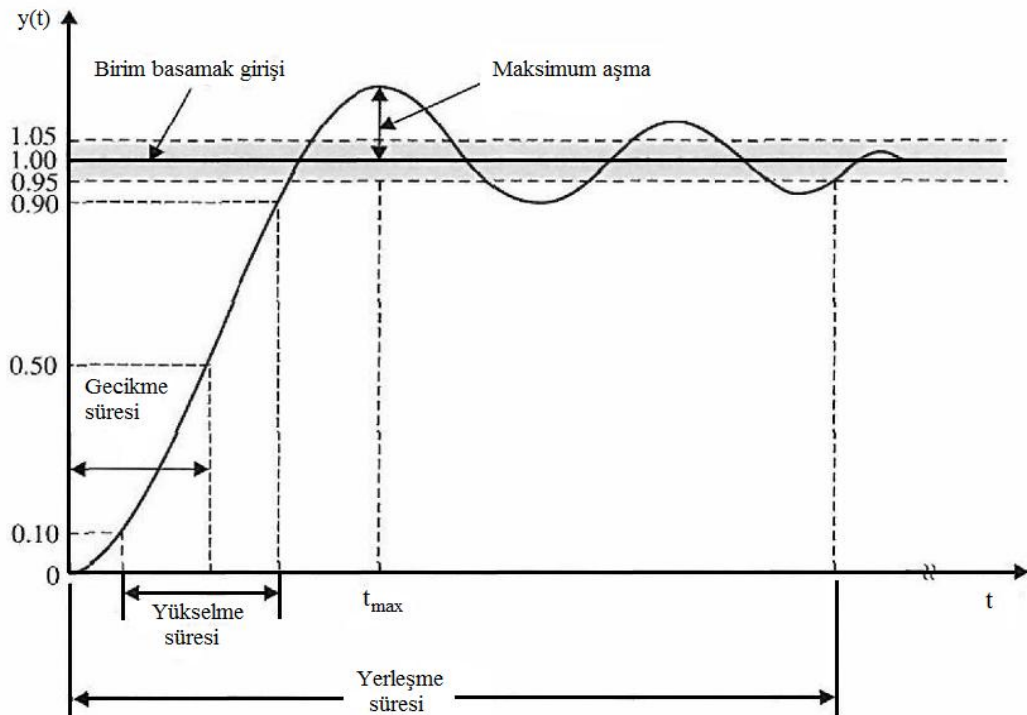
$$G(s) = \frac{U(s)}{E(s)} = K_p + \frac{K_I}{s} + K_D s \quad (3.3)$$

PID denetleyici kullanılarak oluşturulmuş geri beslemeli kapalı döngü kontrol sistemine ait blok diyagram Şekil 3.5’ te verilmiştir. Ayrıca her bir kontrol teriminin kapalı döngü sistem cevabına ait kriterler üzerine bireysel etkileri ayrıntılı olarak Tablo 3.1’ de sunulmuştur. Tablo 3.1’ de verilen kriterler ise bir kontrol sisteminin örneksel birim basamak yanıtı üzerinde Şekil 3.6’ da verilmiştir [85,86].



Şekil 3.5. Geri beslemeli PID Denetleyici blok diyagramı

Şekil 3.5’ teki sistemde t anı için; $u(t)$ denetleyici çıkışı, $y(t)$ proses çıkışı, $e(t)$ ise set noktası $r(t)$ ile proses çıkışı $y(t)$ arasındaki hatayı vermektedir.



Şekil 3.6. Bir kontrol sisteminin örneksel birim basamak cevabı [85]

PID parametrelerinin belirlenmesinde klasik ya da gelişmiş yöntemler kullanılmaktadır. Ziegler ve Nichols tarafından 1942’de önerilen yöntem klasik metotlar arasına yaygın olarak kullanılan ve günümüzde kontrol mühendisliği uygulamalarında halen etkinliğini sürdüren bir yöntemdir [87]. Bu yöntemde geribeslemeli kapalı döngü bir sistem basamak girişi ile sürekli salınımda test edilmektedir. Öncelikle sadece orantısal etkinin varlığında PID denetleyicisi aktif hale getirilir ve K_P artırılarak sistem cevabı sürekli salınıma (osilasyona) ulaştırılır. Bu durumdaki K_P ve osilasyon periyodu bilgileri kullanılarak integral ve türevsel etki katsayıları elde edilir [88].

Tablo 3.1. Kontrol terimlerinin kapalı döngü sistem cevabı üzerine bireysel etkileri [85,86]

Kapalı döngü cevabı	Yükselme süresi	Aşma	Yerleşme süresi	Sürekli hal hatası	Kararlılık
Artan K_P ile	Azalır	Artar	Az değişir	Azalır	Azalır
Artan K_I ile	Azalır	Artar	Artar	Yok olur	Azalır
Artan K_D ile	Az değişir	Azalır	Azalır	Az değişir	Artar

Bunun yanında özellikle doğrusal olmayan sistemler için klasik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda PID parametrelerinin belirlenmesinde bulanık mantık, sinir ağları ve ANFIS (Adaptive Neural Fuzzy Inference System) gibi daha gelişmiş ve zeki algoritmalar içeren yöntemler de kullanılmaktadır.

3.3.2. Bulanık Mantık Denetleyici (FLC – Fuzzy Logic Controller)

Glikoz-insülin kinetiğinin doğrusal olmayan yapısı, doğası gereği karmaşık oluşu ve model parametrelerinde içermiş oldukları belirsizlikler kontrol işlevini daha da zorlaştırmaktadır. Bulanık mantık bu tür bir kontrol işlevinde kayda değer bir teknik olarak ortaya çıkmaktadır. FLC’ nin avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir [101]:

- 1) Doğrusal olmayan sistemlerin kontrolünde PID denetleyici gibi klasik denetleyicilere göre daha gürbüz kontrol sağlamaktadır.
- 2) Uzman bilgi içermesi sebebiyle üst düzey otomasyon sağlamaktadır.
- 3) Daha az geliştirme ve bakım süresine ihtiyaç duymaktadır.

3.3.2.1. Bulanık Mantık (BM)

Belirsiz durumların tanımlanması ve belirsizliklerle çalışabilme amacıyla kurulmuş olan güçlü bir düzen olarak tanımlanabilen Bulanık Mantık (BM), geniş anlamda bulanık küme teorisiyle oldukça benzer bir anlam taşıyan, üyelik derecesinin söz konusu olduğu keskin olmayan sınırlarla nesnelere sınıflandırılması konusuylla ilgili bir teoridir [89]. Zadeh tarafından tanıtılan [90,91] ve mühendislik alanında yaygın bir kullanım alanına sahip olan BM, Mamdani öncülüğünde yapılan çalışmalarla [92] önemini günden güne artırmıştır.

1 ve 0 ya da *doğru* ve *yanlış*' ların olduğu klasik küme teorisinin tersine BM' de sınır değerler arasındaki ifadeler için kesinlikle doğru ya da kesinlikle yanlış demek mümkün değildir. Belirsizlik içeren büyüklükler, bulanık sayılar da denen ve bulanık kümeleri karakterize eden üyelik fonksiyonları ile tanımlanırlar. BM' de *eğer, ise, değilse, o halde* gibi önerme ve kural yürütme işlemleriyle insana özgü tecrübe ve öğrenme olayı kolayca modellenmesi ve belirsizlik içeren kavramların matematiksel ifadelerinin oluşturulması mümkündür. Bu durum doğrusal olmayan sistemler için yaklaşım yapmada büyük kolaylık sağlamaktadır.

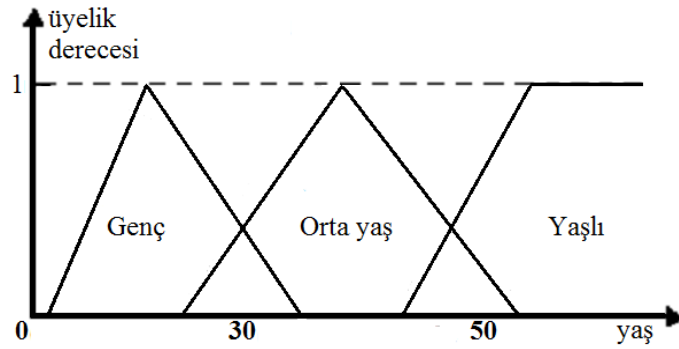
BM, kavramsal olarak oldukça anlaşılır olması, esnek ve belirsizlik içeren verilere karşı dayanıklı olması, uzman bilgi üzerine kurulmuş olması, dilsel niteleyiciler içermesi ve klasik kontrol teknikleri ile birlikte kullanılabilmesi gibi avantajları sebebiyle oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir [89].

3.3.2.1.1. Bulanık Kümeler

Bulanık kümeler BM kavramının temelini oluşturmaktadır. Bulanık küme sınırları klasik küme sınırlarının aksine kesin sınırlar taşımaz. Örneğin 35 yaşında bir insan için orta yaş, gençlik ya da yaşlılık durumu üyelik derecesi [0-1] aralığında değişecek şekilde nitelendirilir. Bu durum Şekil 3.7' deki gibi eğrilerle ifade edilebilir. Bu eğri üyelik eğrisidir. Üyelik eğrisinin ve üyelik derecesinin istenilen hassasiyette ayarlanması esnek bir düşünme imkanı sağlar [90,93].

Bulanık küme teorisinde alacağı değerler bulanık kümelerle ifade edilen 'sıcak, soğuk, az, orta, çok' gibi dilsel niteleyiciler kullanılır. Örneğin bir buzdolabının iç sıcaklığı

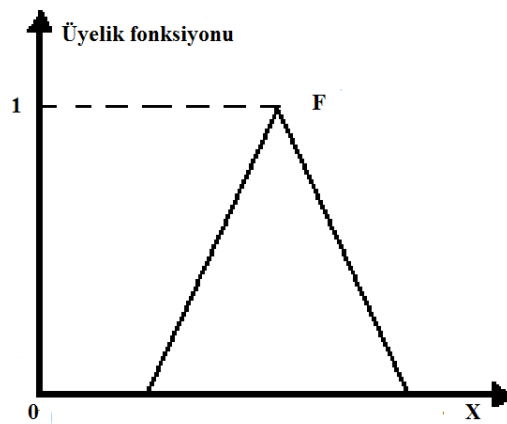
dilsel niteleyici açısından soğuk ya da çok soğuk ifadeleriyle ayrı ayrı bulanık küme oluşturacak şekilde modellenebilir.



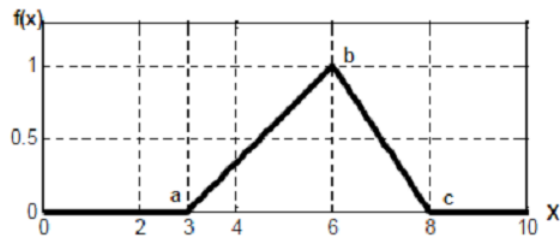
Şekil 3.7. Bulanık kümeye ait üyelik fonksiyonu

3.3.2.1.2. Üyelik Fonksiyonları

Bulanık kümeler aitlik fonksiyonları ile temsil edilir. Şekil 3.8' de görüldüğü gibi bulanık bir F kümesinin aitlik fonksiyonu 0 ile 1 aralığında kesinlikle ait değil (0) ya da kesinlikle ait (1) arasında istenilen duyarlılıkta ayarlanabilmektedir [93,94]. Birçok farklı formda düzenlenebilen üyelik fonksiyonları arasında üçgen (triangular), yamuk (trapezoidal), gauss ya da çan eğrisi (bell-shaped) tipi üyelik fonksiyonları daha çok tercih edilmektedir. Üyelik fonksiyonunun seçimi problemin çeşidine göre kullanıcıya bağlıdır. Şekil 3.9' da yaygın kullanıma sahip bazı temel üyelik fonksiyonları ve parametrik denklemleri yer almaktadır [94,95].

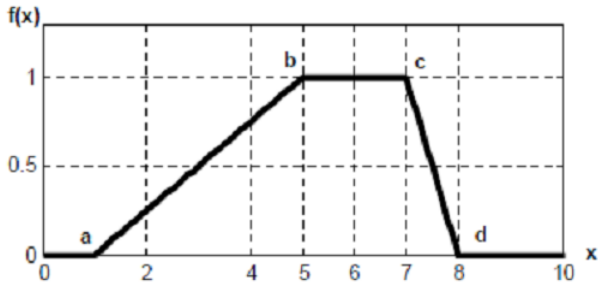


Şekil 3.8. F kümesinin üyelik fonksiyonu



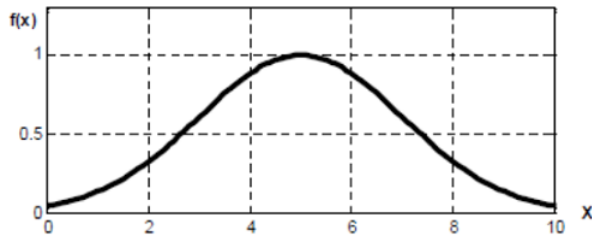
a. Üçgen

$$f(x, a, b, c) = \begin{cases} 0 & , x \leq a \\ \frac{x-a}{b-a} & , a \leq x \leq b \\ \frac{c-x}{c-b} & , b \leq x \leq c \\ 0 & , c \leq x \end{cases}$$



b. Yamuk

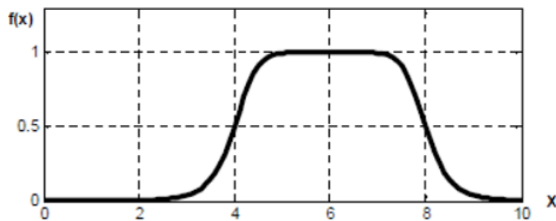
$$f(x, a, b, c, d) = \begin{cases} 0 & , x \leq a \\ \frac{x-a}{b-a} & , a \leq x \leq b \\ 1 & , b \leq x \leq c \\ \frac{d-x}{d-c} & , c \leq x \leq d \\ 0 & , d \leq x \end{cases}$$



c. Gauss

$$f(x, \sigma, c) = e^{\frac{-(x-c)^2}{2\sigma^2}}$$

$$\sigma = 2; c = 5$$



d. Çan eğrisi

$$f(x, \sigma, c) = \frac{1}{1 + \left| \frac{x-c}{a} \right|^{2b}}$$

$$a = 2; b = 4; c = 6$$

Şekil 3.9. Bazı temel üyelik fonksiyonları ve parametrik denklemleri [95].

3.3.2.1.3. Bulanık Kümelerde İşlem

U uzayında tanımlı A ve B gibi iki bulanık küme için $\mu_A(x)$ A'nın ve $\mu_B(x)$ ise B'nin üyelik dereceleri olarak kabul edilirse bulanık kümeler için birleşim, kesişim ve tümleyen küme işlemleri aşağıdaki şekilde tanımlanır [96]:

- Birleşim: A ve B' yi kapsayan en küçük bulanık küme olarak tanımlanan $A \cup B$ bulanık kümesi oluşturulurken maksimum işlemcisi (\vee) kullanılır ve böylece birleşim,

$$\begin{aligned}\mu_{A \cup B} &= \max \{ \mu_A(x), \mu_B(x) \} \quad x \in X \\ &= \mu_A \vee \mu_B\end{aligned}$$

şeklinde tanımlanır.

- Kesişim: $A \cap B$ şeklinde sembolize edilen ve ‘ve (\wedge)’ işlemine karşılık gelen kesişim,

$$\begin{aligned}\mu_{A \cap B} &= \min \{ \mu_A(x), \mu_B(x) \} \quad x \in X \\ &= \mu_A \wedge \mu_B\end{aligned}$$

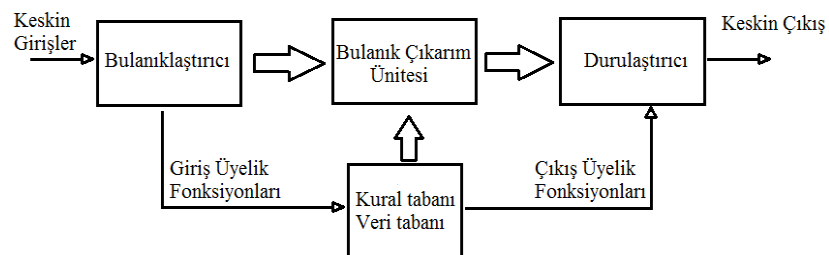
şeklinde olur.

- Tümlen: x 'lerden oluşan A ve B kümeleri için B'nin A'nın tümleniyeni olması şartı

$$\overline{\mu_A}(x) = 1 - \mu_B(x) \quad x \in X \text{ olarak ifade edilir.}$$

3.3.2.1.4. Bulanık Mantık Sisteminin (BMS) Temel Yapısı

Bulanık mantık sistemi (BMS); bulanıklaştırma, bulanık kural tabanı, bulanık çıkarım ünitesi ve durulaştırma birimlerinden oluşur. BMS temel yapısının blok gösterimi Şekil 3.10' da sunulmuştur. Bulanıklaştırıcı ünitesinde keskin girişler dilsel niteleyiciler içeren bulanık kümelerdeki üyelik derecelerine atanırlar. Kural tabanı ve veri tabanı ünitesi, giriş çıkış değişkenleri arasında bağlantı kuran, *eğer – ise* türünde yazılan koşulları içeren ve bu yolla bulanık kümeler arasında bağlantıyı oluşturan ünedir. Bulanık çıkarım ünitesi BMS' nin temel yapısı olarak nitelendirilebilecek bir birimdir. Veri tabanı ve kural tabanı doğrultusunda, istenen koşullara bağlı olarak çıkış verilerini belirleyen yargı mekanizmasıdır. Durulaştırıcı ünitesi ise bulanık çıkarım sonuçlarını keskin çıkış değerlerine dönüştüren birimdir. Bu dönüşümü ağırlık merkezi yöntemi, ortalamaların merkezi yöntemi, alan merkezi yöntemi, en büyük veya en küçüklerin merkezi yöntemi gibi yöntemler kullanarak gerçekleştirmektedir [94,97,98].



Şekil 3.10. Bulanık Mantık Sistemi blok gösterimi

3.3.2.1.5. Bulanık Çıkarım Sistemi (BÇS)

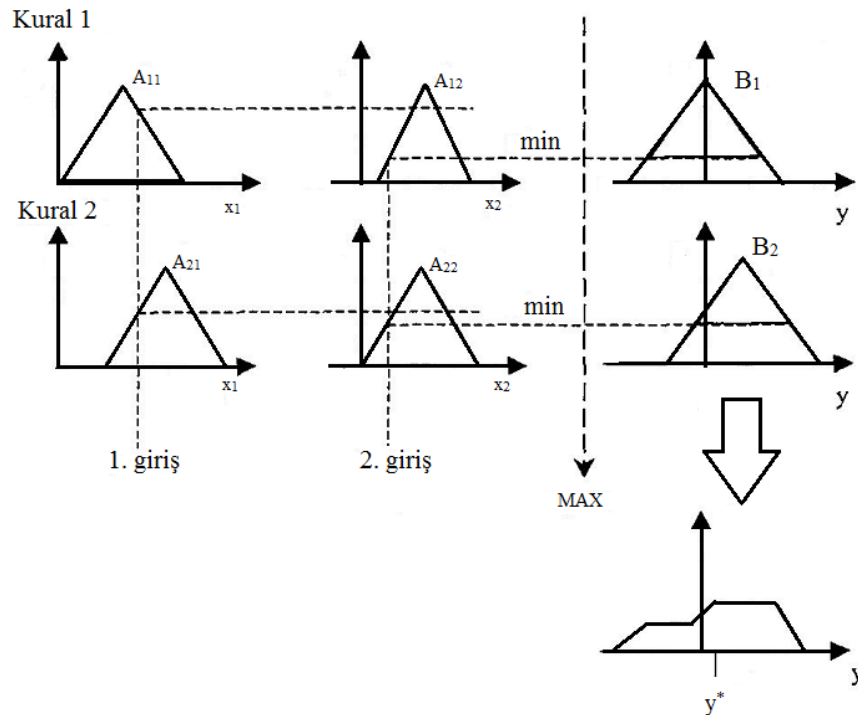
Bulanık mantık sisteminin temel yapısını oluşturan bulanık çıkarım ünitesinde, muhakeme yoluyla çıkışların belirlenmesi için farklı bulanık çıkarım sistemleri kullanılmaktadır. Literatürde en çok Mamdani ve Sugeno tipi bulanık çıkarım sistemlerinden bahsedilmektedir. Tez çalışmasında Mamdani tipi BÇS kullanılmıştır. Mamdani tipi BÇS mekanizması ile elde edilen bir çıkış örneği Şekil 3.11’ de verilmiştir [89,99,100].

Şekil 3.11’ de A_{11} ve A_{21} sırasıyla X_1 ; A_{12} ve A_{22} ise sırasıyla X_2 evrensel kümelerinde bulanık kümeler olarak tanımlı dilsel niteleyicilerdir. Dilsel niteleyiciler birden fazla olması sebebiyle VE ya da VEYA operatörleri ile birbirine bağlanır. $x_1 \in X_1$ ve $x_2 \in X_2$ olmak üzere Mamdani tipi BÇS ile iki bulanık kural şu şekilde tanımlanır:

Eğer x_1 A_{11} ve x_2 A_{12} ise y B_1

Eğer x_1 A_{21} ve x_2 A_{22} ise y B_2

Şekil 3.11’ de her bir kural için koşul kısmında minimum iki kuralı birleştirme kısmında ise maksimum operatörü kullanılarak dilsel niteleyiciler arasındaki ilişki tanımlanmıştır.



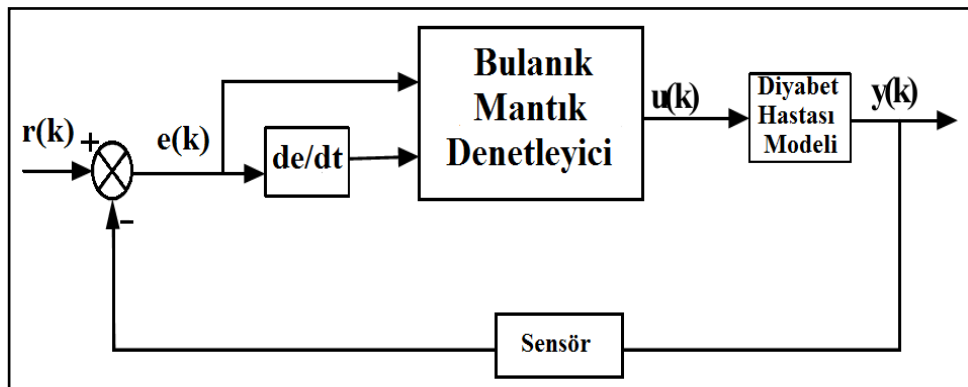
Şekil 3.11. Mamdani tipi BÇS ile bir çıkış örneği

3.3.2.2. Bulanık Mantık Denetleyicinin Uygulanması

Yukarıda verilen bilgiler çerçevesinde oluşturulan ve tez kapsamında plazma glikoz yoğunluğunun normal değerlerde tutulması amacıyla kullanılmış olan kapalı döngü geribeslemeli FLC sistemine ait blok diyagram Şekil 3.12’de verilmiştir.

Bergman Modeli ve Stolwijk-Hardy Modeli için geliştirilen FLC için iki giriş ve tek çıkıştan oluşan Mamdani tipi bulanık çıkarım sistemi kullanılmıştır. Giriş değişkenleri olarak kontrol edilen sistem çıkışı (ölçülen plazma glikoz yoğunluğu) ile arzu edilen çıkış (olması istenen plazma glikoz yoğunluğu değeri) arasındaki hata değeri e ile bu hata değerinin değişim oranı de/dt seçilmiştir. Çıkış değişkeni ise diyabet hastalarına ait glikoz insülin kinetiklerini veren modeller için harici insülin infüzyonunu sağlayacak kontrol değişkeni olan $U(t)$ ya da $U_I(t)$ olarak belirlenmiştir. Literatürde daha sık rastlanması ve tasarımının kolaylığı sebebiyle üçgen üyelik fonksiyonları kullanılmıştır. Ayrıca glikoz yoğunluğunun tehlikeli sınırlara ulaştığı yüksek noktalarda insülin miktarını mümkün olduğunca artırabilmek amacıyla bu seviyeler için yamuk üyelik fonksiyonu kullanılmıştır. Durulaştırma işlemi için ağırlık merkezi yöntemi kullanılmıştır. FLC’ nin uygulanmasında MATLAB Fuzzy Logic Toolbox™ kullanılmıştır.

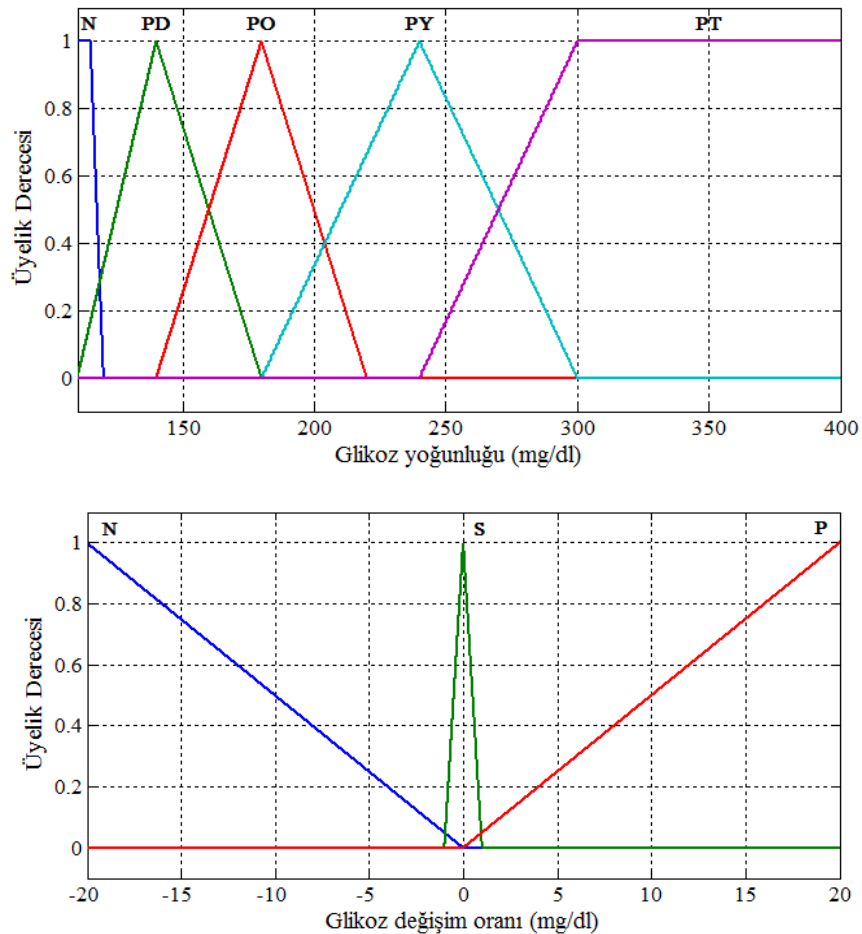
Literatürde diyabet ile ilgili bulanık mantık denetleyici içeren çalışmalarda çok fazla yer bulmamasına karşın deneme amaçlı olarak gauss üyelik fonksiyonları da kullanılmıştır. Üçgen ve yamuk üyelik fonksiyonları içeren FLC çalışmalarının gauss üyelik fonksiyonları kullanılanlardan daha iyi olması sebebiyle tez çalışmasında gauss üyelik fonksiyonlarının kullanıldığı FLC çalışmalarına yer verilmemiştir.



Şekil 3.12. Kapalı döngü BM denetleyici sistemi blok diyagramı

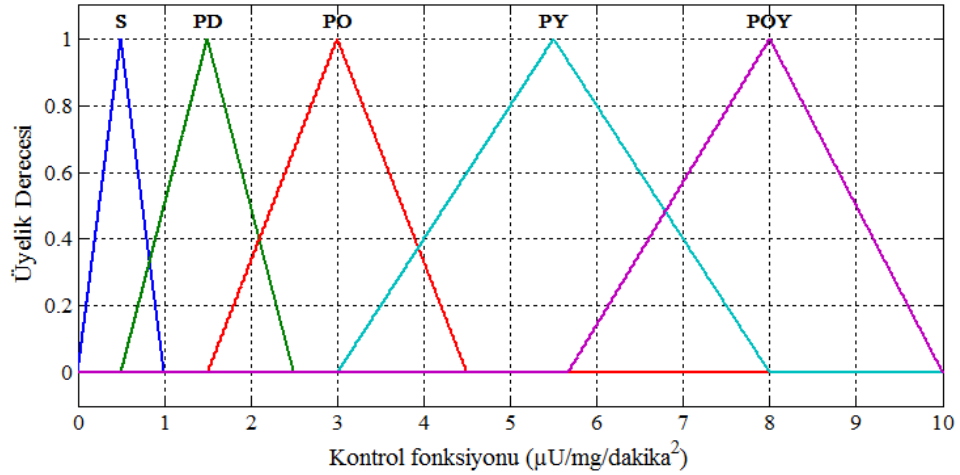
3.3.2.2.1. FLC' nin Bergman Modeline Uygulanması

Sistem olarak Bergman modelinin kullanıldığı kontrol çalışmalarında Mamdani tipi BÇS içeren iki giriş ve tek çıkıştan oluşan FLC seçilmiştir. Giriş değişkenleri olarak kontrol edilen sistem çıkışı (ölçülen glikoz yoğunluğu) ile arzu edilen çıkış (bazal glikoz yoğunluğu değeri - 70 mg/dl) arasındaki fark olan hata değeri e ile hatanın değişim oranı de/dt seçilmiştir. Çıkış değişkeni ise pankreas modeli için gerekli harici insülin infüzyonunu sağlayacak olan kontrol fonksiyonu $U(t)$ 'dir. Glikoz yoğunluğu (e) ve değişim oranı (de/dt) şeklinde verilen giriş değişkenlerine ait üyelik fonksiyonu eğrileri Şekil 3.13'te gösterilmiştir. Giriş değişkenlerinden glikoz yoğunluğu için değişim aralığı [110 400] mg/dl, değişim oranı için değişim aralığı ise [-20 20] mg/dl olarak belirlenmiştir. Glikoz yoğunluğu için dilsel niteleyiciler Normal (N), Pozitif Düşük (PD), Pozitif Orta (PO), Pozitif Yüksek (PY), Pozitif Tehlikeli (PT) şeklindedir. Negatif (N), Sıfır (S) ve Pozitif (P) ise değişim oranına ait dilsel niteleyicilerdir.



Şekil 3.13. Bergman modeline uygulanan FLC için giriş üyelik fonksiyonları

İnsülin infüzyon oranını belirleyen kontrol fonksiyonu olan çıkış değişkeni için değişim aralığı $[0\ 10]$ $\mu\text{U}/\text{mg}/\text{dakika}^2$, belirlenen dilsel niteleyiciler ise Sıfır (S), Pozitif Düşük (PD), Pozitif Orta (PO), Pozitif Yüksek (PY) ve Pozitif Oldukça Yüksek (POY) şeklindedir. Çıkış üyelik fonksiyonu eğrileri ise Şekil 3.14' te verilmiştir.



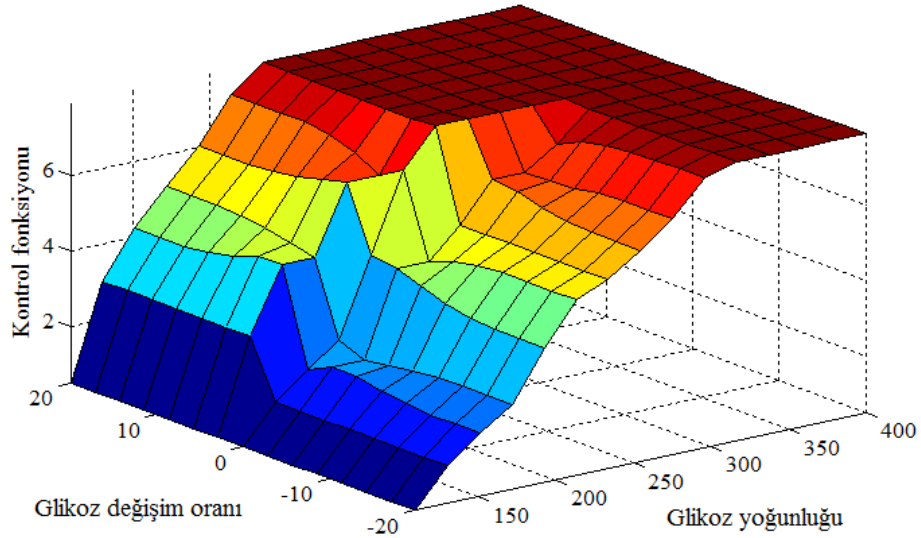
Şekil 3.14. Bergman modeline uygulanan FLC için çıkış üyelik fonksiyonları

Belirlenen dilsel niteleyiciler ve üyelik fonksiyonları ışığında FLC için 15 adet kural kullanılmış ve bu kurallar Tablo 3.2' de verilmiştir. Dilsel niteleyiciler arasındaki ilişki minimum operatörü kullanılarak sağlanmıştır.

Tablo 3.2. Bergman modeline uygulanan FLC için kural tablosu

Glikoz yoğunluğu	Glikoz değişim oranı		
	Negatif	Sıfır	Pozitif
N	S	S	S
PD	PD	PD	PO
PO	PO	PO	PY
PY	PY	POY	POY
PT	POY	POY	POY

Belirlenen kuralların uygulanması ile oluşturulan kontrol eylemi yüzeyi ise Şekil 3.15’ te görülmektedir.

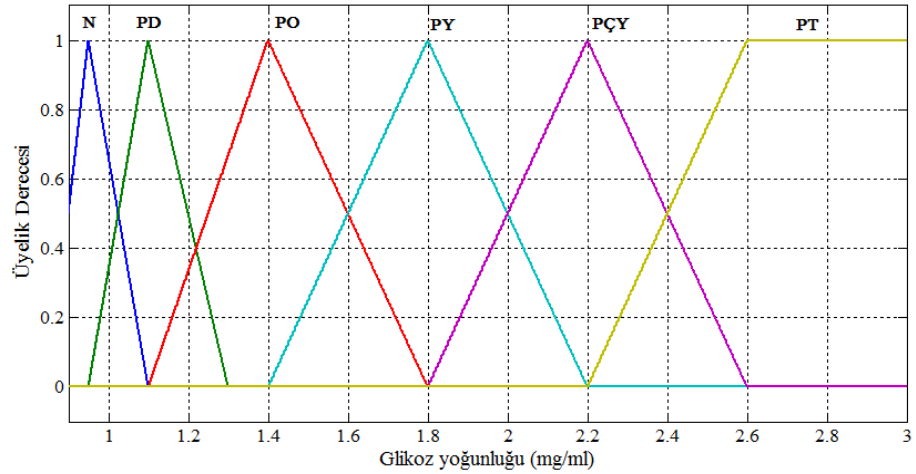


Şekil 3.15. Bergman modeline uygulanan FLC için kontrol eylemi yüzeyi

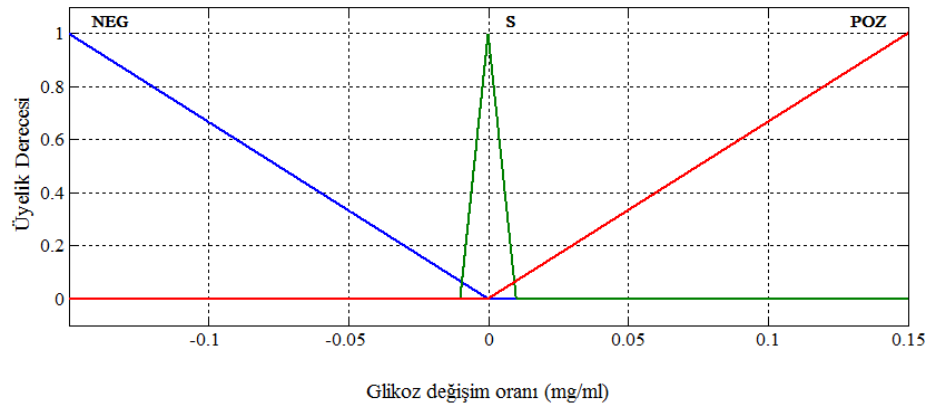
3.3.2.2.2. FLC’ nin Stolwijk-Hardy Modeline Uygulanması

Stolwijk ve Hardy modeline uygulanan FLC çalışmalarında iki giriş ve tek çıkıştan oluşan Mamdani tipi BÇS seçilmiştir. Giriş değişkenleri olarak kontrol edilen sistem çıkışı (ölçülen glikoz yoğunluğu) ile arzu edilen çıkış (model tarafından belirlenmiş bazal glikoz yoğunluğu - 0.81 mg/ml) arasındaki fark olan hata değeri e ile hatanın değişim oranı de/dt seçilmiştir. Çıkış değişkeni ise pankreas modeli için gerekli harici insülin infüzyonunu sağlayacak olan kontrol fonksiyonu $U_I(t)$ 'dir. Glikoz yoğunluğu (e) ve değişim oranı (de/dt) şeklinde verilen giriş değişkenlerine ait üyelik fonksiyonu eğrileri Şekil 3.16’ da gösterilmiştir. Giriş değişkenlerinden glikoz yoğunluğu için kontrol aralığı [0.9 3] mg/ml, değişim oranı için kontrol aralığı ise [-0.15 0.15] mg/ml olarak belirlenmiştir. Glikoz yoğunluğu için dilsel niteleyiciler Normal (N), Pozitif Düşük (PD), Pozitif Orta (PO), Pozitif Yüksek (PY), Pozitif Çok Yüksek (PÇY) ve Pozitif Tehlikeli (PT) şeklindedir. Negatif (NEG), Sıfır (S) ve Pozitif (POZ) ise değişim oranına ait dilsel niteleyicilerdir. Çıkış değişkeni olan kontrol fonksiyonu $U_I(t)$ için kontrol aralığı [0 12] mU/mg/dakika, belirlenen dilsel niteleyiciler ise Pozitif Oldukça Düşük (POD), Pozitif Düşük (PD), Pozitif Orta (PO), Pozitif Yüksek (PY) ve Pozitif Oldukça Yüksek (POY) şeklindedir. Çıkış üyelik fonksiyonu eğrileri ise Şekil 3.17’ de

verilmiştir. FLC için 18 adet kural kullanılmış ve bu kurallar Tablo 3.3' te gösterilmiştir.

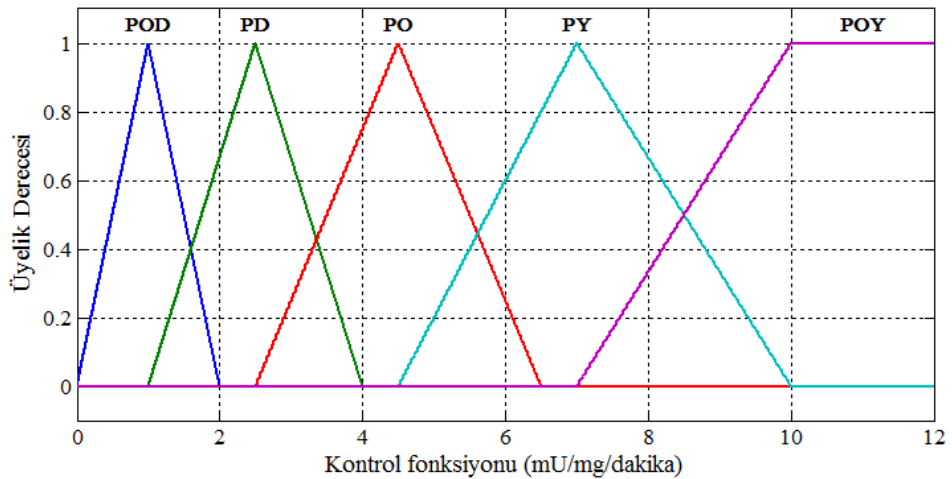


(a)



(b)

Şekil 3.16. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan FLC için giriş üyelik fonksiyonları
a) Glikoz yoğunluğu için, b) Glikoz değişim oranı için.



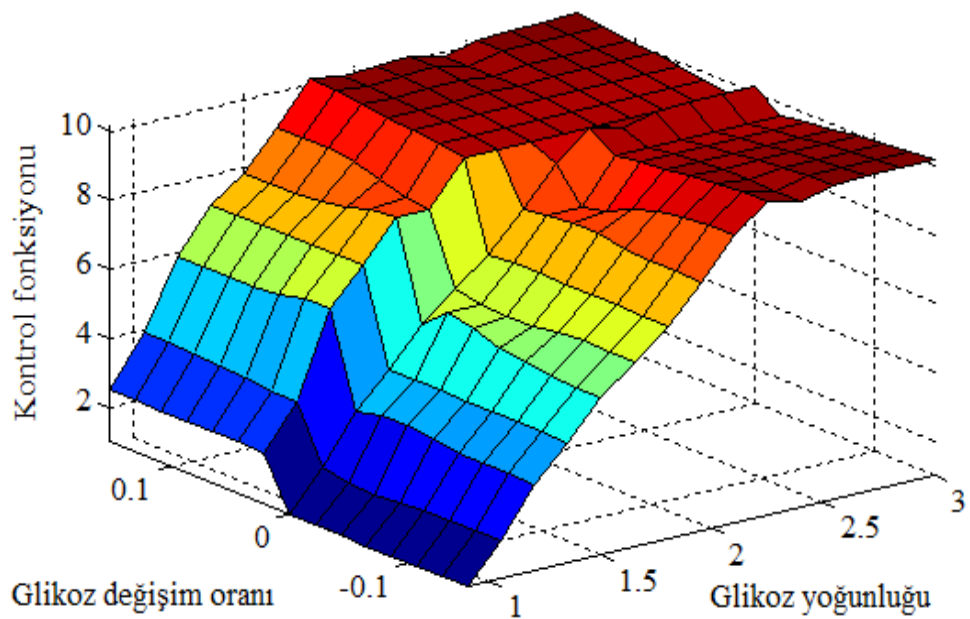
Şekil 3.17. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan FLC için çıkış üyelik fonksiyonları

Dilsel niteleyiciler arasındaki ilişki minimum operatörü kullanılarak sağlanmıştır. Durulaştırma işlemi için ise ağırlık merkezi (CENTROID) yöntemi kullanılmıştır.

Tablo 3.3. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan FLC için kural tablosu

	Glikoz değişim oranı		
Glikoz yoğunluğu	NEG	S	POZ
N	POD	POD	PD
PD	PD	PD	PO
PO	PO	PO	PY
PY	PY	PY	POY
PÇY	POY	POY	POY
PT	POY	POY	POY

Belirlenen kuralların uygulanması ile oluşturulan kontrol eylemi yüzeyi ise Şekil 3.18’ de gösterilmiştir.



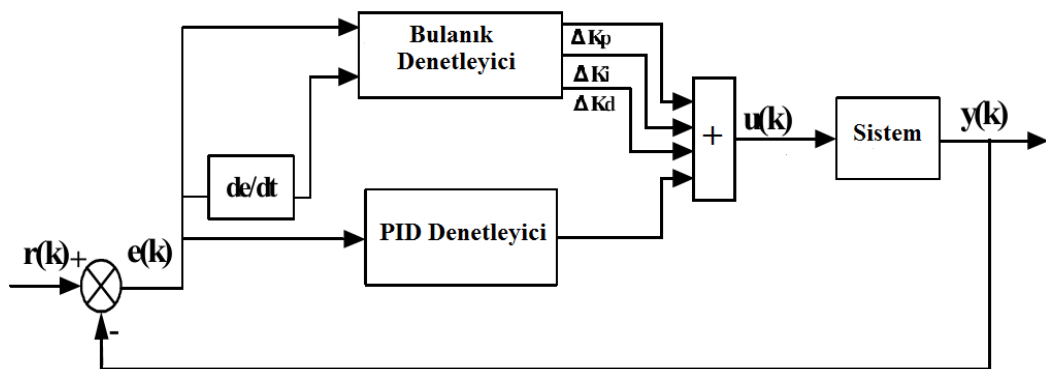
Şekil 3.18. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan FLC için kontrol eylemi yüzeyi

3.3.3. Bulanık-PID Denetleyici

PID denetleyicilerin ve bulanık mantık denetleyicilerin literatürde geniş bir kullanım alanına sahip olması, Bulanık-PID denetleyicilerin de yaygınlaşmasına yol açmıştır. Literatürde Bulanık-PID içeren birçok denetleyici yapısı mevcuttur [102-104]. Bulanık-PID denetleyicisinde bulanık mantık denetleyici ile PID denetleyici birlikte kullanılarak daha gelişmiş ve doğrusal olmayan sistemlerin kontrolünde daha iyi başarı sağlayan bir denetleyici gerçekleştirilmektedir. Bulanık-PID denetleyici, sistem gürbüzlüğünün artırıldığı ileri düzeyde dinamik ve istikrar içeren bir kontrol yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır [102].

3.3.3.1. Bulanık-PID Denetleyicinin Uygulanması

Bu çalışmada önerilen bulanık-PID denetleyicisinde tip 1 diyabet hastalarının plazma glikoz yoğunluğunun kontrolü için PID parametrelerinin bulanık mantık bilgisi ile güncel olarak belirlenmesi hedeflenmiştir. Bulanık-PID denetleyici ile yapılan kontrol çalışmalarında MATLAB Simulink ve Fuzzy Logic Toolbox kullanılmıştır. Önerilen bulanık-PID denetleyicili kontrol sistemi blok diyagramı Şekil 3.19' da sunulmuştur. Önerilen sistemde, sistem hatası e ve değişim oranı de/dt hesaplanıp bulanık çıkarım sistemi kullanılarak PID parametreleri K_P , K_I ve K_D ' nin sistemin o anki hata değerine göre ayarlanabilir olması amaçlanmıştır. Bulanık denetleyici iki giriş ve üç çıkışlı değişkenine sahiptir. Hata $e(k)$ ve hatanın değişim oranı $\Delta e(k)$, k. adımdaki giriş olarak verilmiştir. Çıkış değişkenleri ise K_P , K_I ve K_D parametrelerinin değişim oranları olarak belirlenmiştir. Burada $r(k)$ ayar noktası, $u(k)$ kontrol çıkışı, $y(k)$ ise ölçülen geri beslemeli çıkış olarak verilmiştir.



Şekil 3.19. Kapalı döngü BM denetleyici sistemi blok diyagramı

Tablo 3.1’ de sunulan PID parametrelerinin kapalı döngü sistem cevabına bireysel etkileri göz önünde bulundurularak kontrol ile ilgili uzman bilgi belirlenmiştir. Hata ve hatanın değişim oranına göre denetleyici cevabının kararlılık, sürekli hal hatası, aşma, oturma süresi ve yükselme süresi açısından gürbüzlüğü hedeflenmiştir. Sistem çıkışına göre PID parametrelerinin belirlenen uzman bilgi yardımıyla uyarlanabilir bir şekilde elde edilmesi ve sistem için kontrol değişkeni olan $u(t)$ ’nin daha etkin bir kontrol çıkışı üretmesi sağlanmıştır.

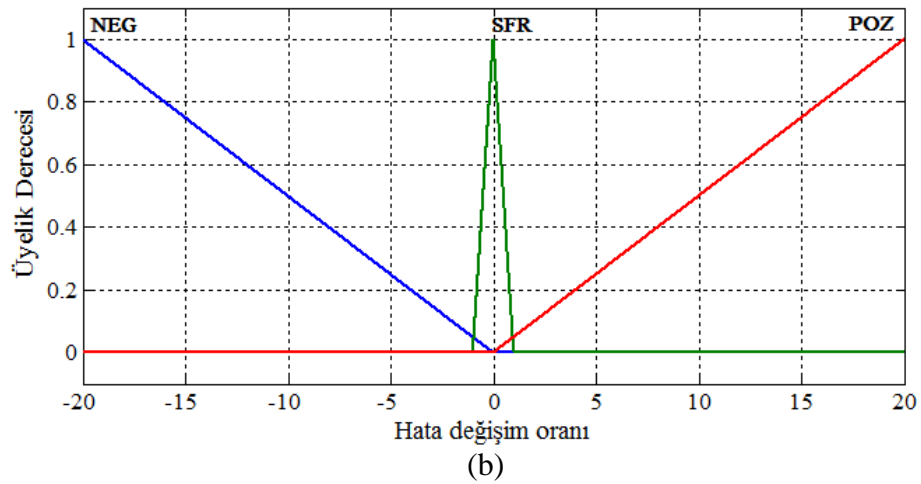
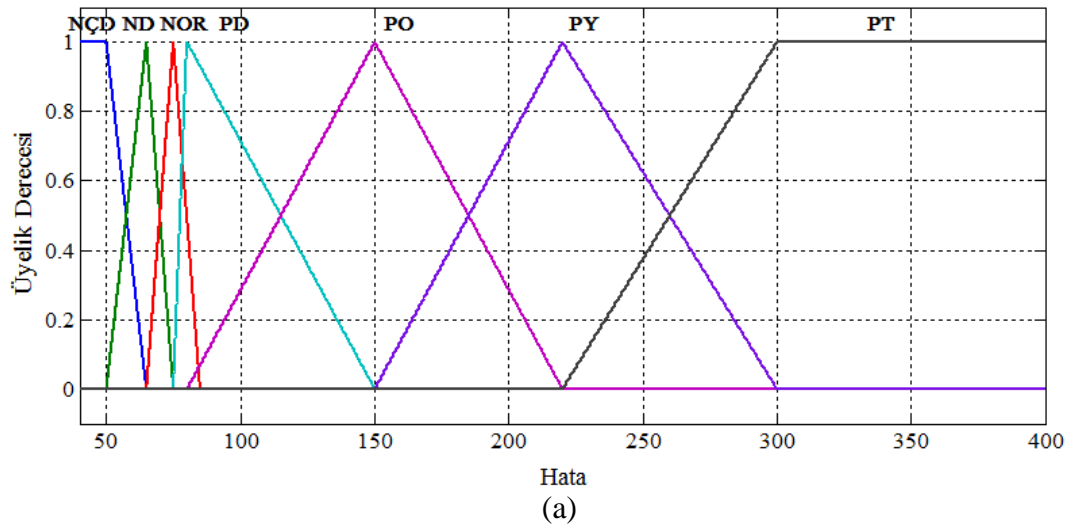
Bulanık-PID denetleyicisi hem Bergman Modeli hem de Stolwijk ve Hardy Modeli için uygulanmıştır.

3.3.3.1.1. Bulanık-PID’ nin Bergman Modeline Uygulanması

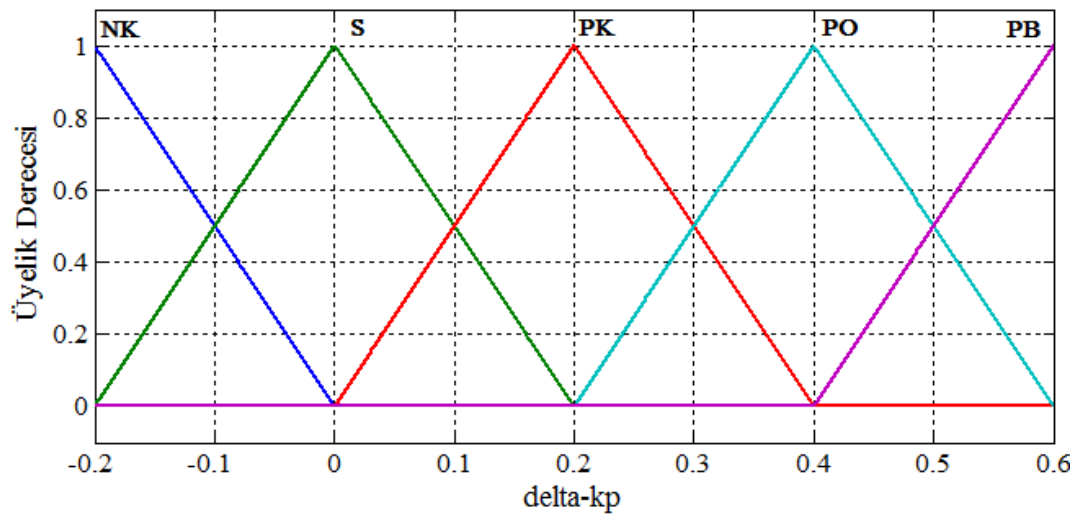
Bergman modeline uygulanan bulanık-PID denetleyici için iki giriş üç çıkışlı bulanık denetleyici kullanılmıştır. Tasarım kolaylığı ve literatürde sık rastlanması sebebiyle üçgen ve yamuk üyelik fonksiyonları kullanılmıştır. Giriş ve çıkış değişkenleri için söylem uzayı aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

- $e(k) = [40, 400]$ mg/dl,
- $\Delta e(k) = [-20, 20]$ mg/dl,
- $\Delta k_p = [-0.2, 0.6]$,
- $\Delta k_i = [-0.1, 0.2]$,
- $\Delta k_d = [0, 0.8]$,

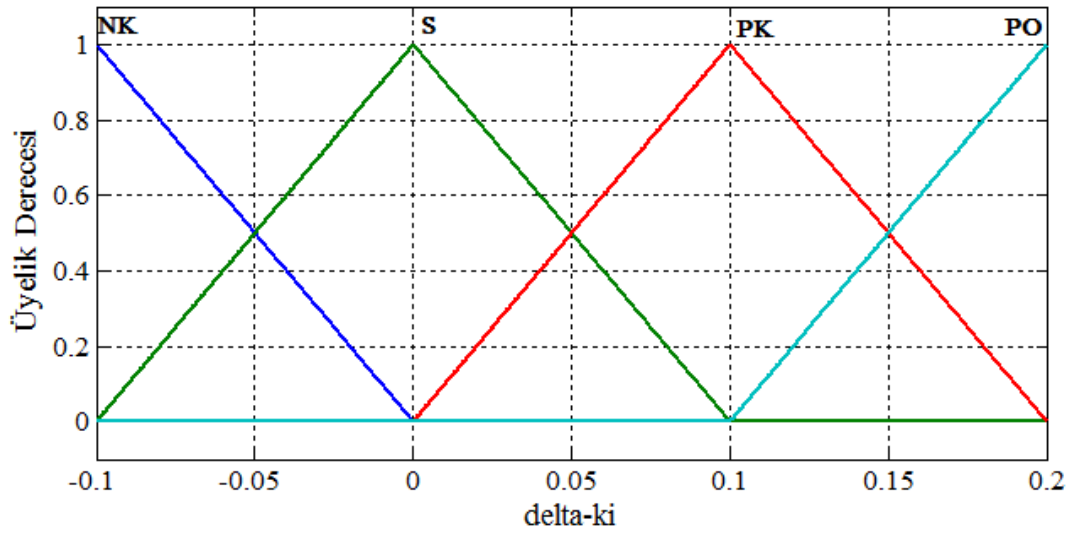
Giriş değişkenlerinden ölçülen ve olması istenen glikoz yoğunluğu arasındaki farkı temsil eden sistem hatası e için dilsel niteleyiciler Negatif Çok Düşük (NÇD), Negatif Düşük (ND), Normal (NOR), Pozitif Düşük (PD), Pozitif Orta (PO), Pozitif Yüksek (PY) ve Pozitif Tehlikeli (PT) olarak belirlenmiştir. Glikoz yoğunluğundaki değişimi temsil eden hata değişim oranı de/dt için dilsel niteleyiciler ise Negatif (NEG), Sıfır (SFR) ve Pozitif (POZ) olarak sunulmuştur. Hata ve hatanın değişimine göre PID parametrelerinin her bir ölçümde ayarlanması amacıyla kullanılan çıkış değişkenleri için dilsel niteleyiciler ise şöyle belirlenmiştir: Negatif Küçük (NK), Sıfır (S), Pozitif Küçük (PK), Pozitif Orta (PO), Pozitif Büyük (PB) ve Pozitif Çok Büyük (PÇB). Giriş değişkenleri için üyelik fonksiyonları Şekil 3.20’ de verilmiştir. Çıkış değişkenleri için üyelik fonksiyonları ise sırasıyla Şekil 3.21, Şekil 3.22 ve Şekil 3.23’ te verilmiştir.



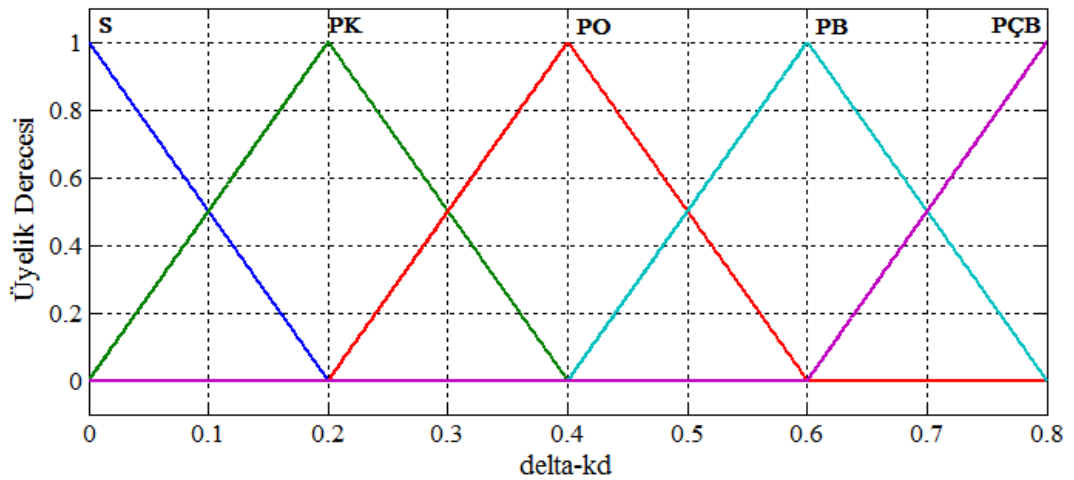
Şekil 3.20. Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID için giriş üyelik fonksiyonları
a) Hata için, b) Hata değişim oranı için.



Şekil 3.21. Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID için Δk_p ' ye ait çıkış üyelik fonksiyonları



Şekil 3.22. Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID için Δki ' ye ait çıkış üyelik fonksiyonları



Şekil 3.23. Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID için Δkd ' ye ait çıkış üyelik fonksiyonları

Bulanık denetleyici çıkışları olan Δkp , Δki ve Δkd , PID parametrelerinin ayarlanırlarında oldukça büyük bir etkiye sahiptir ve bu sebeple bu çıkışların belirlenmesinde kullanılan kurallar iyi seçilmelidir. Bu parametrelerin çevrimiçi olarak ayarlanmasını sağlayan Δkp , Δki ve Δkd çıkışları için belirlenmiş olan kurallar, Tablo 3.4, Tablo 3.5 ve Tablo 3.6' da sırasıyla verilmiştir. Kontrol bilgisinden kuralların oluşturulması şu şekilde olmuştur.

Eğer $e(k)$ X_i ve $\Delta e(k)$ Y_i ise o halde Δkp A_i , Δki B_i , Δkd C_i
 $i=1,2,3,\dots,m$

Burada m kural sayısını göstermektedir. A_i , B_i ve C_i i. bulanık küme çıkışlarıdır.

Kuralların belirlenmesinde Tablo 3.1' deki bilgiler temel alınmıştır. Örneğin;

- Hata değerinin yüksek olduğu durumlarda yükselme süresinin azalması amacıyla K_P ve K_D ' nin artırılması, aşma sürelerinin artmaması için de K_I parametresinin azaltılması amaçlanmıştır.
- Hata değerinin normal olduğu durumlarda aşma ve oturma sürelerinin azaltılması amacıyla K_D parametresinin artırılması, K_P ve K_I parametrelerinin azaltılması amaçlanmıştır.
- Hata değerinin azaldığı ve sürekli hal noktasına yaklaşıldığı durumlarda K_P sebebiyle ortaya çıkan kalıcı durum hatasını yok etmeye yönelik olarak K_I parametresinin artırılması amaçlanmıştır.
- Ayrıca sistem kararlılığının artırılması amacıyla mutlak hatanın oldukça küçük olduğu bölgelerde K_D parametresi artırılmaya çalışılmıştır.

Her bir çıkış için 21 adet kural belirlenmiş ve bu kural çıkışları minimum operatörü kullanarak hesaplanmıştır. Keskin sistem çıkışı için ağırlık merkezi yöntemi (CENTROID) kullanılmıştır.

Tablo 3.4. Δk_p için kural tablosu

	Glikoz yoğunluğu değişim oranı		
Glikoz yoğunluğu	NEG	SFR	POZ
NÇD	NK	NK	S
ND	S	S	S
NOR	S	S	S
PD	PK	PK	PK
PO	PO	PO	PO
PY	PO	PB	PB
PT	PB	PB	PB

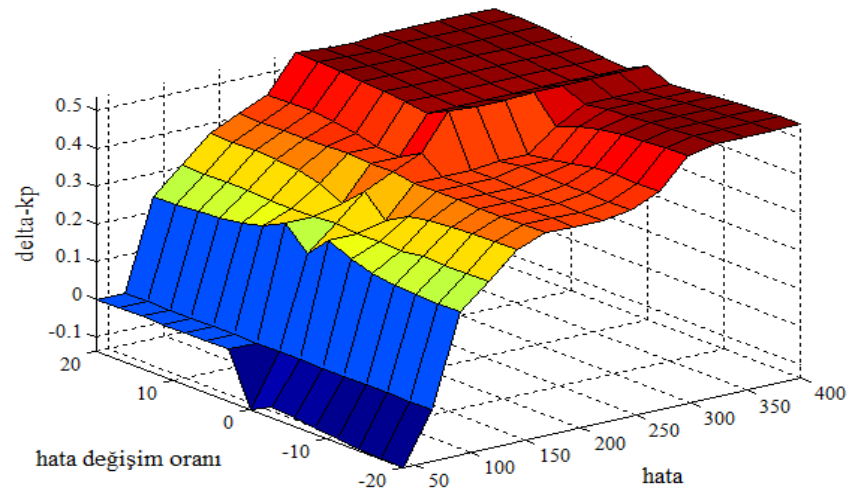
Tablo 3.5. Δ_{ki} için kural tablosu

Glikoz yoğunluğu	Glikoz yoğunluğu değişim oranı		
	NEG	SFR	POZ
NÇD	S	S	S
ND	S	S	PK
NOR	PO	PO	PK
PD	S	NK	S
PO	S	S	S
PY	S	S	S
PT	S	S	S

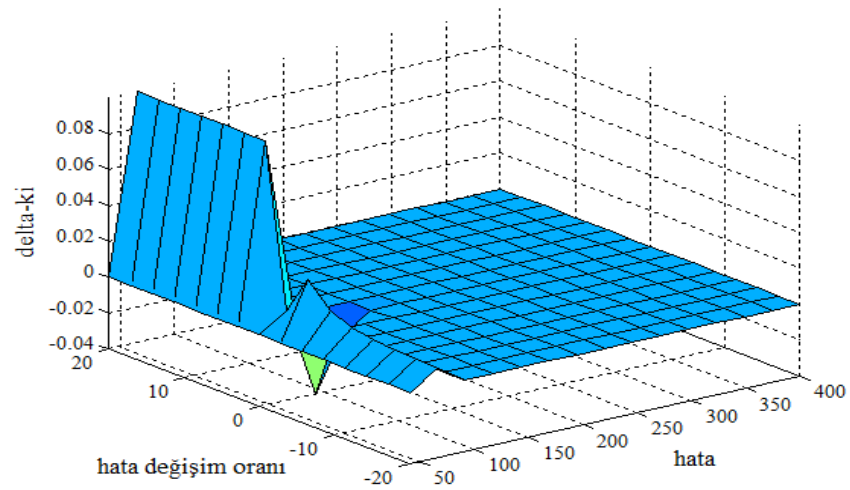
Tablo 3.6. Δ_{kd} için kural tablosu

Glikoz yoğunluğu	Glikoz yoğunluğu değişim oranı		
	NEG	SFR	POZ
NÇD	PO	PK	S
ND	S	S	S
NOR	S	PK	PK
PD	PK	PO	PO
PO	PO	PB	PB
PY	PB	PÇB	PÇB
PT	PÇB	PÇB	PÇB

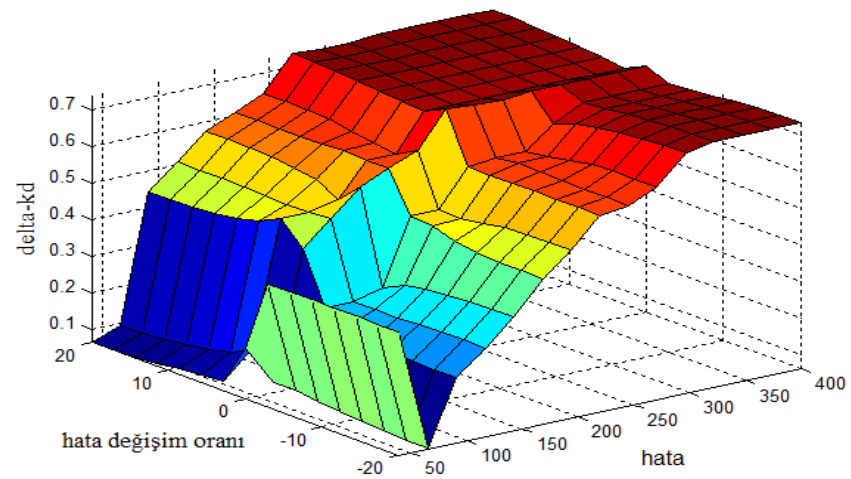
Belirlenen kontrol kuralları sonucunda Δ_{kp} , Δ_{ki} ve Δ_{kd} için oluşturulan kontrol eylemi yüzeyleri ise Şekil 3.24, Şekil 3.25 ve Şekil 3.26' da sırasıyla gösterilmiştir. Kontrol girişlerinin parçalı doğrusal bir tarzda çıkışa göre değiştiği açıkça görülmektedir.



Şekil 3.24. Δk_p için kontrol eylemi yüzeyi (Bergman modeli için)



Şekil 3.25. Δk_i için kontrol eylemi yüzeyi (Bergman modeli için)



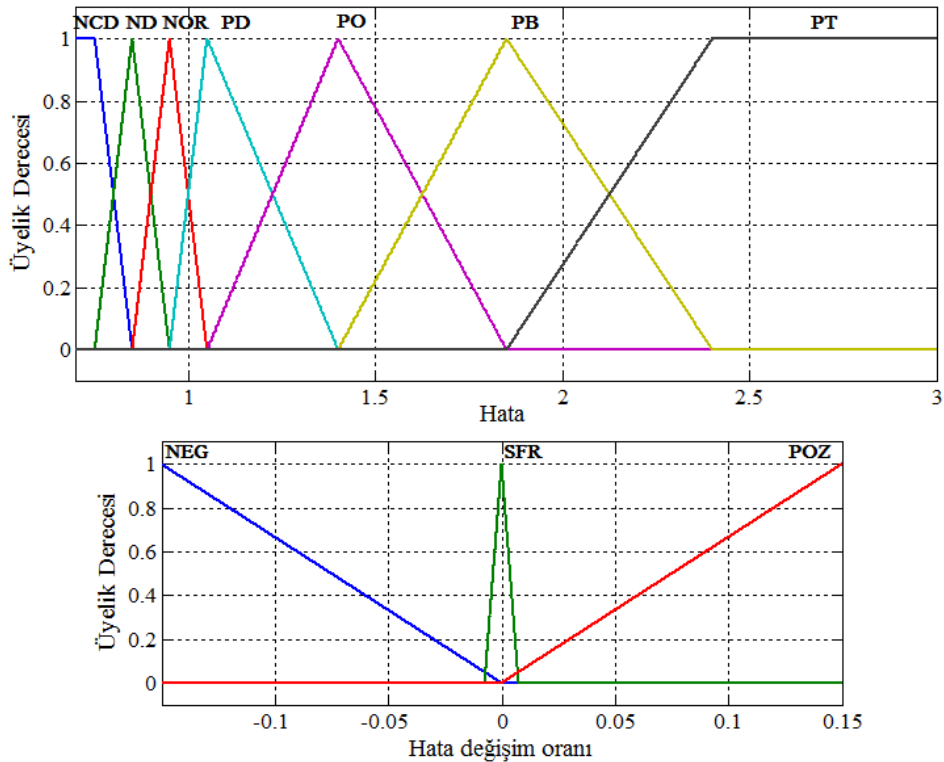
Şekil 3.26. Δk_d için kontrol eylemi yüzeyi (Bergman modeli için)

3.3.3.1.2. Bulanık-PID' nin Stolwijk-Hardy Modeline Uygulanması

Stolwijk ve Hardy modeline uygulanan Bulanık-PID denetleyici için de iki giriş üç çıkışlı üçgen ve yamuk üyelik fonksiyonları içeren bulanık denetleyici kullanılmıştır. Giriş ve çıkış değişkenleri için söylem uzayı aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

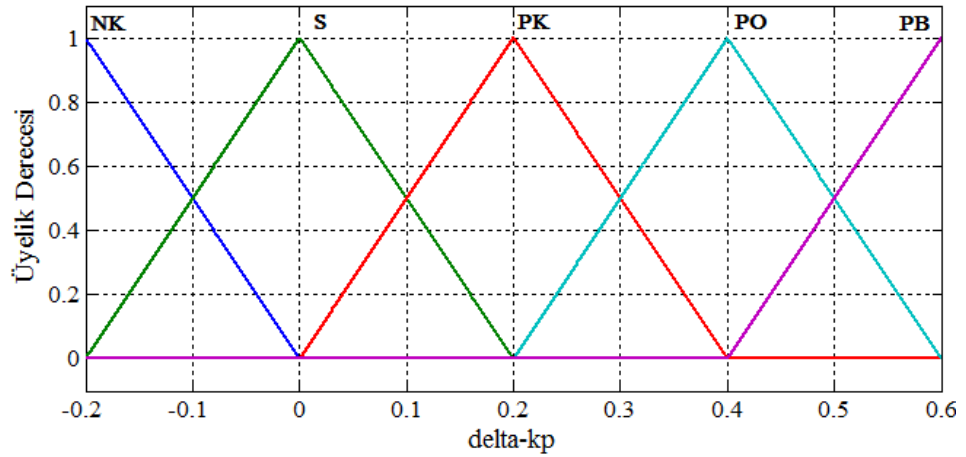
- $e(k) = [0.7, 3]$ mg/ml,
- $\Delta e(k) = [-0.15, 0.15]$ mg/dl,
- $\Delta k_p = [-0.2, 0.6]$,
- $\Delta k_i = [-0.1, 0.2]$,
- $\Delta k_d = [0, 0.8]$,

Giriş değişkenlerinden ölçülen ve olması istenen glikoz yoğunluğu arasındaki farkı temsil eden sistem hatası e için dilsel niteleyiciler Negatif Çok Düşük (NÇD), Negatif Düşük (ND), Normal (NOR), Pozitif Düşük (PD), Pozitif Orta (PO), Pozitif Yüksek (PY) ve Pozitif Tehlikeli (PT) şeklindedir. Hata değişim oranı de/dt için dilsel niteleyiciler ise Negatif (NEG), Sıfır (SFR) ve Pozitif (POZ) olarak sunulmuştur. Giriş değişkenleri için üyelik fonksiyonları Şekil 3.27' de verilmiştir.

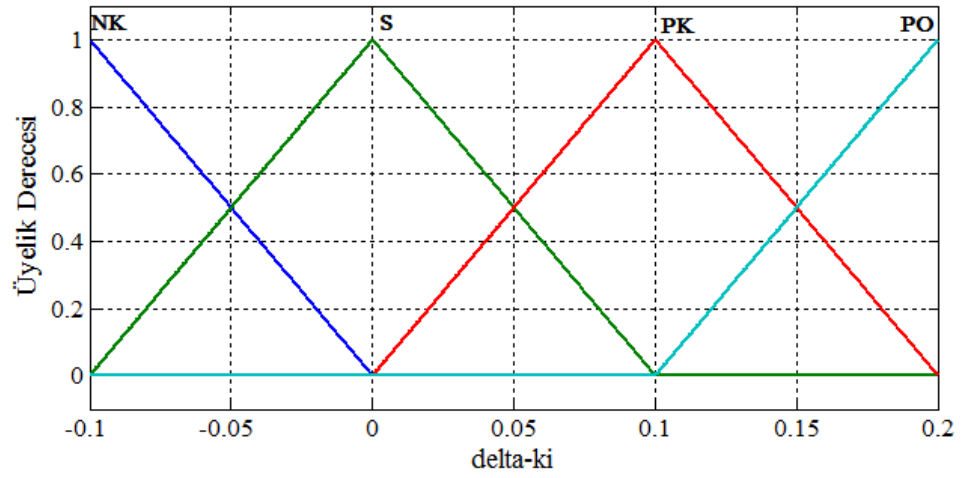


Şekil 3.27. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan Bulanık-PID için giriş üyelik fonksiyonları a) Hata için, b) Hata değişim oranı için.

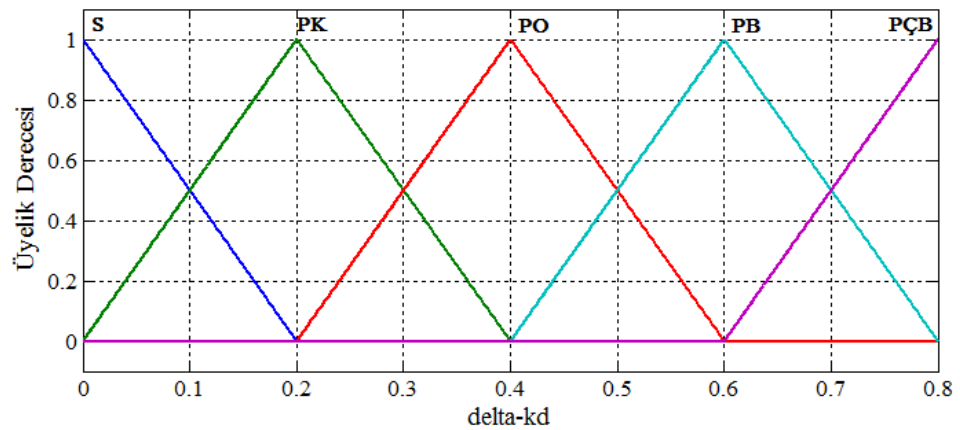
Çıkış değişkenleri için dilsel niteleyiciler ise Negatif Küçük (NK), Sıfır (S), Pozitif Küçük (PK), Pozitif Orta (PO), Pozitif Büyük (PB) ve Pozitif Çok Büyük (PÇB) olarak verilmiştir. Çıkış değişkenleri Δk_p , Δk_i ve Δk_d için üyelik fonksiyonları ise sırasıyla Şekil 3.28' de verilmiştir.



(a)



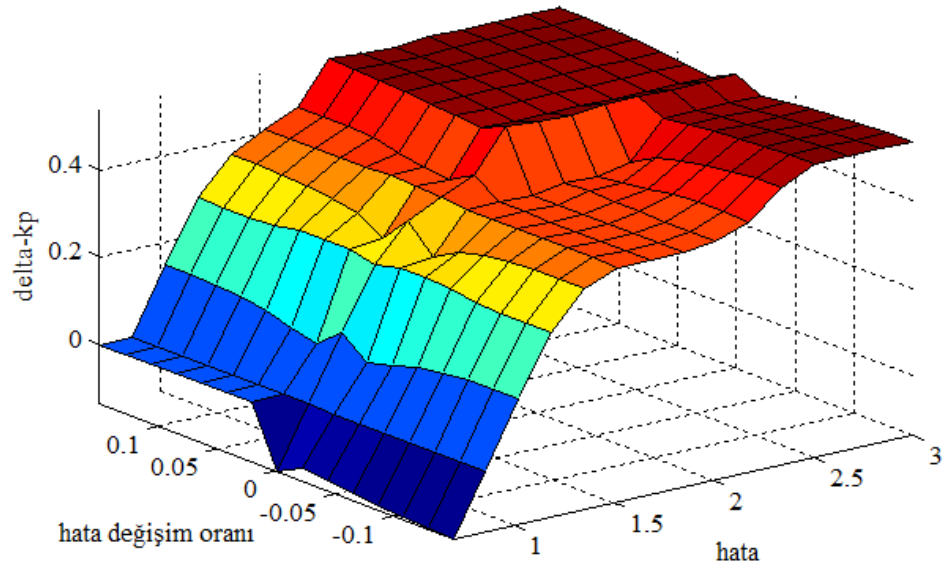
(b)



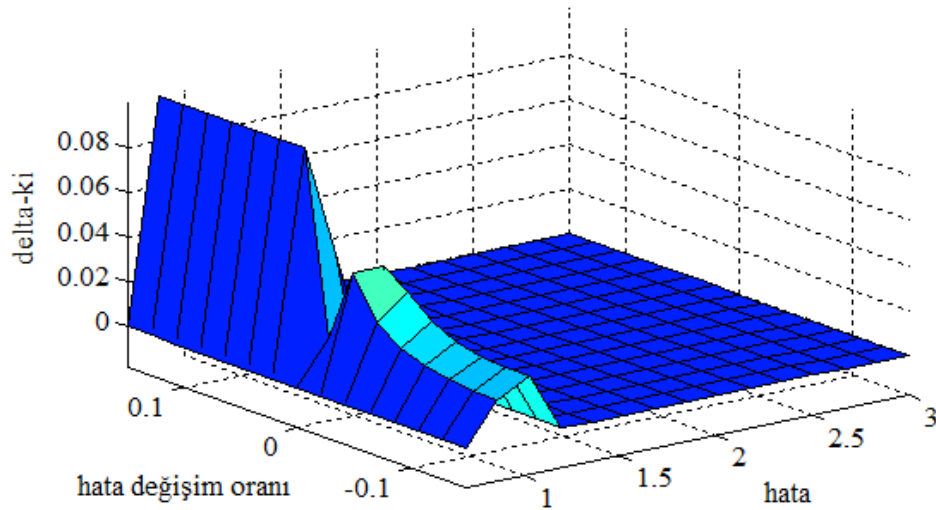
(c)

Şekil 3.28. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan Bulanık-PID için çıkış üyelik fonksiyonları a) Δk_p için, b) Δk_i için, c) Δk_d için.

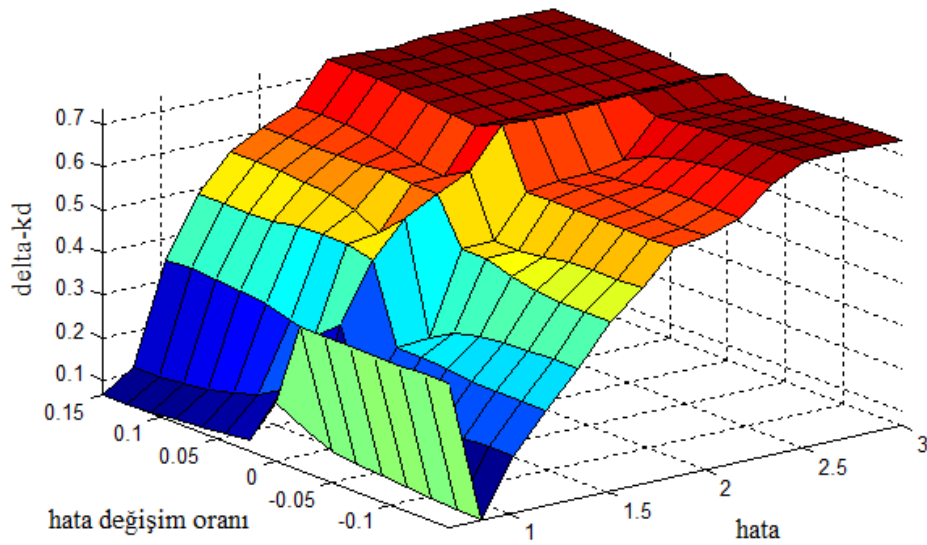
Bulanık denetleyici için, Bergman modeline uygulanan Bulanık-PID denetleyicisinde olduğu gibi Tablo 3.1’ de verilen K_P , K_I ve K_D parametrelerinin sistem cevabı üzerine bireysel etkileri göz önüne alınmış ve Δk_p , Δk_i ve Δk_d için sırasıyla Tablo 3.4, Tablo 3.5 ve Tablo 3.6’ da verilen kurallar kullanılmıştır. Her bir çıkış için 21 adet kural belirlenmiş ve bu kural çıkışları minimum operatörü kullanarak hesaplanmıştır. Keskin sistem çıkışı için ağırlık merkezi yöntemi (CENTROID) kullanılmıştır. Giriş ve çıkış değişkenlerinin söylem uzayı çerçevesinde kurallar sayesinde gerçekleştirilen kontrol eylemi yüzeyleri Şekil 3.29, Şekil 3.30 ve Şekil 3.31’ de verilmiştir.



Şekil 3.29. Δk_p için kontrol eylemi yüzeyi (Stolwijk-Hardy modeli için)



Şekil 3.30. Δk_i için kontrol eylemi yüzeyi (Stolwijk-Hardy modeli için)



Şekil 3.31. Δkd için kontrol eylemi yüzeyi (Stolwijk-Hardy modeli için)

Bu bölümde ayrıntılı olarak anlatılan kontrol teknikleri 2. Bölüm’de incelenen Bergman Modeli ile Stolwijk ve Hardy Modeli üzerine uygulanmıştır. MATLAB/Simulink kullanılarak gerçekleştirilen benzetim ve kontrol çalışmalarına ait sonuçlar çalışmanın 4. Bölümünde verilmiştir.

4. BÖLÜM

BENZETİM VE KONTROL ÇALIŞMALARINA AİT SONUÇLAR

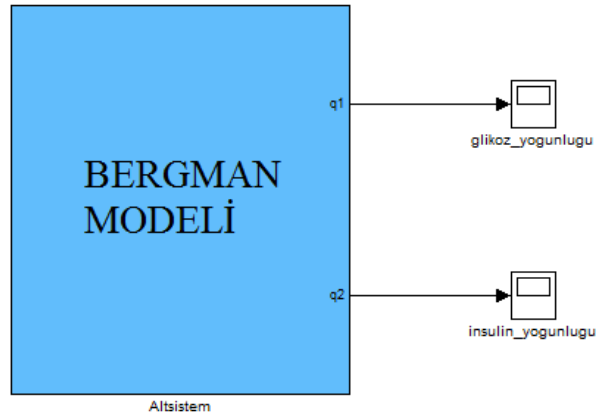
Bu bölümde sağlıklı bireyleri ve tip 1 diyabet hastalarını taklit etmek amacıyla geliştirilmiş olan ve tez kapsamında incelenen *Bergman Modeli* ile *Stolwijk-Hardy Modeli*' nin MATLAB/Simulink yardımıyla benzetimleri gerçekleştirilmiştir. Benzetim sonuçlarına ve bu matematiksel modeller üzerine uygulanan kontrol çalışmalarına ait sonuçlara bu bölümde yer verilmiştir.

4.1. Bergman Modeline ait Sonuçlar

Sağlıklı bireylerin ve Tablo 2.1' de parametreleri verilen 3 adet tip 1 diyabet hastasının glikoz-insülin kinetiklerini göstermek amacıyla Simulink ile modellenmiş ve benzetim sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca, Fisher ve Markakis tarafından önerilmiş [46,77] bozucu etkiye sahip yemek alınımı $D(t)$ ' nin modellenmesi çalışmaları yapılmıştır. Yemek alınımının modellenmesi ile sağlıklı ve tip 1 diyabet hastası bireylerin tek öğünlük ve günlük yaşamı taklit edecek şekilde 3 öğünlük yemek alınımı durumunda glikoz ve insülin profillerinin nasıl olacağı izlenmiştir. Bergman modeli ile sunulan tip 1 diyabet hastaları için harici insülin infüzyonu ile plazma glikoz yoğunluğunu kontrol etmek amacıyla gerçekleştirilen açık ve kapalı döngü kontrol yöntemlerinin tek öğün ve 3 öğünlü yemek alınımı durumunda performansları gözlenmiştir. Son olarak bu modele uygulanan tüm kontrol yöntemlerine ait sonuçların karşılaştırılması da sunulmuştur.

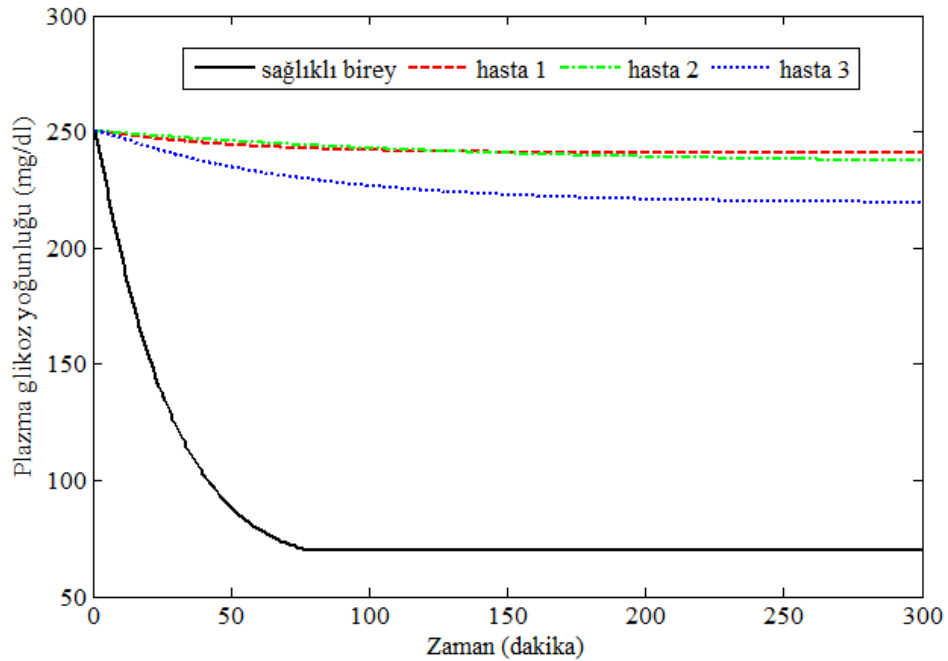
4.1.1. Bergman Modelinin Açık Döngü Benzetimi

(2.1), (2.2) ve (2.3) nolu denklemlerle verilen sağlıklı bireye ait model ve (2.7) nolu denklemlerle parametreleri Tablo 2.1' de verilen 3 adet tip 1 diyabet hastasına ait model Simulink yardımıyla gerçekleştirilmiş ve Şekil 4.1' de alt sistem olarak sunulmuştur.



Şekil 4.1. Bergman modelinin açık döngü benzetimine ait Simulink diyagramı

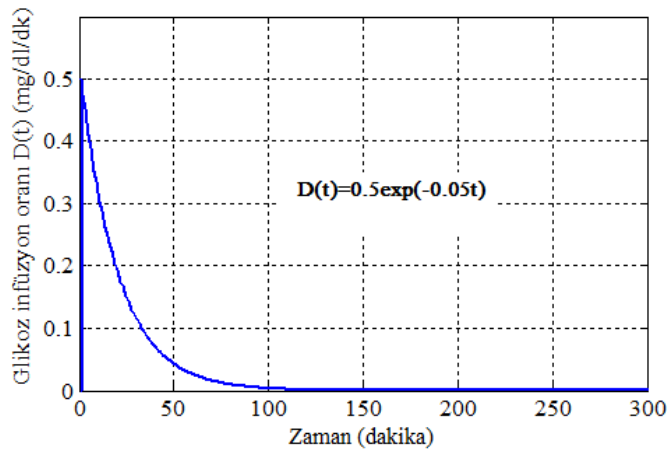
Yemek alınımı olmaksızın sağlıklı birey ve 3 adet hastanın başlangıç glikoz yoğunluğu değerleri 250 mg/dl kabul edilerek bazal glikoz yoğunluğu 70 mg/dl' ye göre glikoz yoğunluğu profili Şekil 4.2' de verilmiştir.



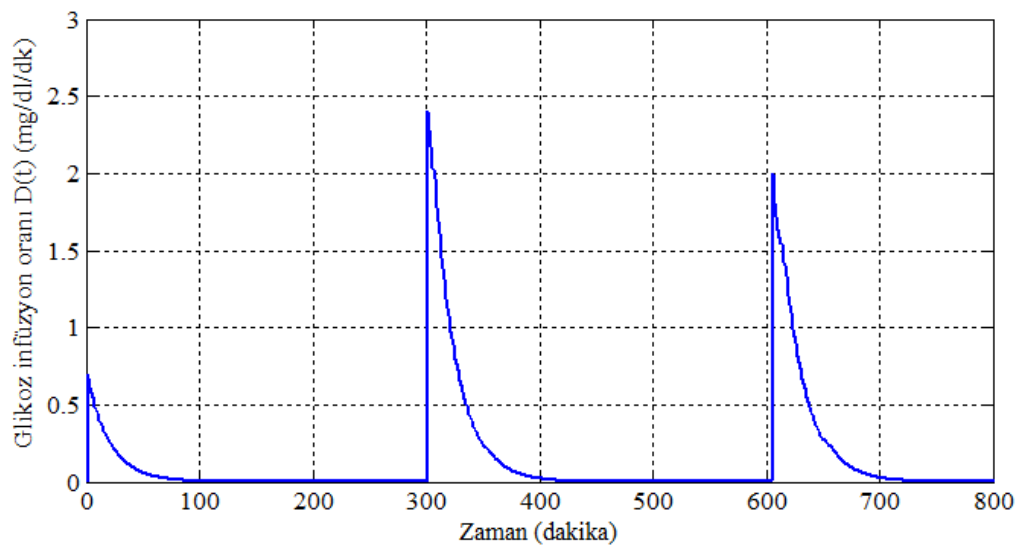
Şekil 4.2. Sağlıklı birey ve 3 adet T1D hastasının yemek alınımı olmaksızın Bergman Modeli'ne göre plazma glikoz yoğunluğu profilleri

Bozucu etkiye sahip yemek alınımının sağlıklı birey ve 3 hasta için glikoz yoğunluğu profillerine etkileri incelenmiştir. Bu amaçla tek öğün yemek alınımı için Fisher [46], günlük yaşamı taklit edecek şekilde 3 öğün yemek alınımı için de Markakis [77]

tarafından önerilen modellerin benzetimi ve Bergman Modeli üzerine uygulaması yapılmıştır. Genel formu $A \cdot \exp(-0.05 \cdot t)$ olarak verilen 3 öğün yemek alınımının benzetiminde verilen aralıklar dahilinde kahvaltı için $A=0.6$ (yaklaşık 15 gr OGTT' ye karşılık), öğle yemeği için $A=2.4$ (yaklaşık 55-60 gr OGTT' ye karşılık) ve akşam yemeği için $A=2$ (yaklaşık 45-50 gr OGTT' ye karşılık) seçilmiştir. Bunun yanında benzetim çalışmalarında kahvaltı zamanının $t=0$. dk. olarak kabulünden yola çıkılmış ve $t=300$. dk.' da öğle yemeği, $t=600$. dk.' da ise akşam yemeği yendiği varsayılmıştır. Tek öğün ve 3 öğün yemek alınımını temsil eden bozucu etki girişleri Şekil 4.3 ve Şekil 4.4' te sırasıyla gösterilmiştir.

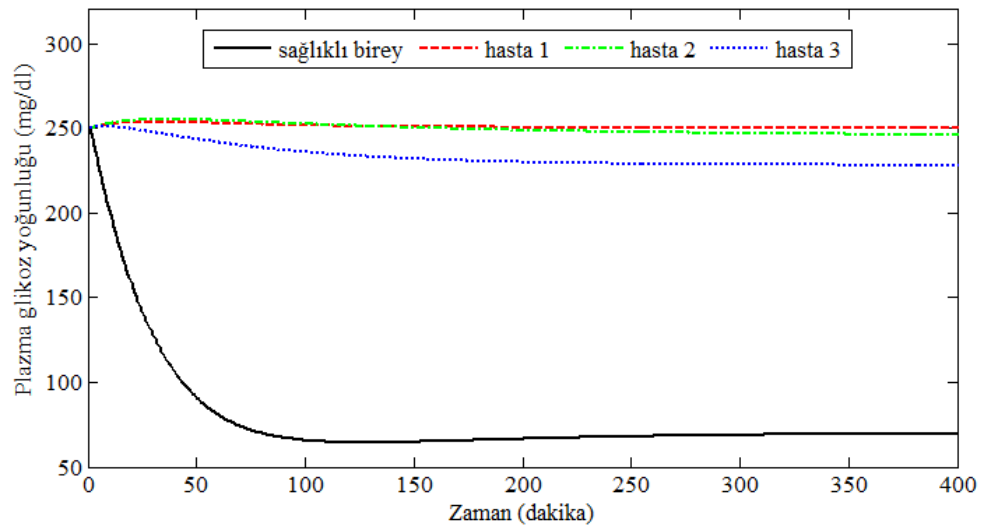


Şekil 4.3. Bozucu etki olarak tek öğün yemek alınımını temsil eden glikoz infüzyonu

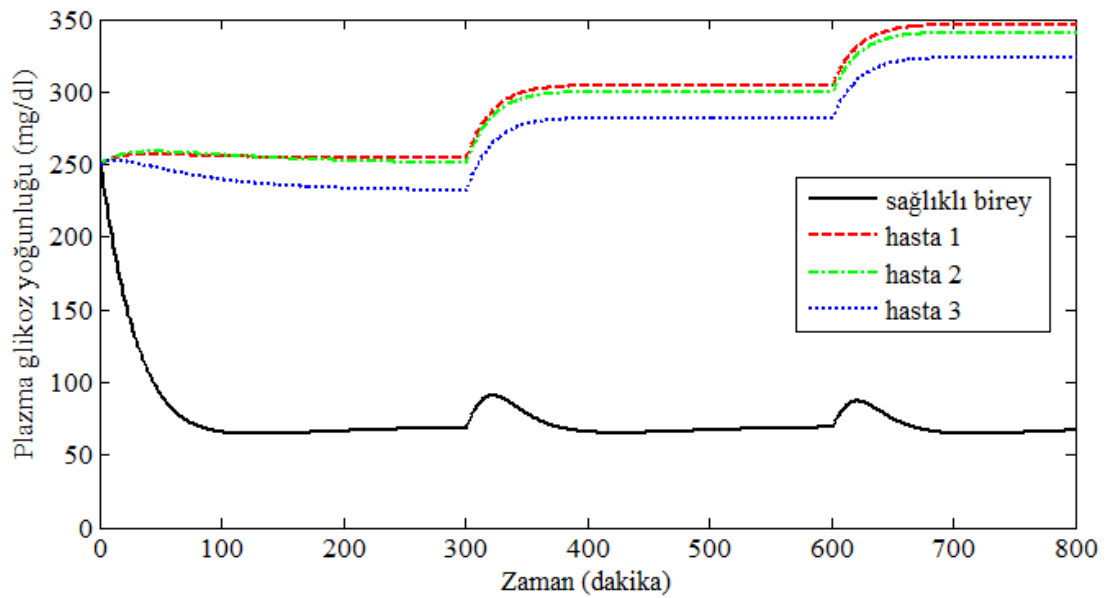


Şekil 4.4. Bozucu etki olarak üç öğün yemek alınımını temsil eden glikoz infüzyonu

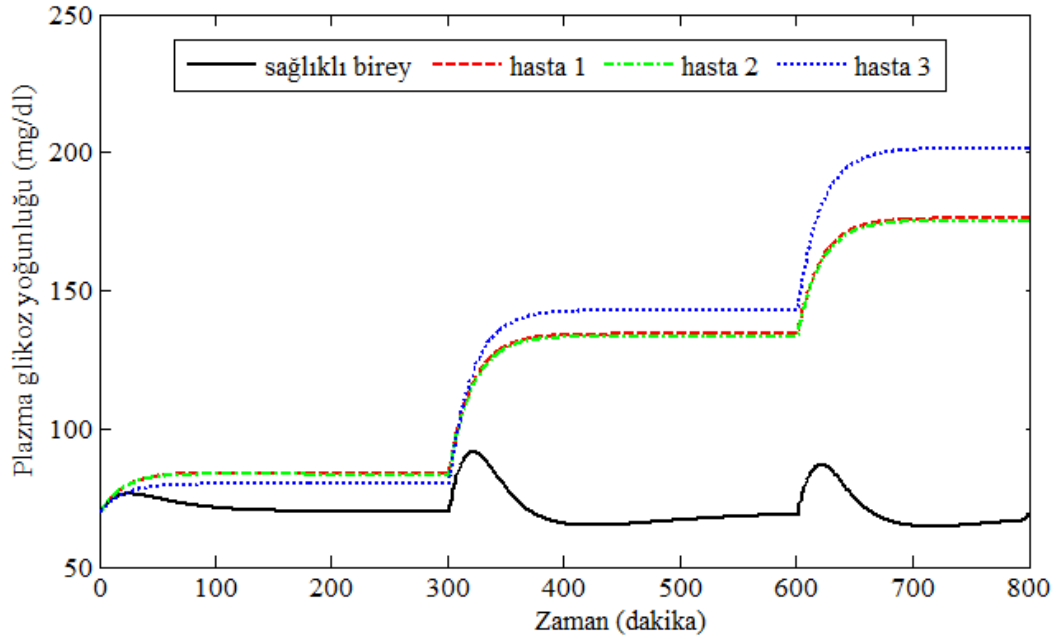
Sağlıklı bireye ve hastalara ait tek öğün ve üç öğün yemek alınımında başlangıç glikoz yoğunluğu değerleri 250 mg/dl kabul edilerek bazal glikoz yoğunluğu 70 mg/dl' ye göre glikoz profillerini sunan grafikler sırasıyla Şekil 4.5 ve Şekil 4.6' da verilmiştir. Ayrıca glikoz yoğunluklarının başlangıçta bazal seviyede (70 mg/dl) olduğu varsayılarak 3 öğün yemek alınımında plazma glikoz yoğunluklarının değişimleri Şekil 4.7' de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Sağlıklı birey ve 3 adet T1D hastasının tek öğün yemek alınımındaki glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)



Şekil 4.6. Sağlıklı birey ve 3 adet T1D hastasının üç öğün yemek alınımındaki glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)



Şekil 4.7. Sağlıklı birey ve 3 adet T1D hastasının üç öğün yemek alınımındaki glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)

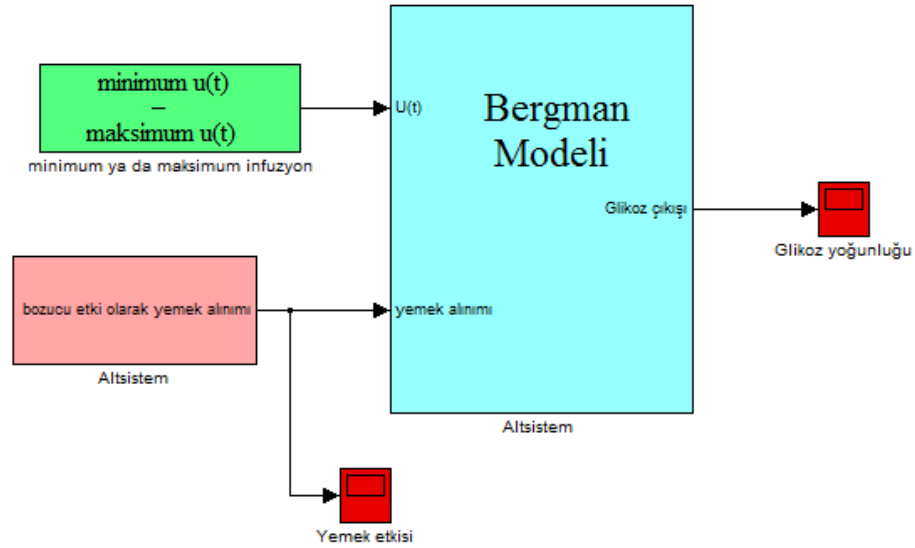
Şekil 4.2' de yemek alınımı olmaksızın hasta bireylerin plazma glikoz yoğunluklarının bazal seviyeye ulaşmadığı görülmektedir. Ayrıca üç öğün yemek alınımı durumlarında tip 1 diyabet hastalarında plazma glikoz yoğunluğu artış olduğu ve tehlikeli seviyelere eriştiği Şekil 4.6 ve Şekil 4.7' de açıkça görülmektedir. Her üç hasta için de harici insülin infüzyonu ile plazma glikoz yoğunluğunun düzenlenmesi gerekmektedir.

4.1.2. Açık Döngü Kontrol Çalışmalarına Ait Sonuçlar

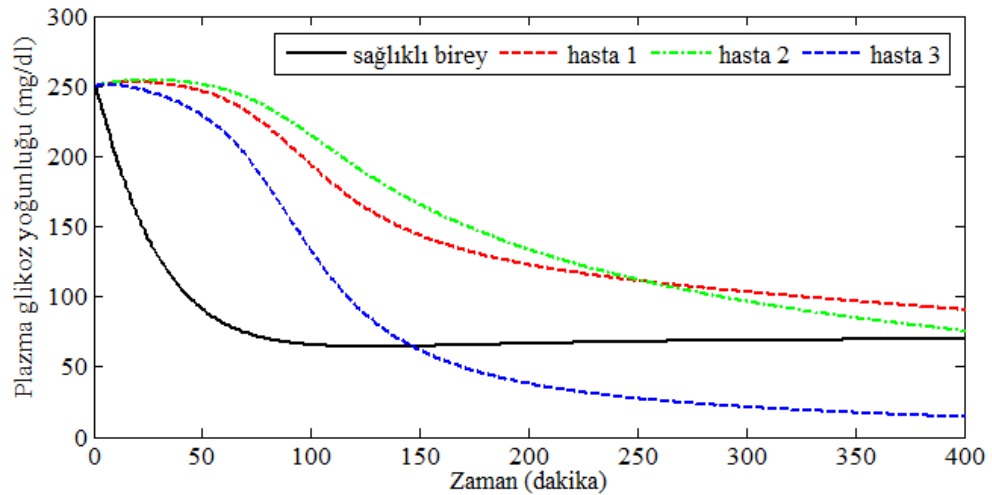
Bölüm 3.1' de verilen açık döngü kontrol yöntemi Simulink yardımıyla Bergman Modeli ile sunulan 3 adet hastaya uygulanmıştır. Kontrol çalışmasında minimum ve maksimum insülin salınımı eğrileri kullanılmıştır. Hem tek öğün hem de üç öğün yemek alınımı durumları için sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 4.8' de gerçekleştirilmiş olan Simulink diyagramı görülmektedir.

Denklem (3.1) ile verilen yaklaşık insülin salınımı eğrisi ile tek öğün yemek alınımı için $t=0$ ' da 120 dakikalık, üç öğün yemek alınımında ise 0., 300. ve 600. dakikalarda 120'şer dakikalık maksimum ya da minimum insülin salınımları 3 adet hastaya uygulanmıştır. Tek öğün yemek alınımı durumunda minimum insülin infüzyonu ile kontrolde başlangıç glikoz yoğunluğu 250 mg/dl kabul edilerek oluşturulan glikoz

profilleri Şekil 4.9’da, maksimum insülin infüzyonu ile kontrolde glikoz profilleri Şekil 4.10’ da gösterilmiştir. Benzer şekilde üç öğün yemek alınımı durumunda minimum ve maksimum insülin infüzyonu ile kontrol çalışmaları sonucu elde edilen glikoz profilleri Şekil 4.11 (minimum için) ve Şekil 4.12’ de (maksimum için) sırasıyla verilmiştir.

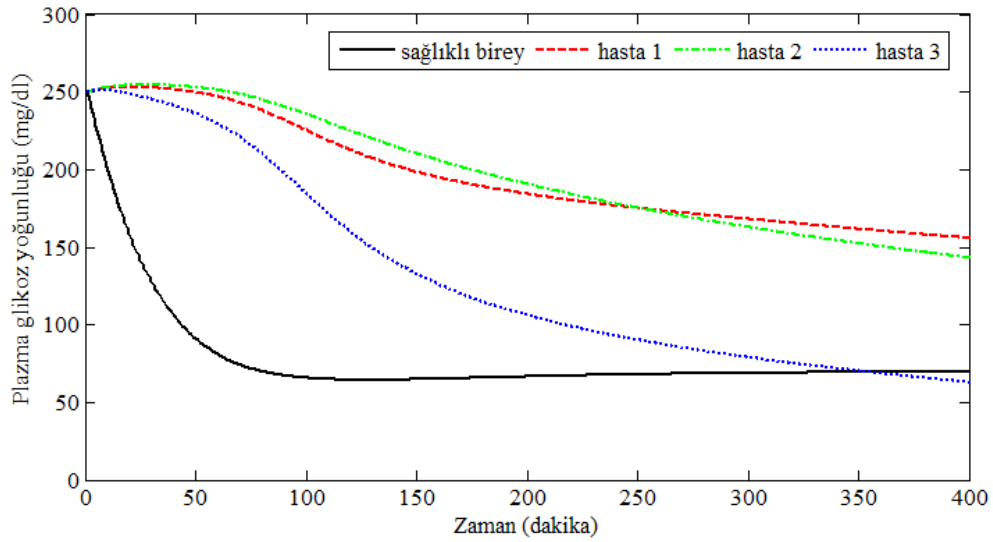


Şekil 4.8. Açık döngü kontrol çalışmasına ait Simulink diyagramı



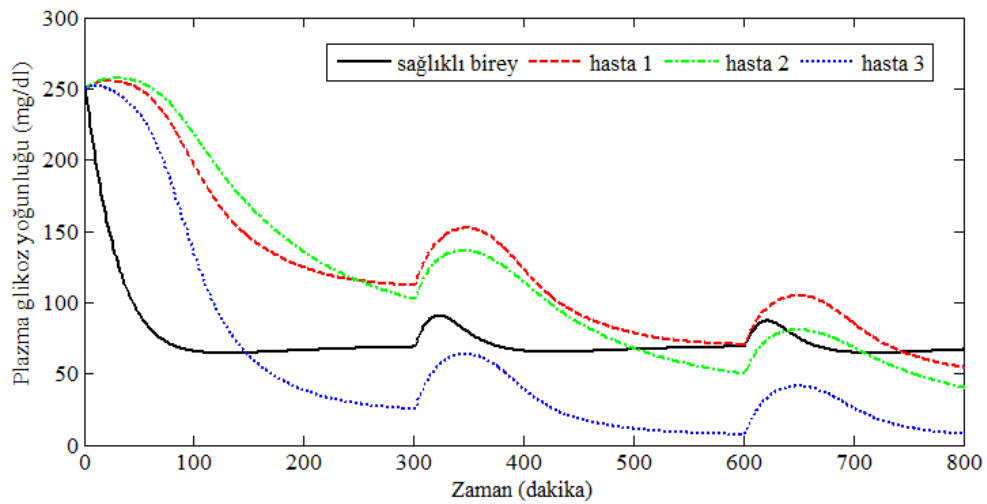
Şekil 4.9. Tek öğün yemek alınımı için maksimum insülin infüzyonu ile açık döngü kontrolde glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)

Şekil 4.9’ da sağlıklı bireyin glikoz yoğunluğu bazal seviyeye ilk 1 saat içerisinde ulaştığı, 1 ve 2 nolu hastalar için bu sürenin oldukça uzun olduğu ve 3 nolu hasta için maksimum infüzyon ile tedavinin hipoglisemiye sebep olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 4.10. Tek öğün yemek alınımı için minimum insülin infüzyonu ile açık döngü kontrolde glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)

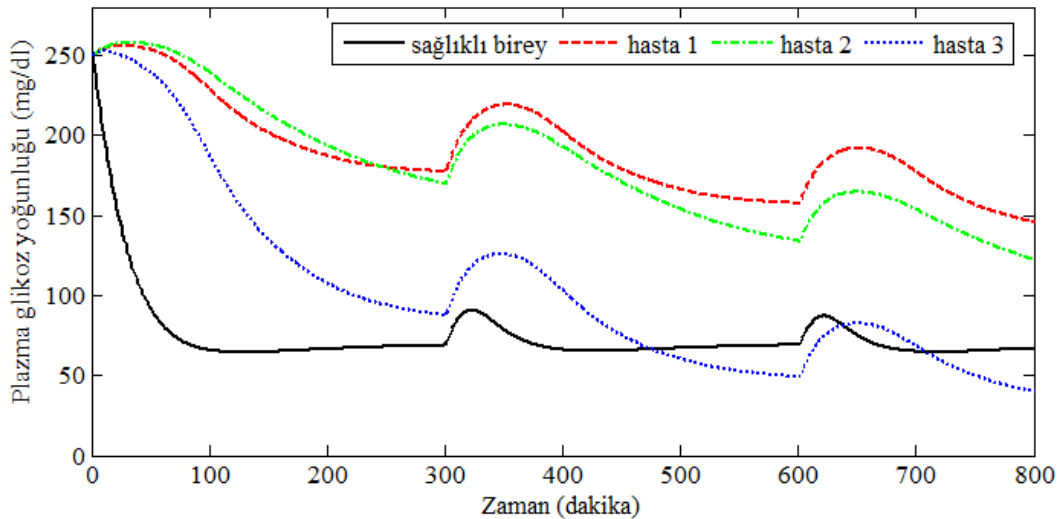
Minimum insülin infüzyonu ile gerçekleştirilen kontrol çalışmasında 1 ve 2 nolu hastalara ait glikoz yoğunluklarının normal seviyelere erişemediği 3 nolu hastanın glikoz yoğunluğunun ise oldukça uzun bir süre sonra (yaklaşık 350 dakika) normal değerlere ulaştığı görülmektedir.



Şekil 4.11. Üç öğün yemek alınımı için maksimum insülin infüzyonu ile açık döngü kontrolde glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)

3 öğün yemek alınımı durumunda maksimum insülin infüzyonu ile kontrol çalışmasının özellikle 3 nolu hasta için ileri derecede hipoglisemiye sebep olduğu, diğer iki hasta

içinse normal glikoz yoğunluğu değerlerine ulaşılmasının oldukça geciktiği ve bu noktadan sonra da hipoglisemi riski geliştiği görülmektedir.



Şekil 4.12. Üç öğün yemek alınımı için minimum insülin infüzyonu ile açık döngü kontrolde glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)

Şekil 4.12' de görüldüğü gibi 1 ve 2 nolu hastalara ait glikoz yoğunlukları normal seviyelere düşmemektedir. 3 nolu hastanın glikoz yoğunluğunun ise oldukça uzun bir süre sonra (yaklaşık 450 dakika) normal değerlere ulaştığı ve glikoz yoğunluğunun hipoglisemi riski oluşturacak şekilde düşmeye devam ettiği görülmektedir.

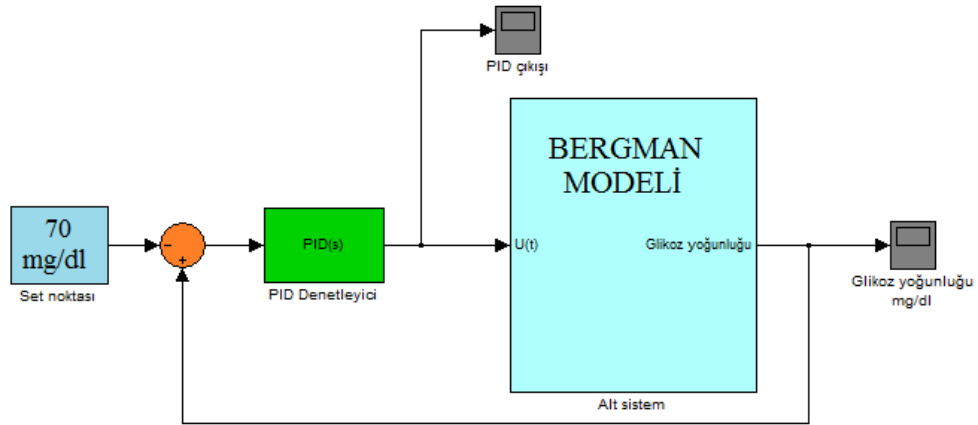
Açık döngü kontrol yönteminin uygulanması ile elde edilen sonuçlar, Bölüm 3.1' de verilen sebeplerden dolayı glikoz yoğunluğunun normal değerlerde tutulamadığını göstermektedir. Gerekli insülin miktarının hastadan hastaya değiştiği, hipoglisemi riskinin bu kontrol yöntemiyle engellenemediği, sağlıklı bireye ait glikoz yoğunluğu profilini taklit edecek bir kontrol yöntemi olmadığı görülmektedir.

4.1.3. Kapalı Döngü Kontrol Çalışmalarına Ait Sonuçlar

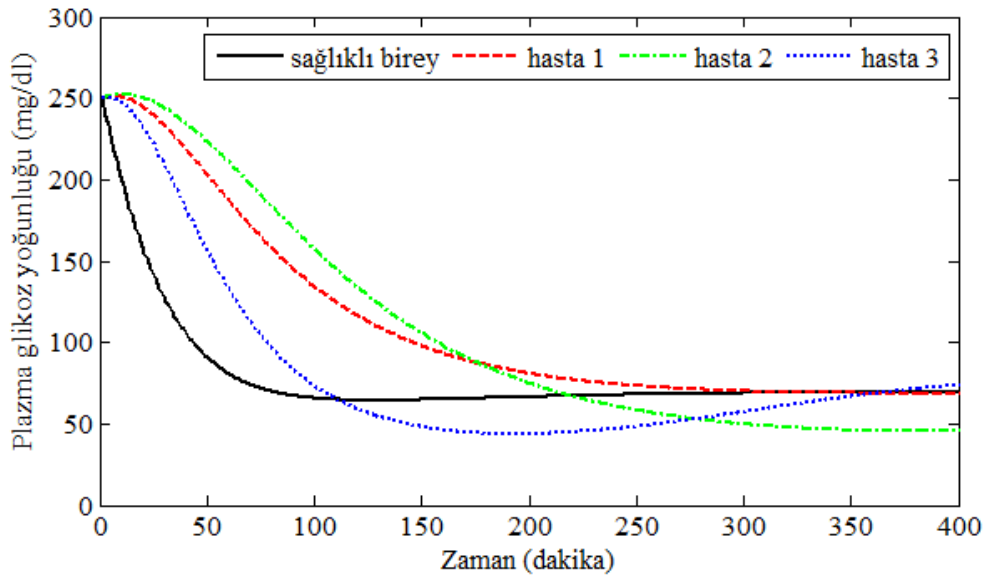
Bölüm 3.3' te anlatılan kapalı döngü kontrol yöntemleri MATLAB/Simulink ile gerçekleştirilmiş ve sonuçlar bu kısımda yer almıştır. PID denetleyici, bulanık mantık denetleyici veya bulanık-PID denetleyici oluşturulan geribeslemeli kapalı döngü kontrol sistemlerinin Simulink yardımıyla gerçekleştirilmesine ve elde edilen sonuçlara sırasıyla yer verilmiştir.

4.1.3.1. PID Denetleyiciye Ait Sonuçlar

MATLAB/Simulink ile tasarlanan PID denetleyicili kapalı döngü sistemin blok diyagramı Şekil 4.13' te yer almaktadır. PID parametreleri [58] nolu referanstan alınmıştır. Tek öğün yemek alınımında $G_0=250$ mg/dl alınarak elde edilen PID kontrol sonuçları glikoz yoğunluğunu verecek şekilde Şekil 4.14' te görülmektedir. $G_0=70$ mg/dl bazal glikoz yoğunluğu kabulüyle yapılan kontrol çalışmasına ait glikoz yoğunluğu profillerini veren sonuçlar ise Şekil 4.15' te görülmektedir.

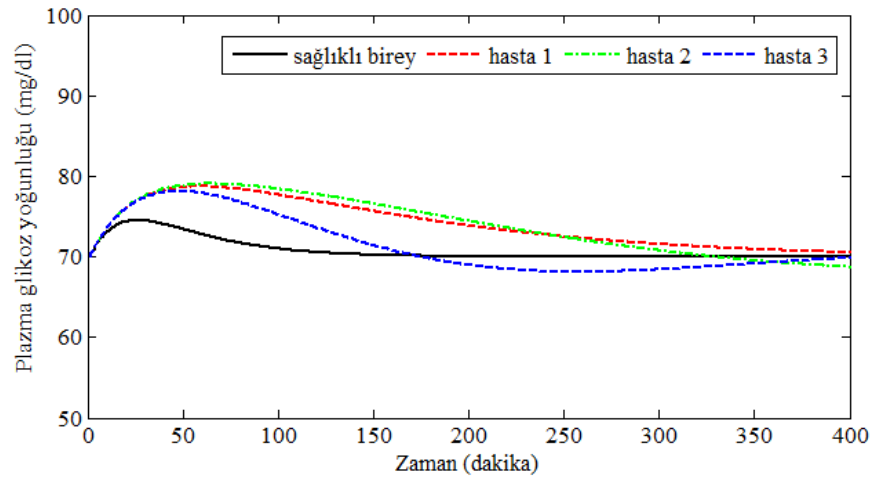


Şekil 4.13. PID denetleyicili geribeslemeli kontrol sistemi Simulink diyagramı

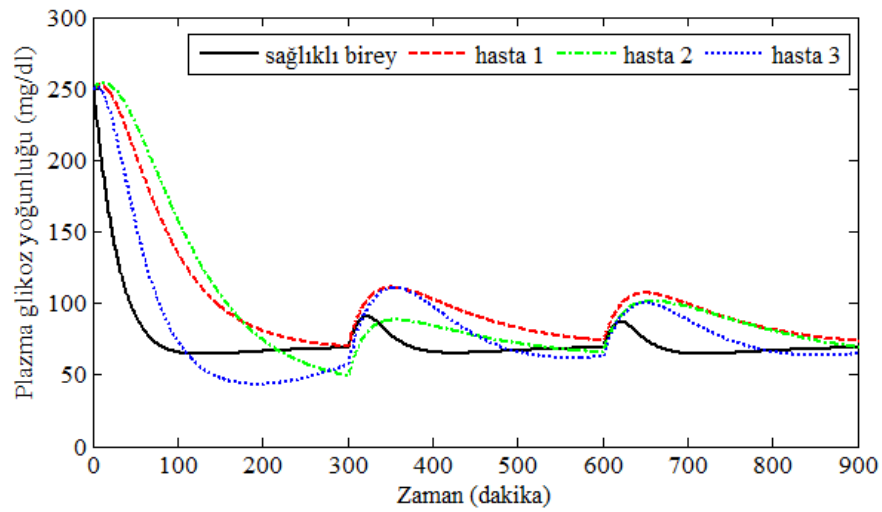


Şekil 4.14. Tek öğün yemek alınımında PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)

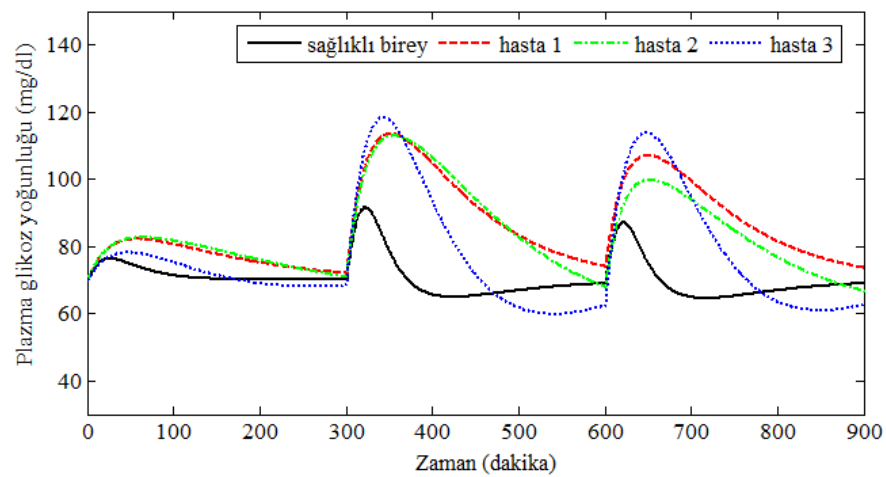
Benzer şekilde 3 öğün yemek alınımında PID denetleyici ile kontrol çalışması sonuçları $G_0=250$ mg/dl ve $G_0=70$ mg/dl için Şekil 4.16 ve Şekil 4.17' de verilmiştir.



Şekil 4.15. Tek öğün yemek alınımında PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)



Şekil 4.16. Üç öğün yemek alınımında PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)

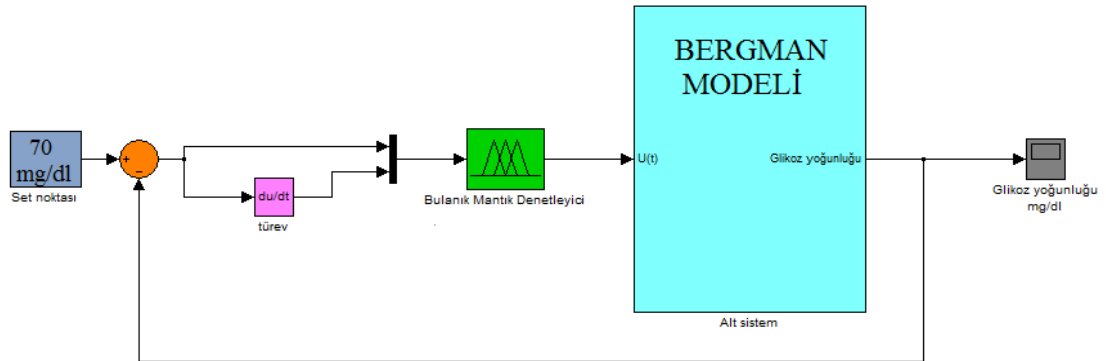


Şekil 4.17. Üç öğün yemek alınımında PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)

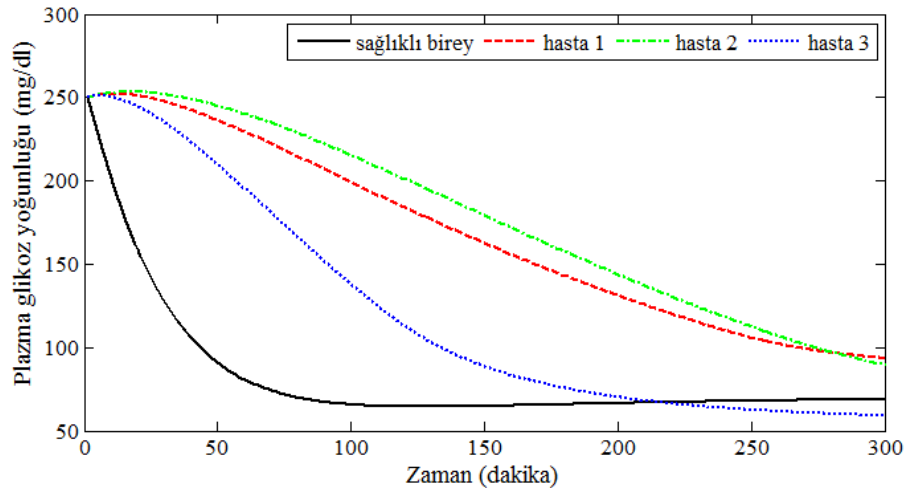
Kapalı döngü kontrol yöntemi kapsamında uygulanan PID denetleyicisi açık döngü kontrol uygulamalarına göre glikoz yoğunluğunun normal değerlerde tutulması açısından daha olumlu sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte 2 ve 3 nolu hastaların plazma glikoz yoğunluğunun 60 mg/dl' nin altına düştüğü ve hipoglisemi riski geliştiği Şekil 4.14 ve Şekil 4.16' da görülmektedir.

4.1.3.2. Bulanık Mantık Denetleyiciye Ait Sonuçlar

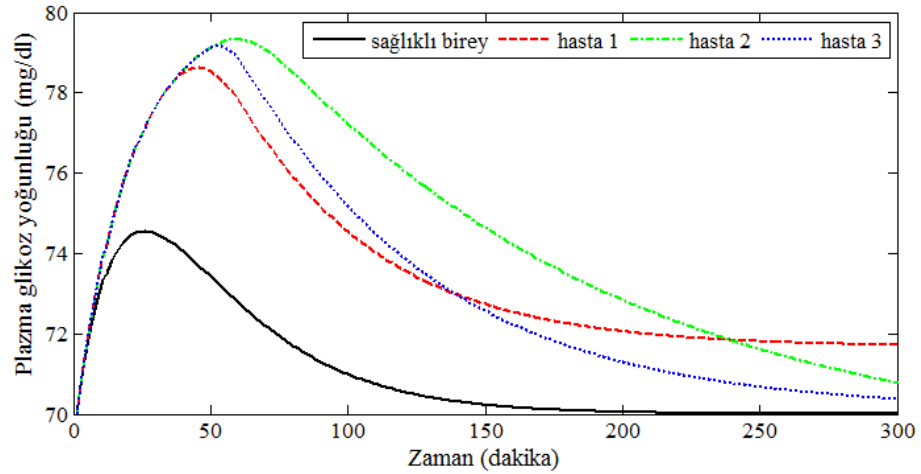
Bölüm 3.3.2' de anlatılan ve tez çalışması kapsamında uygulanışı ile ilgili bilgilere yer verilen FLC kapalı döngü sisteminin Simulink ile gerçekleştirilen blok diyagramı Şekil 4.18' de görülmektedir. Bazal glikoz yoğunluğuna göre $G_0=250$ mg/dl ve $G_0=70$ mg/dl alınarak tek öğün yemek alınımında elde edilen kontrol sonuçları glikoz yoğunluğu profillerini verecek şekilde sırasıyla Şekil 4.19 ve Şekil 4.20' de görülmektedir.



Şekil 4.18. FLC ile gerçekleştirilmiş geribeslemeli kontrol sistemi Simulink diyagramı

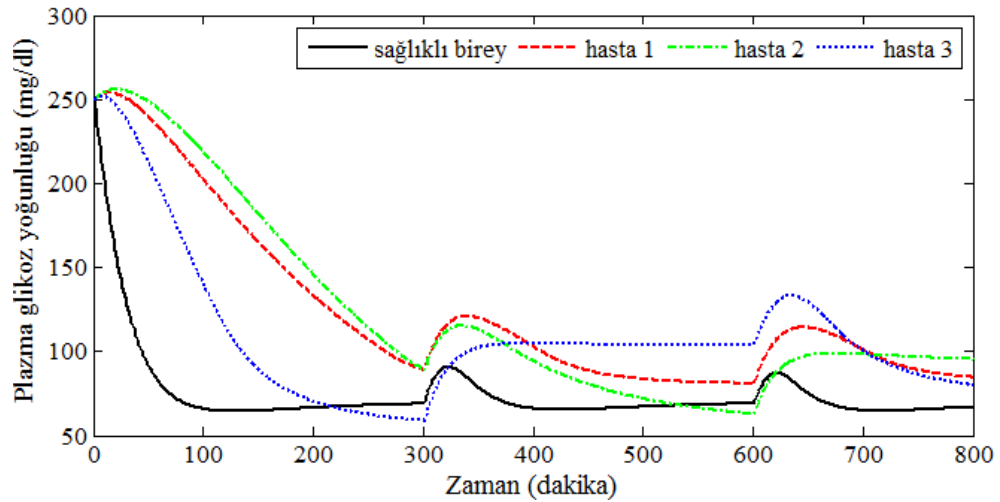


Şekil 4.19. Tek öğün yemek alınımında FLC kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)



Şekil 4.20. Tek öğün yemek alınımında FLC kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)

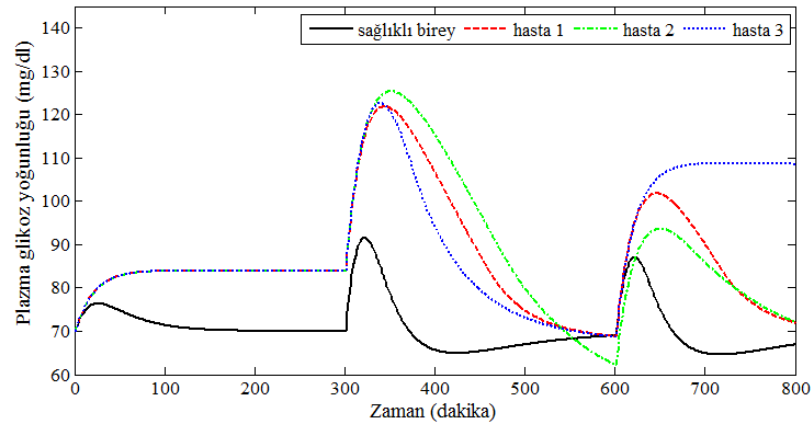
Benzer şekilde $G_0=250$ mg/dl ve $G_0=70$ mg/dl alınarak üç öğün yemek alınımında elde edilen kontrol sonuçları glikoz yoğunluğu profillerini verecek şekilde sırasıyla Şekil 4.21 ve Şekil 4.22' de görülmektedir.



Şekil 4.21. Üç öğün yemek alınımında FLC kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)

Bulanık mantık denetleyici ile gerçekleştirilen kontrol çalışmalarında plazma glikoz yoğunluğunu normal sınırlara yaklaşma eğiliminin daha düzenli olduğu, özellikle yemek alımı öncesi glikoz yoğunluğunun bazal seviyede ya da bazal seviyeye yakın olduğu durumlarda – Şekil 4.20 ve Şekil 4.22 – yemek alınımına karşı hızlı cevap verdiği görülmektedir. Bununla birlikte kontrol çalışmasında sadece 3 nolu hastaya ait değerlerin 60 mg/dl' ye yaklaştığı fakat bu seviyenin altına inmemesinden dolayı

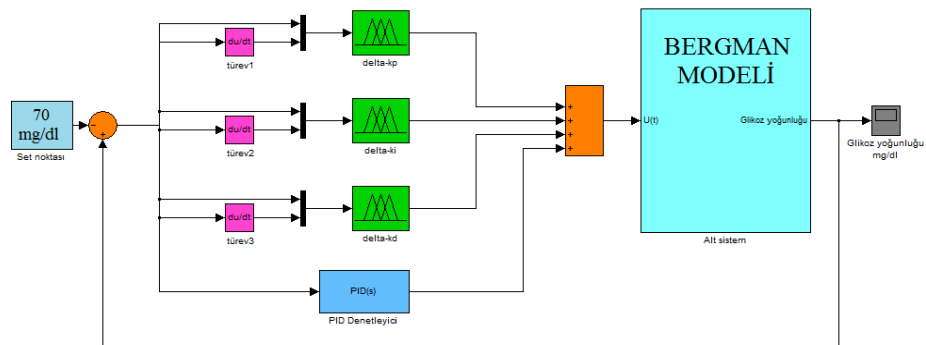
hipoglisemi riski gelişmediği söylenebilir. 3 nolu hasta içerdiği parametreler gereği hem harici glikoz infüzyonuna hem de harici insülin infüzyonuna hızlı ve diğer hastalara göre daha çok tepki vermektedir. Kontrol çalışmalarında glikoz yoğunluğunun normal sınırlara yaklaştığı durumlarda otomatik olarak insülin infüzyonunun kesilmesi ve hipoglisemi riskinin yok edilmesi amaçlanmış ve bu durum plazma glikoz yoğunluğunun dengelenmesi açısından olumlu sonuçlar vermiştir.



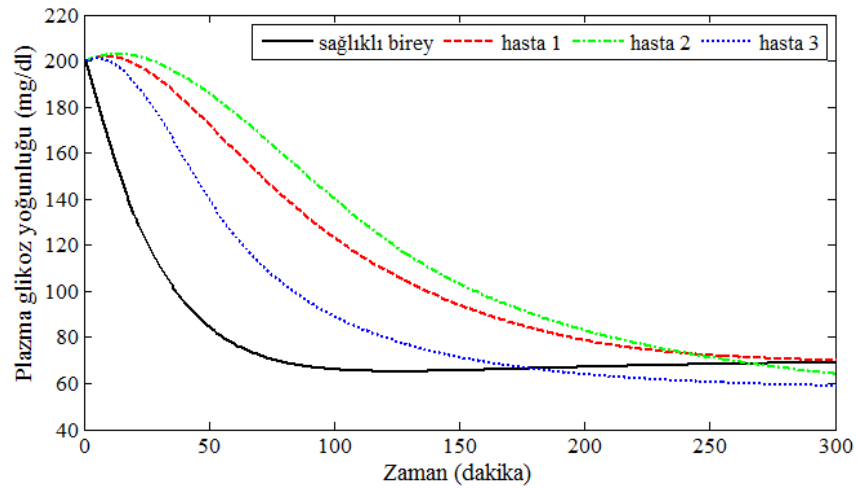
Şekil 4.22. Üç öğün yemek alınımında FLC kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)

4.1.3.3. Bulanık-PID Denetleyiciye Ait Sonuçlar

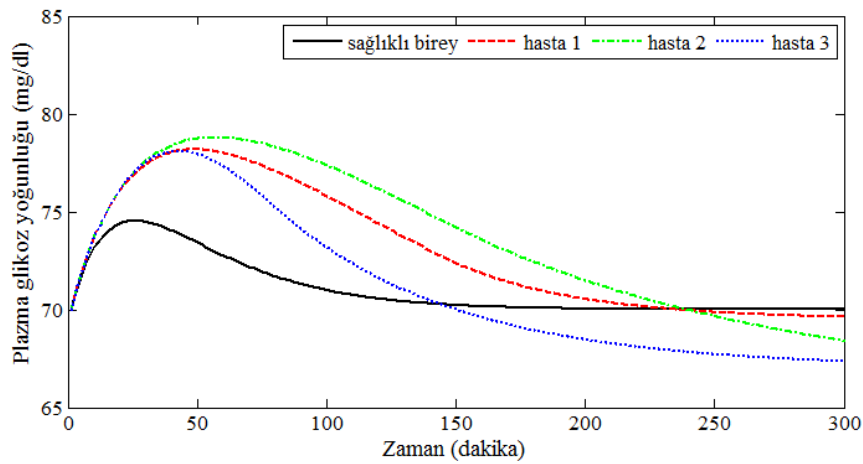
Şekil 4.23' te Bulanık-PID denetleyicili geribeslemeli kapalı döngü kontrol sisteminin Simulink diyagramı görülmektedir. Gerçekleştirilen kontrol çalışması sonucunda öncelikle bazal glikoz yoğunluğuna göre $G_0=200$ mg/dl ve $G_0=70$ mg/dl alınarak tek öğün yemek alınımı durumunda glikoz yoğunluğu profilleri elde edilerek sırasıyla Şekil 4.24 ve Şekil 4.25' te gösterilmiştir.



Şekil 4.23. Bulanık-PID denetleyicili geribeslemeli kontrol sistemi Simulink diyagramı



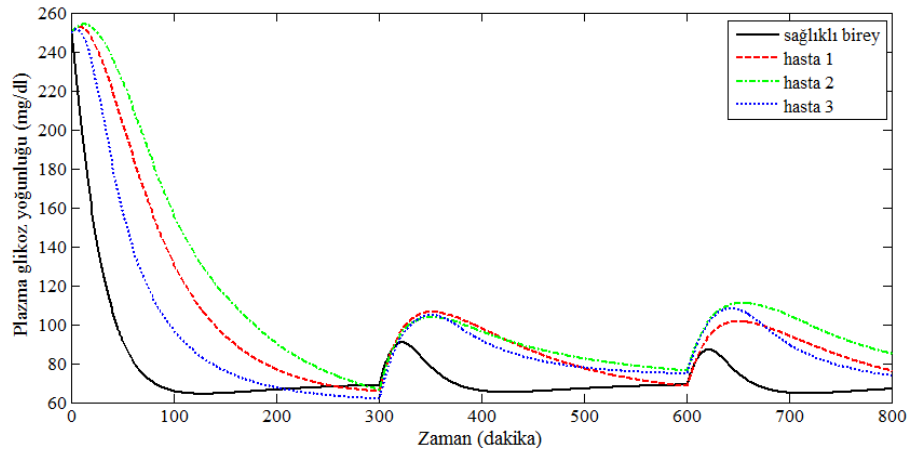
Şekil 4.24. Tek öğün yemek alınımında Bulanık-PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=200$ mg/dl)



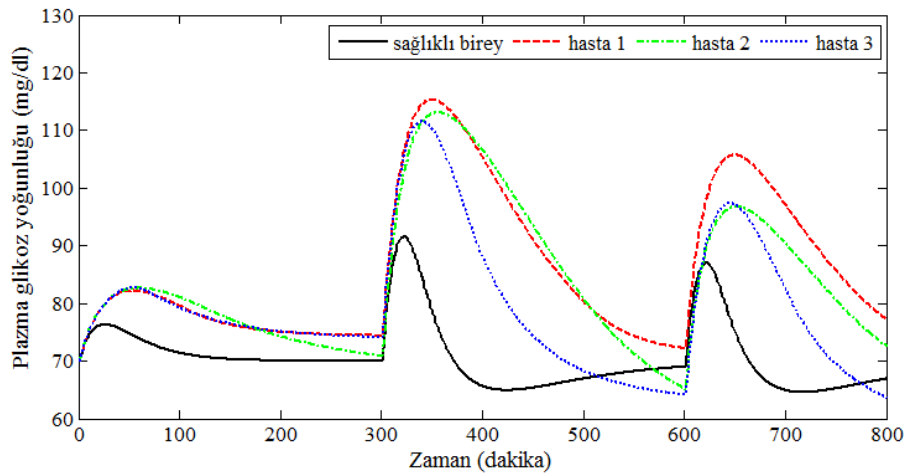
Şekil 4.25. Tek öğün yemek alınımında Bulanık-PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)

$G_0=250$ mg/dl ve $G_0=70$ mg/dl alınarak üç öğün yemek alınımında bazal glikoz yoğunluğuna göre elde edilen kontrol sonuçları ise glikoz yoğunluğu profillerini verecek şekilde Şekil 4.26 ve Şekil 4.27' de sırasıyla görülmektedir.

Bulanık-PID denetleyici ile gerçekleştirilen kontrol çalışmasında hipoglisemi riskini önlemek için plazma glikoz yoğunluğunun bazal seviyeye yaklaştığı anlarda insülin infüzyonu durdurulmuştur. Bulanık-PID denetleyicili kontrol sisteminde plazma glikoz yoğunluğunu normal sınırlara yaklaşturma eğilimi FLC ile gerçekleştirilen kontrol uygulamasındaki plazma glikoz yoğunluğu profillerine göre daha düzenli ve daha hızlı olmaktadır.



Şekil 4.26. Üç öğün yemek alınımında Bulanık-PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=250$ mg/dl)



Şekil 4.27. Üç öğün yemek alınımında Bulanık-PID kontrol glikoz profilleri ($G_0=70$ mg/dl)

Üç öğün yemek alınımı durumunda da hasta bireylerin glikoz seviyelerinin sağlıklı bireye ait profile benzediği, insülin infüzyonunun otomatik olarak kesilmesi sayesinde de hiçbir hastada hipoglisemi riski gelişmediği açıkça görülmektedir.

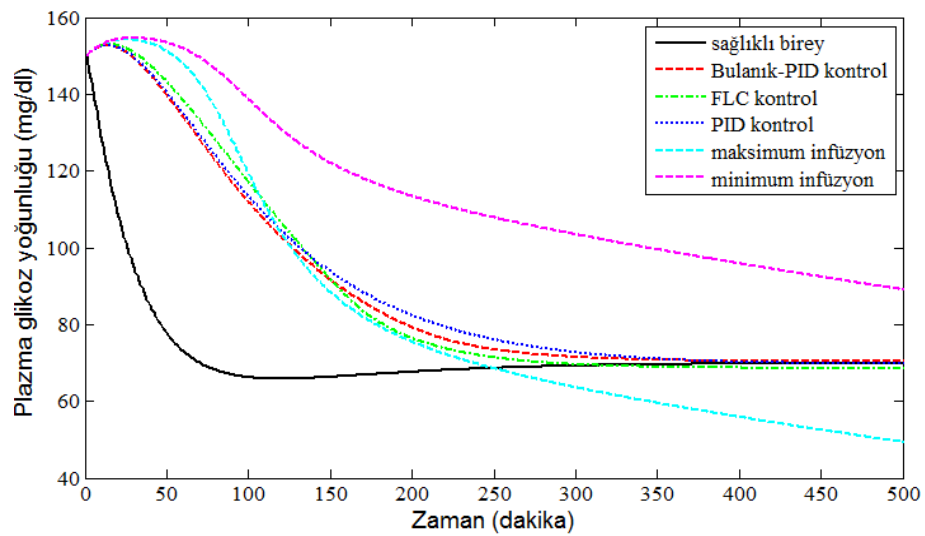
4.1.4. Modele Uygulanan Tüm Kontrol Tekniklerinin Karşılaştırılması

Bu kısımda, tez kapsamında Bergman modeline uygulanmış olan tüm kontrol tekniklerine ait sonuçlar her bir hasta için ayrı ayrı plazma glikoz yoğunluğu profillerini gösterecek şekilde verilmiştir. Ayrıca mukayese amacıyla sağlıklı bireye ait plazma glikoz yoğunlukları da birlikte verilmiştir. Hasta 1' e ait glikoz yoğunluklarını gösteren

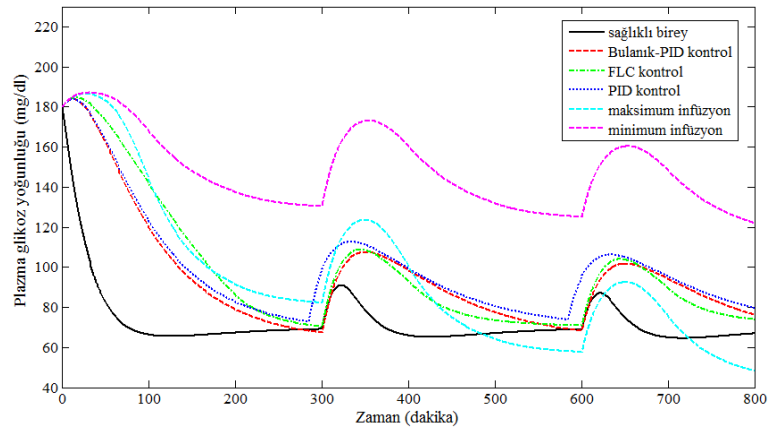
grafikler $G_0=150$ mg/dl için tek öğün ve $G_0=180$ mg/dl için üç öğün yemek alınımında sırasıyla Şekil 4.28 ve Şekil 4.29’ da verilmiştir. Benzer şekilde hasta 2’ ye ait glikoz yoğunluklarını gösteren grafikler, $G_0=150$ mg/dl için tek öğün ve $G_0=180$ mg/dl için üç öğün yemek alınımı durumlarını gösterecek şekilde sırasıyla Şekil 4.30 ve Şekil 4.31’ de verilmiştir. Hasta 3’ e ait glikoz yoğunluklarını gösteren grafikler ise $G_0=180$ mg/dl için tek öğün ve $G_0=130$ mg/dl için üç öğün yemek alınımı durumlarına göre sırasıyla Şekil 4.32 ve Şekil 4.33’ te verilmiştir.

Üç öğün yemek alınımı durumunda gerçekleştirilen benzetimler için benzetim sürelerinin belirli periyotlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri her üç hasta için ayrı ayrı Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’ te verilmiştir. Bu tablolarda ayrıca sağlıklı bireye ait ve söz konusu hastaya tedavi uygulanmamış durumda elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri de karşılaştırma amacıyla sunulmuştur. Ayrıca gerçekleştirilen benzetim çalışmaları sonucunda sağlıklı bireye ait plazma glikoz yoğunluğu değerleri ile kontrol uygulaması sonucu elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri için her bir hastaya ait verilerden ortalama mutlak yüzde hataları (OMYH) da Denklem (4.1)’ e göre hesaplanmış ve Tablo 4.4’ te verilmiştir.

$$OMYH = \frac{100\%}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\text{Sağlıklı bireye ait değer} - \text{Elde edilen değer}}{\text{Sağlıklı bireye ait değer}} \right| \quad (4.1)$$



Şekil 4.28. Tek öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 1’ e ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=150$ mg/dl)



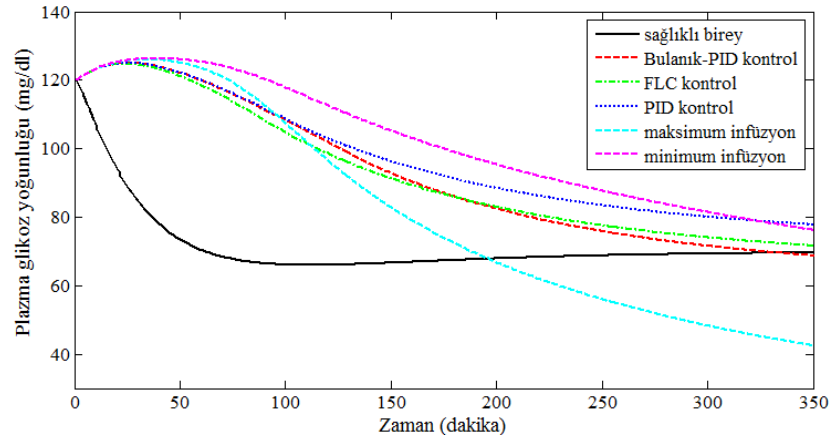
Şekil 4.29. Üç öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 1' e ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=180$ mg/dl)

Tablo 4.1. Sağlıklı birey ve Hasta 1' e ait benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri

Benzetim süresi (dk)	Plazma glikoz yoğunluğu (mg/dl)						Sağlıklı birey
	Tedavisiz	Açık döngü kontrol		Kapalı döngü kontrol			
		min. infüzyon	maks. infüzyon	PID kontrol	FLC kontrol	Bulanık-PID kontrol	
0	180	180	180	180	180	180	180
50	188,56	185,69	182,97	163,1	173,05	161,62	82,2
100	187,83	167,76	143,62	122,82	141,4	119,6	66,23
150	187,27	147,83	106,82	96,61	110,83	93,32	65,89
200	187,03	137,37	91,35	82,58	85,88	78,82	67,31
250	186,95	132,2	84,6	75,46	74,18	71,09	68,43
300	186,91	130,33	82,24	99,45	70,28	67,33	69,12
350	232,99	172,96	123,51	111,03	108,32	107,5	78,26
400	236,79	160,04	100,04	99,12	92,81	98,34	65,81
450	237,09	141,63	74,77	88,01	78,36	86,24	65,54
500	237,12	131,76	64	80,47	73,37	77,38	67,05
550	237,12	126,84	59,29	75,81	71,61	71,65	68,27
600	237,12	125,07	57,64	95,88	70,97	68,32	69,03
650	275,53	160,26	92,48	104,88	103,66	101,62	74,66
700	278,7	147,96	75,17	95,16	89,2	93,99	64,85
750	278,96	130,92	56,2	85,91	77,73	83,76	65,26
800	278,98	121,79	48,11	79,46	73,81	76,09	66,95

İnsülin tedavisi için Bergman modeline uygulanan kontrol tekniklerinden bulanık-PID denetleyici ile gerçekleştirilen kapalı döngü kontrol çalışmaları, hem glikoz yoğunluğunun yüksek olduğu noktalarda hem de bazal seviyeye göre yapılan karşılaştırmalarda glikoz yoğunluğunun normal sınırlarda tutulması açısından en etkili

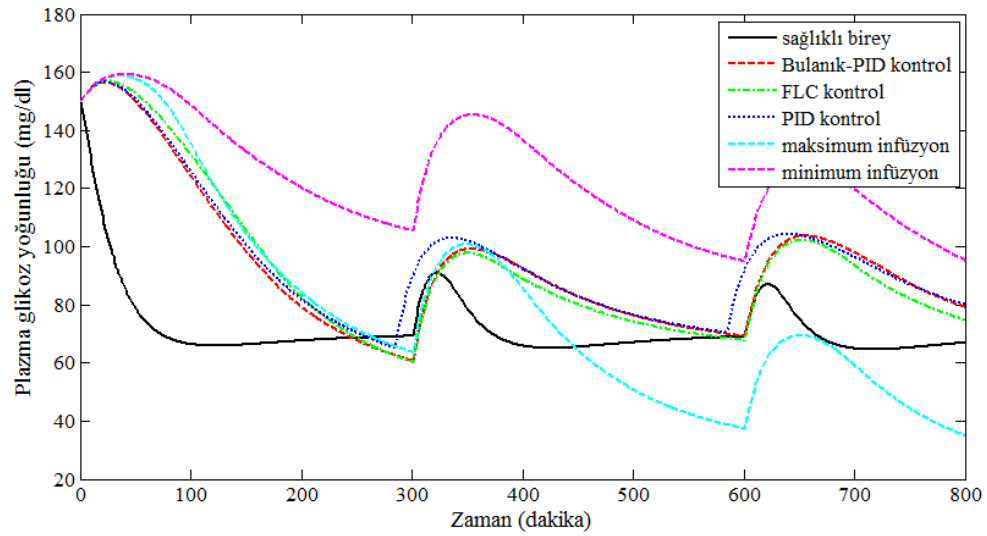
kontrol tekniği olduğu görülmektedir. FLC ve PID denetleyici ile gerçekleştirilen kontrol çalışmaları da açık döngü kontrol yöntemlerine göre daha düzenli ve etkili sonuçlar vermektedir.



Şekil 4.30. Tek ğn yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 2' ye ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=120$ mg/dl)

Tablo 4.2. Sağlıklı birey ve Hasta 2' ye ait benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri

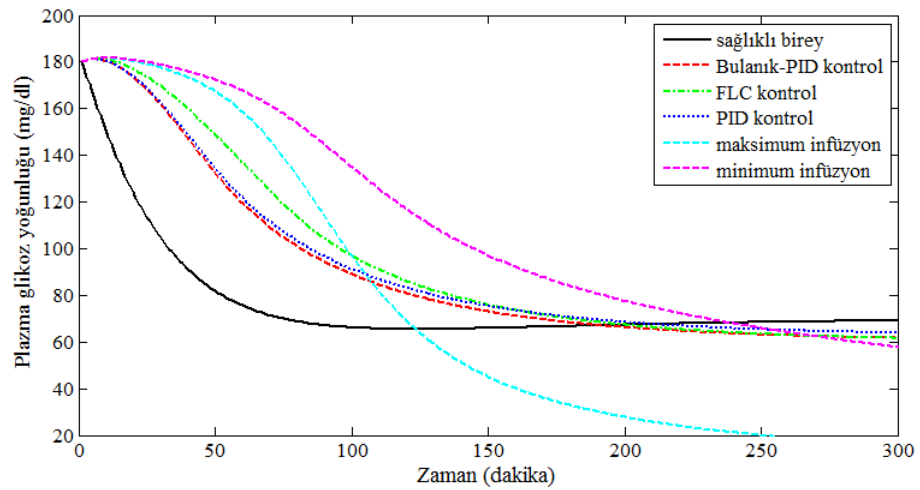
Benzetim süresi (dk)	Plazma glikoz yoğunluğu (mg/dl)						Sağlıklı birey
	Tedavisiz	Açık döngü kontrol		Kapalı döngü kontrol			
		min. infüzyon	maks. infüzyon	PID kontrol	FLC kontrol	Bulanık-PID kontrol	
0	150	150	150	150	150	150	150
50	160,25	158,87	157,58	150,31	152,5	149,75	78,28
100	159,28	148,38	134,85	125,46	131,23	123,74	66,34
150	157,96	132,46	104,06	100,26	105,36	98,04	66,33
200	156,99	120,09	83,96	81,56	82,29	79,01	67,63
250	156,32	111,21	71,27	70,19	68,44	67,63	68,62
300	155,85	105,39	63,55	90,54	60,18	60,67	69,23
350	201,55	145,23	100,75	101,78	97,76	99,18	78,26
400	205,05	136,47	85,25	92,15	88,77	92,44	65,79
450	205,15	120,89	64,04	82,63	79,91	82,71	65,52
500	205,03	108,91	50,62	76,4	74,09	76,21	67,04
550	204,93	100,39	42,34	72,33	70,27	71,97	68,26
600	204,86	94,83	37,37	92,52	67,72	69,15	69,02
650	243,22	127,46	69,4	103,78	102,23	103,56	74,67
700	246,34	119,42	58,91	96,18	93,29	97,79	64,85
750	246,57	105,67	44,13	86,73	81,88	87,09	65,26
800	246,58	95,11	34,8	79,92	74,63	79,01	66,95



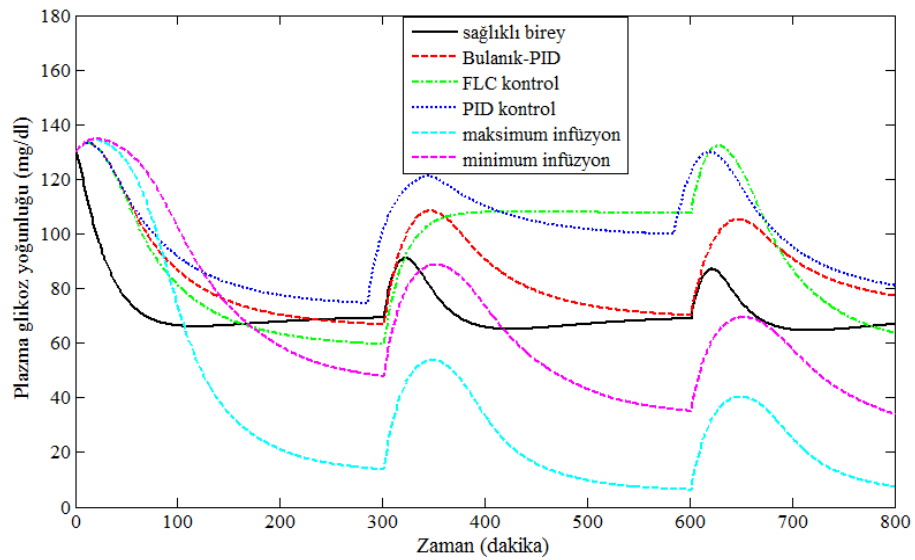
Şekil 4.31. Üç öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 2' ye ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=150$ mg/dl)

Tablo 4.3. Sağlıklı birey ve Hasta 3' e ait benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerleri

Benzetim süresi (dk)	Plazma glikoz yoğunluğu (mg/dl)						Sağlıklı birey
	Tedavisiz	Açık döngü kontrol		Kapalı döngü kontrol			
		min. infüzyon	maks. infüzyon	PID kontrol	FLC kontrol	Bulanık-PID kontrol	
0	130	130	130	130	130	130	130
50	134,29	129,99	126,03	113,73	111,77	113,15	75,60
100	130,75	101,78	72,33	91,42	80,95	86,34	66,34
150	128,62	73,35	33,91	81,78	68,62	75,21	66,57
200	127,55	58,68	20,92	77,39	63,24	70,25	67,81
250	127,03	51,17	15,76	75,31	60,75	67,93	68,73
300	126,77	47,83	13,71	102,05	59,56	66,82	69,29
350	172,71	88,6	53,71	120,56	104,59	108,09	78,26
400	176,42	73,21	33,01	110,06	107,89	90,41	65,77
450	176,69	53,43	15,65	104,36	107,94	78,94	65,51
500	176,7	42,95	9,67	101,62	107,84	73,74	67,04
550	176,69	37,54	7,29	100,30	107,79	71,31	68,26
600	176,68	35,12	6,34	122,66	107,76	70,14	69,02
650	215,09	69,43	40,31	116,77	123,05	105,05	74,67
700	218,26	57,54	24,98	95,03	86,65	90,69	64,85
750	218,52	42,01	11,86	85,44	70,48	81,52	65,26
800	218,54	33,77	7,33	81,04	63,59	77,26	66,95



Şekil 4.32. Tek öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 3' e ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=180$ mg/dl)



Şekil 4.33. Üç öğün yemek alınımında sağlıklı birey ve Hasta 3' e ait glikoz yoğunluğu profilleri ($G_0=130$ mg/dl)

Tablo 4.4. Üç hasta için kontrol sonucu elde edilen plazma glikoz yoğunluklarının OMYH değerleri

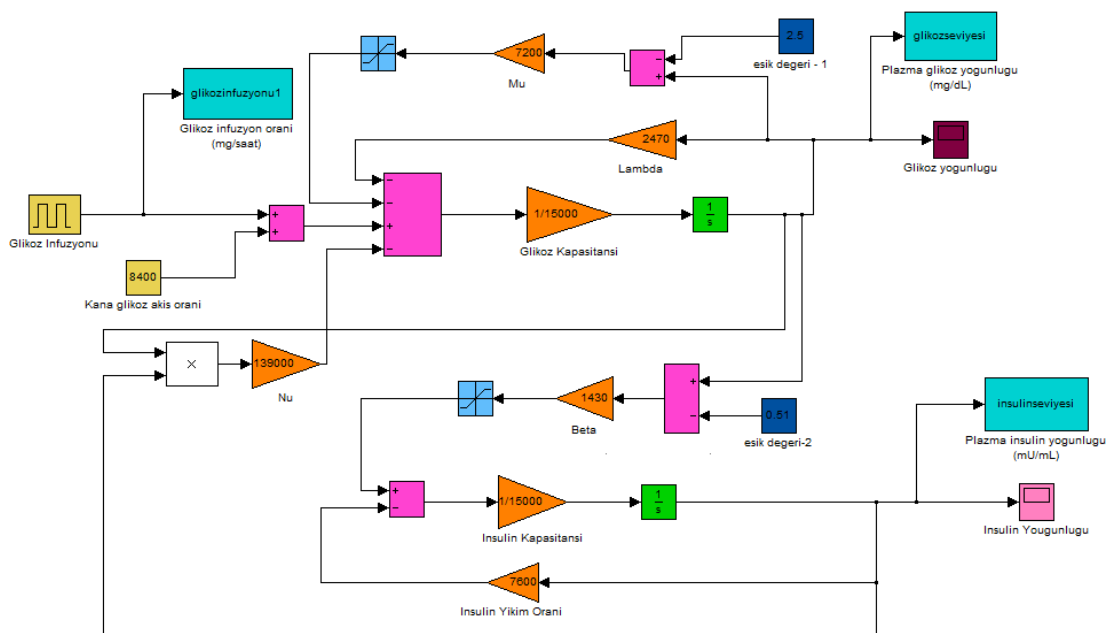
	Açık döngü kontrol		Kapalı döngü kontrol		
	min. infüzyon	maks. infüzyon	PID kontrol	FLC kontrol	Bulanık-PID kontrol
Hasta 1	106,92	37,69	37,53	34,73	31,51
Hasta 2	73,81	33,75	33,66	31,15	31,55
Hasta 3	28,17	62,86	40,33	34,03	20,67

4.2. Stolwijk-Hardy Modeline Ait Sonuçları

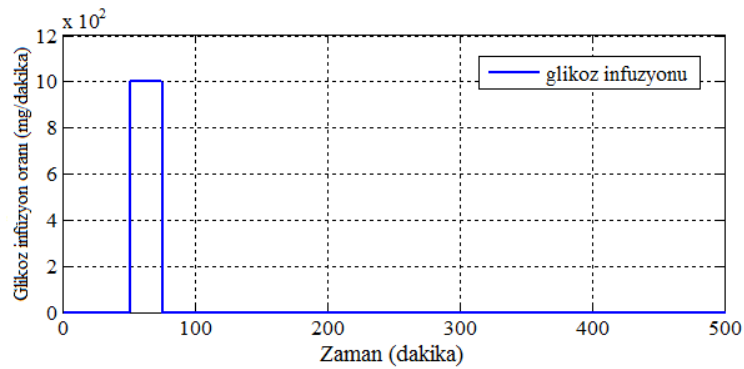
4.2.1. Stolwijk-Hardy Modelinin Açık Döngü Benzetimi

Tablo 2.2' de verilen parametre değerlerine göre glikoz-insülin modeli (pankreas modeli) harici insülin infüzyonu $U_I(t)$ olmaksızın Simulink ile tasarlanmış, yürütülmüş ve analizi yapılmıştır. Gerçekleştirilen Simulink modeli Şekil 4.34' te sunulmuştur. Tasarımda harici glikoz infüzyonu $U_G(t)$, basamak girişi olarak dikkate alınmış ve 25 dakikalık 25 gram glikoz infüzyonu olarak kullanılmıştır. Ayrıca daha önce bahsedildiği gibi glikoza karşı insülin cevabı duyarlılığının düşürülmesiyle tip 1 diyabet hastası için de modelleme ve benzetim çalışması yürütülmüş olup her iki duruma ait glikoz ve insülin yoğunlukları elde edilmiştir.

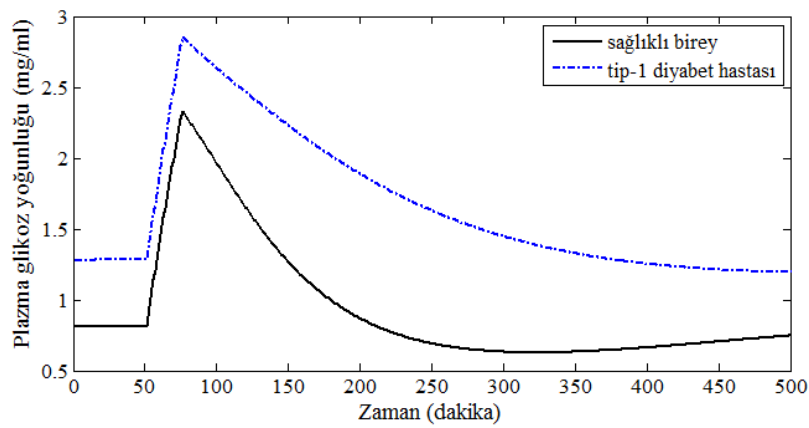
Simulink ile gerçekleştirilen modele ait sağlıklı birey ve tip 1 diyabet hastası için $U_G(t)$ giriş grafiği Şekil 4.35' te verilmiştir. Glikoz ve insülin yoğunluklarını içeren çıkış grafikleri sırasıyla Şekil 4.36 ve Şekil 4.37' de verilmiştir. Yiyecek alınımını temsil eden glikoz girişi sonrasında glikoz yoğunluğunda artış olduğu ve içsel insülin salınımını artırdığı açıkça görülmektedir. Belirli bir süre sonrasında glikoz ve insülin yoğunluğu miktarı sağlıklı birey ve tip 1 diyabet hastası için modelin belirlediği sürekli hal seviyesine erişmiştir.



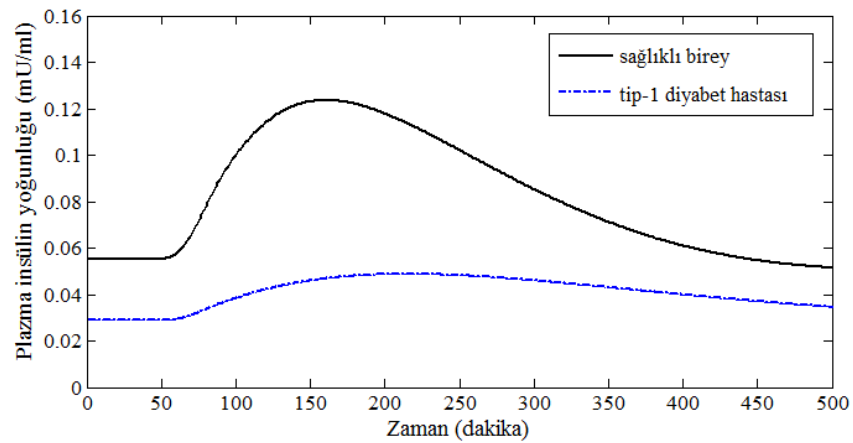
Şekil 4.34. Stolwijk-Hardy Modeline ait açık döngü Simulink diyagramı



Şekil 4.35. Glikoz infüzyonu $U_G(t)$ eğrisi



Şekil 4.36. Açık döngü benzetim sonucu glikoz yoğunlukları



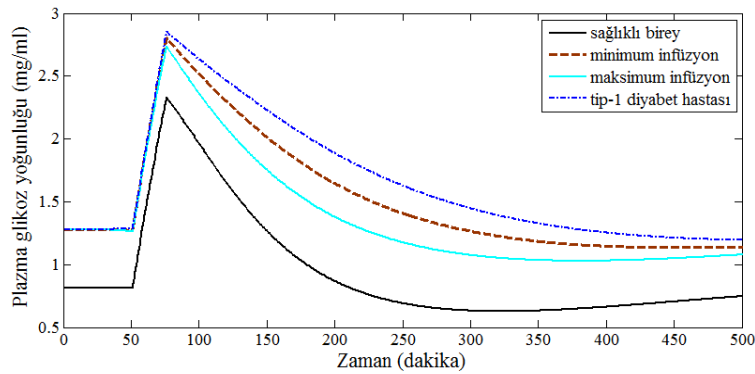
Şekil 4.37. Açık döngü benzetim sonucu insülin yoğunlukları

Şekil 4.36' da görüleceği üzere tip 1 diyabet hastalarında plazma glikoz yoğunluğunun sürekli hal seviyesi sağlıklı bireye ait plazma glikoz yoğunluğu sürekli hal seviyesinden daha yüksektir. Aynı zamanda tip 1 diyabet hastası için harici glikoz infüzyonu sonrası

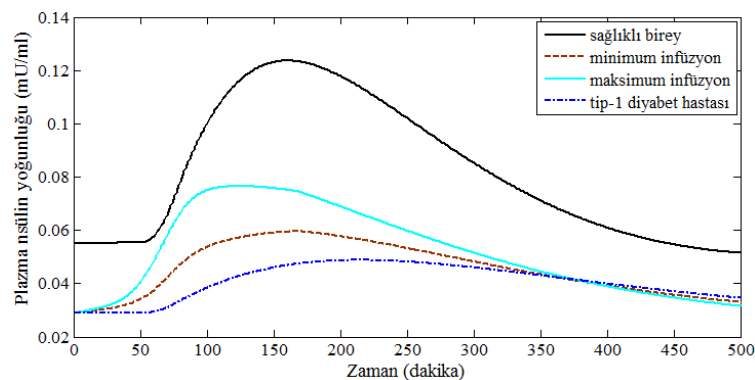
plazma glikoz yoğunluğunun normal seviyelere düşüşü sağlıklı bireye göre belirgin şekilde yavaş olmaktadır. Ayrıca plazma glikoz yoğunluğunu dengede tutabilmek amacıyla sağlıklı bireylerde insülin yoğunluğu daha çok artış göstermekte ve sürekli hal seviyesine erişmesi tip 1 diyabet hastalarına göre daha hızlı olmaktadır.

4.2.2. Açık Döngü Kontrol Çalışmalarına Ait Sonuçlar

Açık döngü kontrolde minimum ve maksimum insülin infüzyonu uygulanmasına ait glikoz ve insülin yoğunluklarını veren sonuçlar, sağlıklı birey ve kontrol uygulanmamış tip 1 diyabet hastasına ait sonuçlarla birlikte Şekil 4.38 ve Şekil 4.39’ da verilmiştir.



Şekil 4.38. Açık döngü kontrol glikoz yoğunluklarına ait sonuçlar



Şekil 4.39. Açık döngü kontrol insülin yoğunluklarına ait sonuçlar

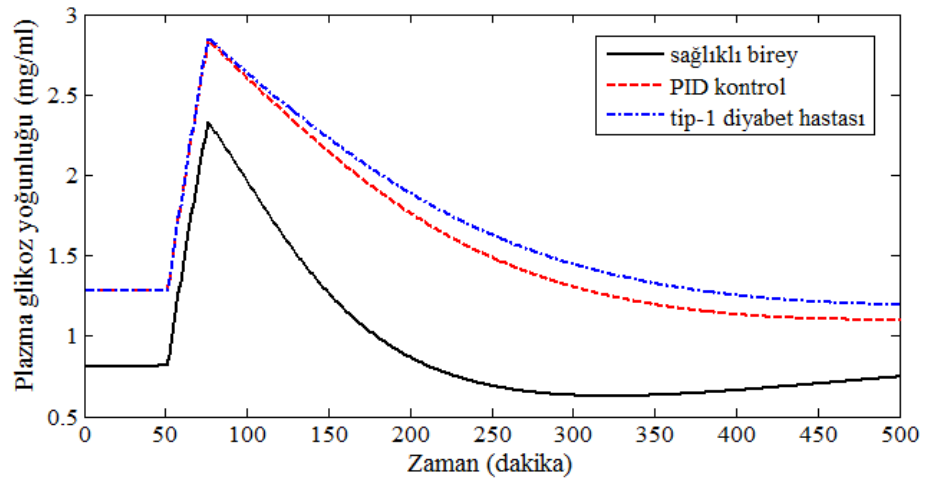
Açık döngü kontrol yöntemleri kapsamında uygulanan minimum ya da maksimum infüzyon sonrasında tip 1 diyabet hastasına ait plazma glikoz yoğunluğu infüzyon uygulanmamış (tedavisiz) duruma göre daha iyi sonuç vermesine karşın sağlıklı bireye ait glikoz yoğunluğuna yaklaşması açısından yeterli olamamaktadır.

4.2.3. Kapalı Döngü Kontrol Çalışmalarına Ait Sonuçlar

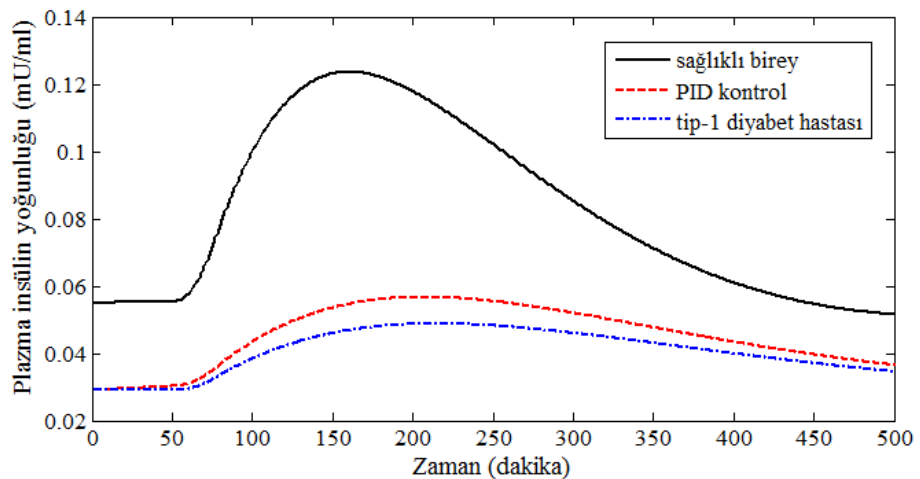
PID denetleyici, bulanık mantık denetleyici veya bulanık-PID denetleyici ile oluşturulan geribeslemeli kapalı döngü kontrol sistemlerinin Simulink yardımıyla gerçekleştirilmesine ve elde edilen sonuçlara sırasıyla yer verilmiştir.

4.2.3.1. PID Denetleyiciye Ait Sonuçlar

PID denetleyicisi ile gerçekleştirilmiş harici glikoz infüzyonu $U_G(t)$ ' ye karşın plazma glikoz ve insülin yoğunluğu profilleri sırasıyla Şekil 4.40 ve Şekil 4.41' de görülmektedir.



Şekil 4.40. PID kontrol glikoz yoğunluklarına ait sonuçlar

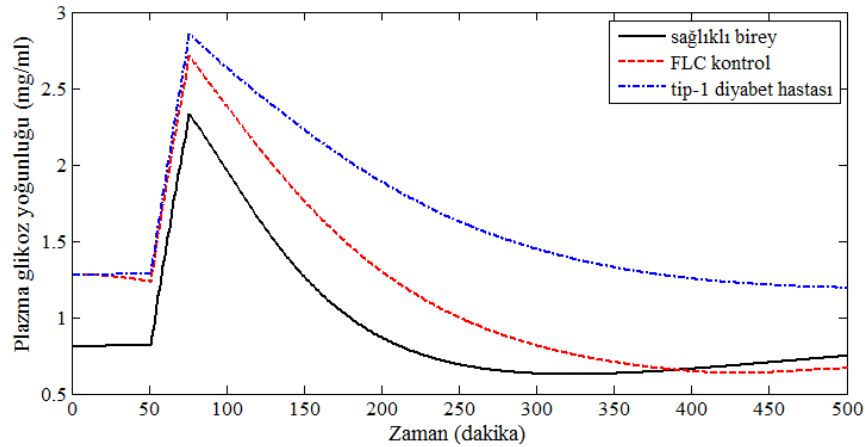


Şekil 4.41. PID kontrol insülin yoğunluklarına ait sonuçlar

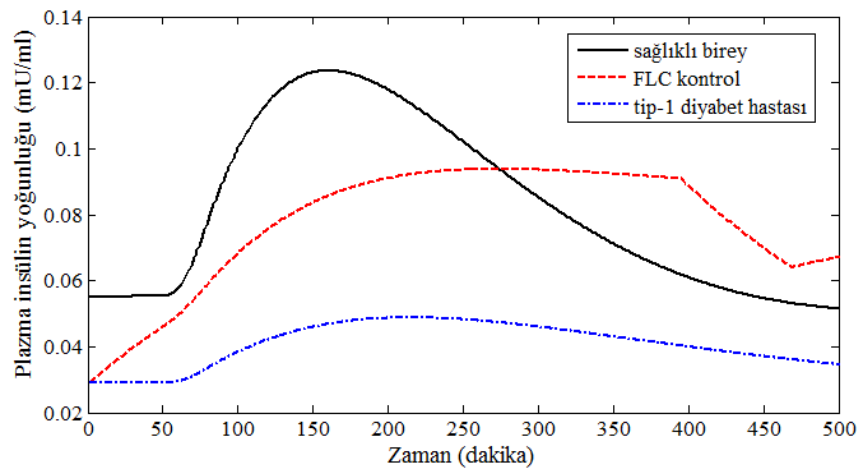
PID parametreleri [58] nolu referanstan alınarak gerçekleştirilen kontrol uygulaması sonucunda sağlıklı bireye ait plazma glikoz yoğunluğunun izlenmesi ve normal sınırlarda tutulması konusunda yeterli hızda ve miktarda tepki verecek kadar gürbüz olmadığı görülmektedir.

4.2.3.2. Bulanık Mantık Denetleyiciye Ait Sonuçlar

Bölüm 3' teki bilgiler ışığında gerçekleştirilen bulanık mantık denetleyici sonucunda elde edilen plazma glikoz ve insülin yoğunluğu profilleri sırasıyla Şekil 4.42 ve Şekil 4.43' te verilmiştir. FLC ile gerçekleştirilen kontrol ile kan şekerinin düzenlenmesinde klasik PID denetleyicisine ve açık döngü kontrol yöntemlerine nazaran daha etkili sonuçlar elde edilmiştir.



Şekil 4.42. FLC kontrol glikoz yoğunluklarına ait sonuçlar

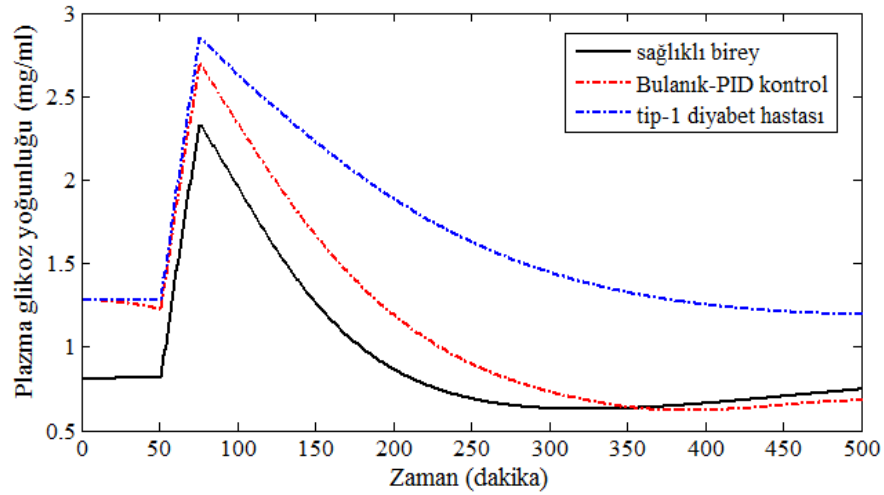


Şekil 4.43. FLC kontrol insülin yoğunluklarına ait sonuçlar

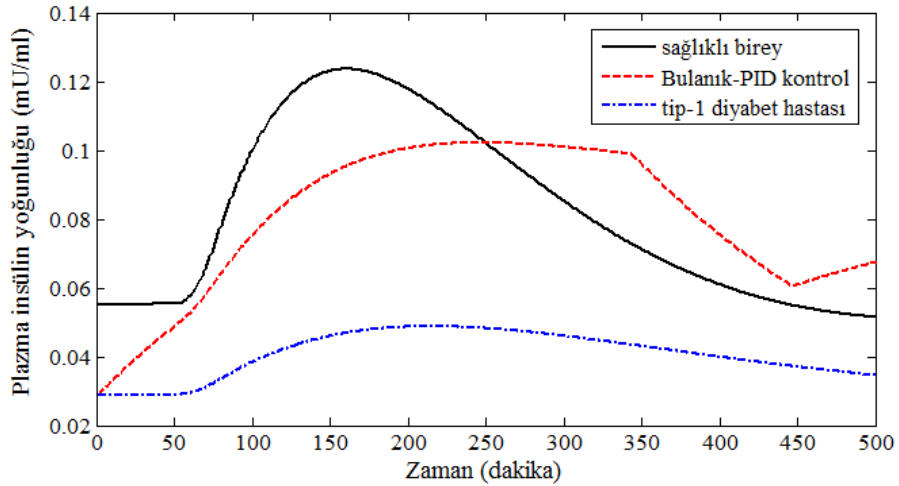
4.2.3.3. Bulanık-PID Denetleyiciye Ait Sonuçlar

Bulanık-PID denetleyicisi ile gerçekleştirilen glikoz seviyesi kontrol çalışmaları sonucunda elde edilen plazma glikoz ve insülin yoğunluğu profilleri Şekil 4.44 ve Şekil 4.45’ te sırasıyla verilmiştir.

Şekil 4.44’ te Bulanık-PID ile kontrol sonucu plazma glikoz yoğunluğunun sağlıklı bireye ait glikoz yoğunluğu profiline oldukça yaklaştığı görülmektedir. Bulanık-PID denetleyici ile gerçekleştirilen kontrol işlevi sonucunda enjekte edilen insülin miktarı uygulanan diğer tekniklere göre daha iyi ayarlanmış ve yemek alınımına karşı hızlı tepki verilmiştir.



Şekil 4.44. Bulanık-PID kontrol glikoz yoğunluklarına ait sonuçlar

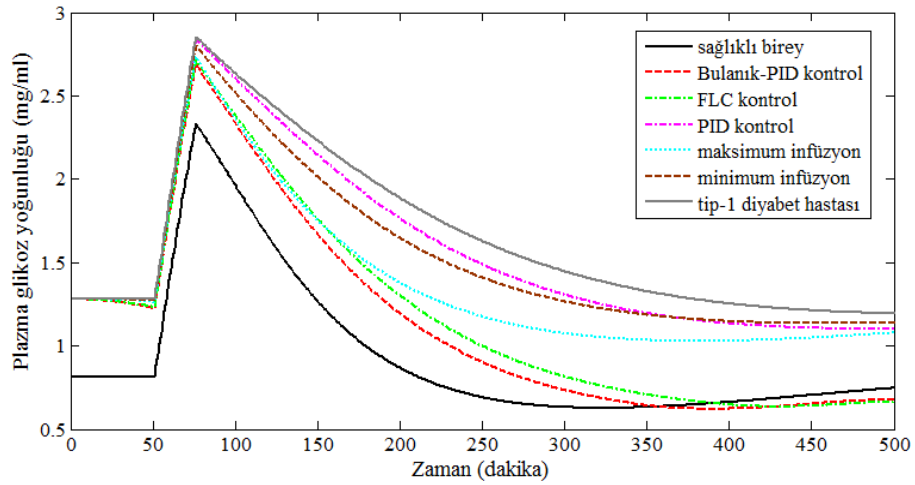


Şekil 4.45. Bulanık-PID kontrol insülin yoğunluklarına ait sonuçlar

4.2.4. Modele Uygulanan Tüm Kontrol Tekniklerinin Karşılaştırılması

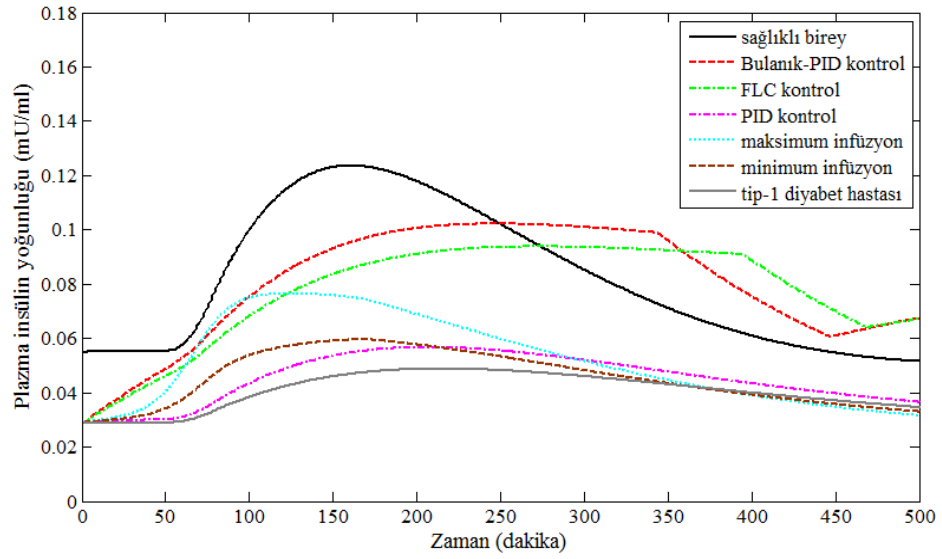
Stolwijk-Hardy modeli ile sunulan tip 1 diyabet hastasının glikoz seviyesini kontrol etmek amacıyla uygulanan açık ve kapalı döngü kontrol teknikleri sonucunda elde edilen plazma glikoz ve insülin yoğunluğu profilleri sırasıyla Şekil 4.46 ve Şekil 4.47’ de verilmiştir. Ayrıca sağlıklı birey ve insülin tedavisi uygulanmamış tip-1 diyabet hastası için elde edilen plazma glikoz ve insülin yoğunluğu profilleri de karşılaştırma amacıyla sunulmuştur.

Tüm kontrol tekniklerinin uygulanması ile elde edilen plazma glikoz yoğunlukları, benzetim süresinin belirli aralıkları için Tablo 4.5’ te bir arada sunulmuştur. Ayrıca gerçekleştirilen benzetim çalışmaları sonucunda sağlıklı bireye ait plazma glikoz yoğunluğu değerleri ve kontrol uygulaması sonucu elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerlerinden ortalama mutlak yüzde hataları da hesaplanmış ve Tablo 4.5’ te verilmiştir.



Şekil 4.46. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan tüm kontrol tekniklerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen glikoz yoğunlukları

Tablo 4.5’ te verilen değerler karşılaştırıldığında Bulanık-PID denetleyicinin diğer tüm kontrol tekniklerinden daha etkili sonuçlar verdiği açıkça görülmektedir. Plazma glikoz yoğunluğunun düzenlenmesinde ve profilinin sağlıklı bireye ait değerlere yaklaşmasında Bulanık-PID denetleyici diğer tekniklere göre daha başarılı olmuştur. Ayrıca Bulanık-PID denetleyicinin aşma süresi, oturma süresi ve sürekli hal hatası bakımından da olumlu sonuçlar verdiği Şekil 4.46’ dan açıkça görülmektedir.



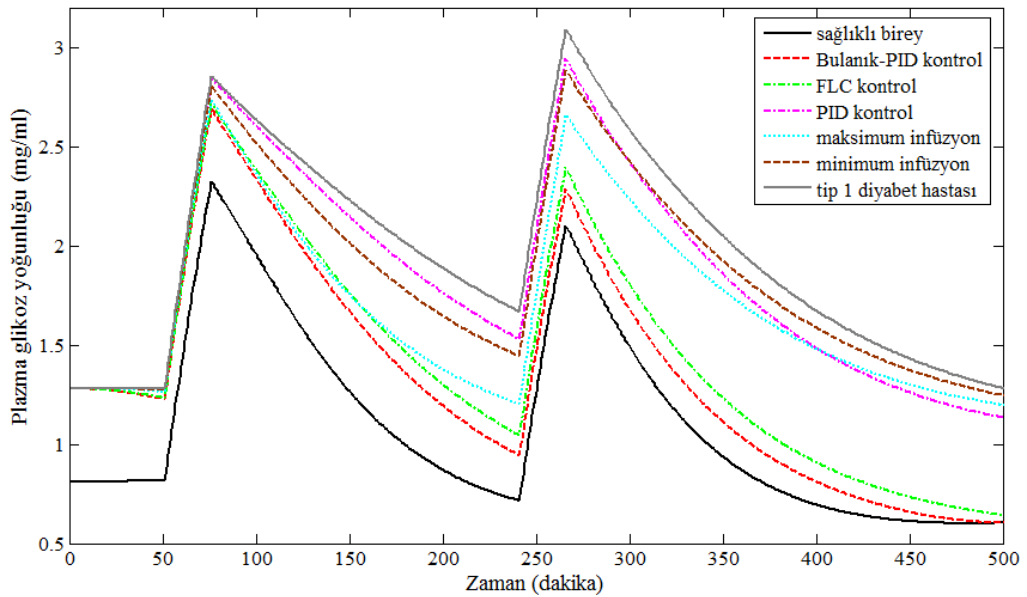
Şekil 4.47. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan tüm kontrol tekniklerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen insülin yoğunlukları

Tablo 4.5. Benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu ve hesaplanan OMYH değerleri

Benzetim süresi (dk)	Plazma glikoz yoğunluğu (mg/ml)						Sağlıklı birey
	Tip-1 diyabet hastası	Açık döngü kontrol		Kapalı döngü kontrol			
		min. infüzyon	maks. infüzyon	PID kontrol	FLC kontrol	Bulanık-PID kontrol	
0	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	0,81
50	1,282	1,272	1,262	1,279	1,233	1,225	0,815
75	2,856	2,804	2,739	2,844	2,714	2,693	2,33
100	2,627	2,507	2,347	2,595	2,371	2,322	1,948
150	2,223	2,006	1,745	2,138	1,752	1,658	1,256
200	1,881	1,641	1,374	1,758	1,294	1,188	0,863
250	1,624	1,405	1,173	1,483	0,995	0,897	0,689
300	1,443	1,263	1,073	1,303	0,812	0,731	0,631
350	1,325	1,184	1,034	1,193	0,705	0,641	0,633
400	1,252	1,146	1,031	1,133	0,645	0,623	0,663
450	1,212	1,135	1,049	1,107	0,64	0,663	0,705
500	1,194	1,141	1,079	1,102	0,666	0,679	0,748
Ortalama Mutlak Yüzde Hata	-	43,95	32,54	46,42	17,61	13,98	-

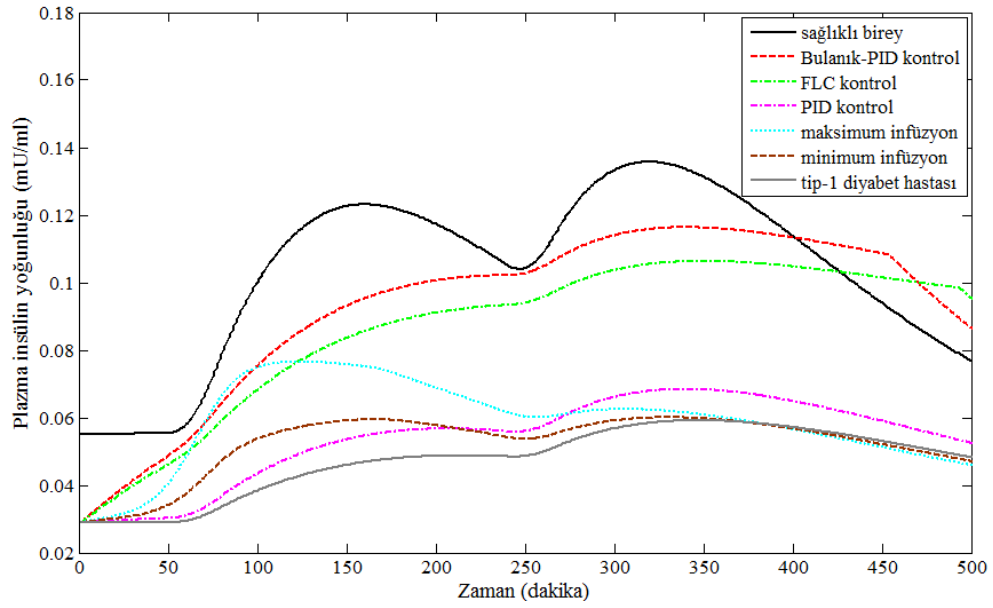
4.2.5. Birden Fazla Harici Glikoz Girişi $U_G(t)$ Karşısında Kontrol Uygulamalarının Performansının Değerlendirilmesi

Stolwijk-Hardy modeli kapsamında gerçekleştirilen benzetim ve kontrol çalışmaları için harici glikoz girişi $U_G(t)$ için, 50-75 dakikalar arası uygulanan 25 gram 25 dakikalık glikoz infüzyonu karşısında modele uygulanan kontrol tekniklerinin 500 dakikalık benzetimi ile sonuçlar elde edilmiştir. 500 dakikalık sürede tek bir glikoz alınınının normal yaşamı taklit etmede yetersiz kalacağı düşünülerek, sağlıklı birey ve tip 1 diyabet hastaları için bu glikoz girişine ek olarak 240. dakikada 25 gramlık 25 dakika süren ikinci bir glikoz girişi de Simulink yardımıyla tasarıma eklenmiştir. Bu kapsamda gerçekleştirilen kontrol çalışmaları için yine Bölüm 3’ te anlatılan ve tek bir harici glikoz girişine karşın performansları test edilen yöntemler uygulanmıştır. Hem sağlıklı birey için hem de kontrol teknikleri ile insülin tedavisi uygulanmış tip 1 diyabet hastası için elde edilen plazma glikoz ve insülin yoğunlukları Şekil 4.48 ve Şekil 4.49’ da sırasıyla verilmiştir.



Şekil 4.48. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan harici iki glikoz infüzyonu varlığında elde edilen glikoz yoğunlukları

Benzetim süresinin belirli aralıkları için elde edilen plazma glikoz yoğunlukları, benzetim süresi boyunca elde edilen plazma glikoz yoğunluğu değerlerine göre Denklem (4.1) yardımıyla hesaplanan her bir kontrol tekniğinin ortalama mutlak yüzde hatası (OMYH) verileri ile birlikte Tablo 4.6’ da verilmiştir.



Şekil 4.49. Stolwijk-Hardy modeline uygulanan harici iki glikoz infüzyonu varlığında elde edilen insülin yoğunlukları

Tablo 4.6. Birden fazla harici glikoz infüzyonunda benzetim süresinin belirli zamanlarında elde edilen plazma glikoz yoğunluğu ve hesaplanan OMYH değerleri

Benzetim süresi (dk)	Plazma glikoz yoğunluğu (mg/ml)						Sağlıklı birey
	Tip-1 diyabet hastası	Açık döngü kontrol		Kapalı döngü kontrol			
		min. infüzyon	maks. infüzyon	PID kontrol	FLC kontrol	Bulanık-PID kontrol	
0	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	0,81
50	1,282	1,272	1,262	1,279	1,233	1,225	0,815
75	2,856	2,804	2,739	2,844	2,714	2,693	2,33
100	2,627	2,507	2,347	2,595	2,371	2,322	1,948
150	2,223	2,006	1,745	2,138	1,752	1,658	1,256
200	1,881	1,641	1,374	1,758	1,294	1,188	0,863
240	1,669	1,444	1,203	1,53	1,044	0,944	0,715
275	2,927	2,734	2,523	2,774	2,202	2,087	1,907
300	2,572	2,412	2,223	2,41	1,791	1,665	1,476
350	2,04	1,917	1,769	1,85	1,224	1,106	0,931
400	1,668	1,582	1,476	1,48	0,904	0,807	0,692
450	1,427	1,37	1,298	1,257	0,731	0,656	0,611
500	1,28	1,244	1,196	1,132	0,641	0,603	0,6042
Ortalama Mutlak Yüzde Hata	-	49,61	40,75	48,74	19,73	14,53	-

5. BÖLÜM

DEĞERLENDİRMELER VE GELECEKTEKİ ÇALIŞMALAR

Bu tez kapsamında günümüzde yaygın bir metabolik hastalık olan diyabet biyolojik bir sistem olarak ele alınmış ve özellikle tip 1 diyabet hastaları için harici insülin infüzyonu ile glikoz yoğunluğunun normal değerlerde tutulabilmesi amacıyla gerçekleştirilen modeller ve bu modeller üzerinde uygulanan kontrol çalışmaları incelenmiştir. Yapılan çalışmada diyabet hakkında genel bilgilere yer verilmiştir. Diyabetin tarihçesi, dünyada ve Türkiye’de diyabet hastalığına ilişkin sayısal verilerden bahsedilmiştir. Bunun yanında insanda glikoz-insülin düzenleme sisteminin çalışması, diyabet tanısı için kullanılan test yöntemleri, insülin ile ilgili bilgiler ve insülinin tedavi yöntemi olarak kullanımını konularına da yer verilmiştir.

Glikoz yoğunluğu kontrolünün önemini artırması yapay pankreas çalışmalarını da beraberinde getirmiştir. Bu kapsamda gelişmiş kontrol tekniklerinin kullanımı da kaçınılmaz hale gelmiştir. Bu amaçla birçok diğer modelin temeli olarak görülen Bergman modeli ve Stolwijk-Hardy modeli üzerine yoğunlaşmıştır.

Bergman modeli için literatürde oldukça sık kullanılan Fisher yemek modeli bozucu etki yemek girişi olarak alınmıştır. Ayrıca günlük yaşamı taklit edecek şekilde 3 öğün yemek alınımı modeli de kullanılmıştır. Stolwijk-Hardy modeli için ise hem sağlıklı birey hem de tip 1 diyabet hastası için öncelikle 25 dakikalık 25 gram harici glikoz infüzyonu kullanılmıştır. 500 dakikalık benzetim süresi için 25 gram glikoz girişinin uzun bir süre oluşu ve günlük yaşamı taklit etmede dışarıdan verilen glikoz infüzyonunun yetersiz kalacağı düşünülerek 240. dakikada 25 gram glikoz girişi de tasarıma eklenmiştir. İlgili bölümlerde verilen matematiksel modeller için öncelikle açık döngü benzetim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonrasında açık ve kapalı döngü kontrol stratejileri ile set noktasının takibini amaçlayan kontrol çalışmaları

gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla MATLAB Simulink ve MATLAB Fuzzy Logic toolbox kullanılmıştır.

Öncelikle açık döngü kontrol yöntemi temelinde maksimum ve minimum insülin infüzyonu ile kan şekeri seviyesinin kontrolü amaçlanmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda her iki model için de set noktası takibinin tam olarak gerçekleştirilemediği, glikoz yoğunluğunun normal değerlerinin elde edilmesinde açık döngü kontrol stratejilerinin başarılı olamadığı, her iki modelce sunulan tip-1 diyabet hastaları için hiperglisemi ya da hipoglisemi risklerinin geliştiği görülmüştür. Kapalı döngü kontrol yöntemleri kapsamında öncelikle klasik denetleyici olarak bilinen PID denetleyici tasarımı gerçekleştirilmiş ve her iki model için de uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar plazma glikoz yoğunluğunun normal değerlerinin elde edilmesi açısından açık döngü kontrol yöntemine göre daha başarılı olmuştur. Bulanık mantık denetleyicisi ile gerçekleştirilen kontrol çalışmalarında ise 3 nolu hasta dışında Bergman modeli için ve Stolwijk-Hardy modeli için set noktası takibi açısından oldukça elverişli sonuçlar elde edilmiştir. Bergman modeli ile sunulan 3 nolu hasta parametreleri gereği harici insülin ve harici glikoz infüzyonlarına karşı oldukça duyarlı olduğu için diğer iki hasta kadar başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Tez kapsamında her iki modele de uygulanan Bulanık-PID denetleyicisi kan şekeri kontrolü için en uygun kontrol tekniği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bulanık-PID denetleyicisi set noktası takibi açısından hem hızlı hem de sağlıklı bireye ait glikoz yoğunluğu profiline yaklaşıpacak bir sonuç vermiştir.

Benzetim temelli gerçekleştirilen kontrol çalışmaları literatüre katkı sağlamayı amaçlayan çalışmalar olmuştur. Stolwijk-Hardy modeli tarafından belirlenmiş tip-1 diyabet hastası üzerine gerçekleştirilen kan şekeri kontrolü amaçlı çalışmalar ilk kez bu tez çalışmasında ele alınan çalışmalardır. Bergman modeli üzerine gerçekleştirilen kontrol çalışmaları ise literatürde birçok çalışmada ayrı ayrı ele alınmış kontrol stratejilerinin bu tez çalışmasında bir arada uygulanması, ayrıca tek öğün ve günlük yaşamı taklit edecek şekilde farklı miktarda yemek alınımlarına dayalı üç öğün yemek alınımlarını içermesi ile bir derleme çalışması teşkil etmektedir.

Günümüzde insülin pompası yardımıyla kan şekeri yoğunluğunun düzenlenmesi için geliştirilen kontrol algoritmaları, özellikle tip 1 diyabet hastalığının tedavisi için ilgileneilmesi gereken bir alandır. Bu kapsamda, glikoz-insülin farmakokinetiğini ve

etkileşimini en iyi şekilde veren model için araştırma yapılması ve tip 1 diyabet hastalarının hayat standartlarını geliştirebilecek kontrol yöntemleri üzerine çalışılması gerekmektedir. Bunun yanında kapalı döngü sistemindeki sensörün etkinliğinin ve doğruluğunun artırılması, kullanılacak olan sensör ve medikal cihazların biyolojik uyumluluğu, modeli yürütebilecek hız ve yeterlilikte bir donanımın kullanımı gibi konular tip 1 diyabet hastaları için fayda sağlayacak ve gelecekte yapılabilecek çalışmalar arasındadır [105].

İlerleyen çalışmalarda öncelikle sağlıklı ve tip-1 diyabet hastası hayvanlar üzerinde denemeler gerçekleştirilerek modellerin validasyonu ve kontrol stratejilerinin etkinliği test edilebilir. Bir sonraki adımda bu çalışmada kullanılan modellerin ve kontrol stratejilerinin sağlıklı bireylere ve tip-1 diyabet hastalarına uygulanması ve klinik verilerle test edilmesi gerçekleştirilebilir. Bu çalışmalar ışığında yapılacak olan tüm araştırmalar yapay pankreas için gerçekleştirilmiş birer adım teşkil edecektir.

KAYNAKLAR

1. Sacks, D.B., Arnold, M., Bakris, G.L., Bruns, D.E., Horvath, A.R., Kirkman, M.S., Lernmark, A., Metzger, B.E., Nathan, D.M., 2011. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. **Clinical Chemistry** **57**(6): 1–47.
2. B. Topp, B., Promislow, K., DeVries, G., Miura, R.M., Finegood, D.T., 2000. A model of β -cell mass, insulin, and glucose kinetics: Pathways to Diabetes. **Journal of Theoretical Biology**, **206**(4): 605–619.
3. Chen, C.L., Tsai, H.W., 2010. Modeling the physiological glucose–insulin system on normal and diabetic subjects. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, **97**(2): 130-140.
4. Hernandez, R.D., Lyles, D.J., Rubin, D.B., Voden, Th.B., Wirkus, St.A., 2001. A model of β -cell mass, insulin, glucose and receptor dynamics with applications to Diabetes. **Cornell Univ., Dept. of Biometrics, Tech. Report, BU-1579-M**.
5. Liu, W., Tang, F., 2008. Modeling a simplified regulatory system of blood glucose at molecular levels. **Journal of Theoretical Biology**, **252**(4): 608-620.
6. Lupi, R., Del Prato, S., 2008. β -cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. **Diabetes&Metabolism**, **34**(52): 56–64.
7. Insulin Sensitivity (Web Page: <http://www.diabetes.co.uk/insulin/insulin-sensitivity.html>), (Date Accessed: April 2013).
8. Cobelli, C., Dalla Man, Ch., Sparacino, G., Magni, L., Nicolao, G.De, Kovatchev, B.P., 2009. Diabetes: Models, Signals, and Control. **IEEE Reviews in Biomedical Engineering**, **2**: 54–96.
9. Lunze, K., Singh, T., Walter, M., Brendel, M.D., Leonhardt, S., 2013. Blood glucose control algorithms for type 1 diabetic patients: A methodological review. **Biomedical Signal Processing and Control**, **8**(2): 107–119
10. The History of Diabetes – Diabetes Health (Web Page: <http://diabeteshealth.com/read/2008/12/17/715/the-history-of-diabetes/>), (Date Accessed: Feb 2013).
11. Özata, M., 2011. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 844 s.
12. WHO | Diabetes (Web page: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/>)

- en/), (Date Accessed: April 2013).
13. Diyabet görülme sıklığı 10 yıl öncesine göre – Diyabet Türk (Web page: <http://www.diyabetturk.com/diyabet-hizla-artiyor/>), (Date Accessed: May 2013).
 14. Makroglou, A., Li, J., Kuang, Y., 2006. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabets: an overview, **Applied Numerical Mathematics**, **56**(3): 559 – 573
 15. Fernando, T., Chee, F., 2007. Closed-loop Control of Blood Glucose - Lecture Notes in Control and Information Sciences, Springer, Berlin, 157 p.
 16. Durna, Z., 2002. Diyabetin sınıflandırılması ve tanı kriterleri, s. 11-19. In: Diyabet Hemşireliği (Ed: S. Erdoğan). Yüce Reklam, Yayın, Dağıtım AŞ, İstanbul.
 17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2011. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2011, 5. Baskı, Miki Matbaacılık San ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 212 s.
 18. Başçiftçi, F., Hatay, Ö.F., 2011. Reduced-rule based expert system by the simplification of logic functions for the diagnosis of diabetes, **Computers in Biology and Medicine** **41**: 350–356.
 19. Bergman, R.N, Phillips, L.S., Cobelli, C., 1981. Physiological evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. **Journal of Clinical Investigation**, **68**: 1456–1467.
 20. Cobelli, C., Ruggeri, A., 1991. A reduced sampling schedule for estimating the parameters of the glucose minimal model from a labelled IVGTT. **IEEE Trans. on Biomedical Eng.** **38**: 1023–1029.
 21. Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P.V., Chassin, L.J., Gowrie, I.J., Jackson, N.C., Tudor, R.S., Umpleby, M.A., Jones R.H. 2002. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. **American J. Physiol. Endocrinol. Metab.** **282**: 992-1007.
 22. Ercan, O., 2007. Obez Adolesan Kızlarda Glukoz Toleransının, İnsülin Duyarlılığının ve Beta Hücre Fonksiyonunun Değerlendirilmesi, İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatri Endokrinoloji ve Metabolizma Yan Dal Uzmanlık Tezi, İstanbul, 67 s.

23. Kandemir, N., Özön, Z.A., Gönç, E.N., 2006. Şeker ölçümleri ve kayıta tutma, s. 49-58. *In: İnsülin Pompası Tedavi Kılavuzu* (Eds: N. Kandemir, Z.A. Özön, E.N. Gönç). Ankara.
24. Özcan, Ş., 2002. İnsülin tedavisinin yönetimi, s. 39-54. *In: Diyabet Hemşireliği* (Ed: S. Erdoğan). Yüce Reklam, Yayın, Dağıtım AŞ, İstanbul.
25. Gülçelik, N.,E., Gürlek, A., Umsan, A., 2007. Devamlı subkütan insülin infüzyon tedavisi. **Hacettepe Tıp Dergisi**, **38**: 121-126.
26. Inzucchi, S.E., Sherwin, R.S., 2007. Type 1 diabetes mellitus, pp. 1727-1747. *In: Goldman's Cecil Medicine - 23rd Edition* (Eds: L. Goldman, D.A. Ausiello). Saunders Elsevier, Philadelphia.
27. Bayraktar, M., 2001. İnsülin Tedavisi. **Türkiye Tıp Dergisi**, **8(Ek 1)**: 20-28.
28. Yıldız, B.O., 2001. İnsülin Tedavisinde Yenilikler. **Türkiye Tıp Dergisi**, **8(Ek 1)**: 29-34.
29. Kandemir, N., Özön, Z.A., Gönç, E.N., 2006. İnsülin pompa tedavisinde bazal ve bolsu insülin dozlarının düzenlenmesi, s. 30-48. *In: İnsülin Pompası Tedavi Kılavuzu* (Eds: N. Kandemir, Z.A. Özön, E.N. Gönç). Ankara
30. Pickup, J., Keen, H., 2002. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes **Diabetes Care**, **25**(3): 593-598.
31. Didangelos, T., Iliadis, F., 2011. Insulin pump therapy in adults. **Diabetes Research and Clinical Practice**, **93**(1): 109-113.
32. Bode, B.W., Steed, R.D., Davidson, P.C., 1996. Reduction in Severe Hypoglycemia With Long-Term Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Type I Diabetes. **Diabetes Care**, **19**(4): 324-327.
33. Bolie, V.W., 1961. Coefficients of normal blood glucose regulation. **Journal of Applied Physiology**, **16**(5):783-788.
34. Stolwijk, J.E., Hardy, J.D., 1974. Regulation and control in physiology, pp. 1343-1358. *In: Medical Physiology 13th ed.* (Eds: St. Louis, C.V. Mosby (edited by V.B. Mountcastle))
35. Bergman, R.N., Ider, Y.Z., Bowden, C.R., Cobelli, C., 1979. Quantitative estimation of insulin sensitivity. **American J. of Physiology Endocrinology and Metabolism**, **236**(6): 667-677.

36. Sorensen, J.T., 1985. A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes. Massachusetts Institute of Technology, Department of Chemical Engineering, PhD thesis, 577 pp.
37. Lynch S.M., Bequette, B.W., 2002. Model predictive control of blood glucose in type I diabetics using subcutaneous glucose measurements, pp. 4039-4043. *Proc. of Amer. Control Conf., May 8-10, Anchorage, Alaska.*
38. Finan, D.A., Zisser, H., Jovanovic, L., Bevier, W.C., Seborg D.E., 2006. Identification of linear dynamic models for type 1 diabetes: a simulation study. pp. 503–508. *Proc. of Int. Symposium on Advanced Control of Chemical Processes, April 2-5, Gramado, Brazil.*
39. Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L.J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M.O., Pieber, T.R., Schaller, H.C., Schaupp, L., Vering, T., Wilinska, M.E., 2004. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. **Physiological Measurement**, **25**(4): 905-920.
40. Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P.V., Chassin, L.J., Gowrie, I.J., Jackson, N.C., Tudor, R.S., Umpleby, M.A., Jones R.H., 2002. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. **American J. Physiol. Endocrinol Metab.**, **282**(5): 992-1007.
41. Wilinska, M.E., Chassin, L.J., Schaller, H.C., Schaupp, L., Pieber, T.R., Hovorka, R., 2005. Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin. **IEEE Trans. on Biomedical Engineering**, **52**(1): 3-12.
42. Man, C.D., Rizza, R.A., Cobelli, C., 2007. Meal simulation model of the glucose-insulin system. **IEEE Trans. on Biomedical Engineering**, **54**(10): 1740-1749.
43. Boutayeb, A., Chetouani, A., 2006. A critical review of mathematical models and data used in diabetology. **Biomed Eng Online**, **5**: 43-51.
44. Banting Medal for Scientific Achievement Award – ADA (Web Page: <http://www.diabetes.org/about-us/national-achievement-awards/national-scientific-health-care-achievement-awards/banting-medal-for-scientific-achievement-award.html>), (Date Accessed: May 2013).
45. Furler, S.M., Kraegen, E.W., Smallwood, R.H., Chisholm, D.J., 1985. Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode: computer simulation studies with a diabetic model. **Diabetes care**, **8**(6): 553-561.

46. Fisher, M.E., 1991. A semi-closed loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. **IEEE Trans. on Biomedical Engineering**, **38**(1): 57-61.
47. Ibbini, M.S., Masadeh, M.A., Amer, M.M.B., 2004. A semiclosed-loop optimal control system for blood glucose level in diabetics. **Journal of Medical Engineering & Technology**, **28**(5): 189-196.
48. Bellazzi, R., Nucci, G., Cobelli, C., 2001. The subcutaneous route to insulin-dependent diabetes therapy. **IEEE Eng. Med. and Biol. Mag.**, **20**(1): 54-64.
49. Parker, R.S., Doyle III, F.J., Peppas, N.A., 2001. The intravenous route to blood glucose control. **IEEE Eng. Med. and Biol. Mag.**, **20**(1): 65-73.
50. Lynch, S.M., Bequette, B.W., 2001. Estimation-based Model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetics: A Simulation Study. pp. 79–80. *Proc. 27th IEEE Annual Northeast Bioeng. Conference, Mar 31-April 1, USA*,
51. Chase, J.G., Lan, Z.H., Lee, J.Y., Hwang, K.S., 2002. Active Insulin Infusion Control of the Blood Glucose Derivative. pp. 1162-67. *7th Int. Conference on Control, Automation, Robotics and Vision, December 2-5, Singapore*.
52. Ibbini, M.S., Masadeh, M.A., 2005. A fuzzy logic based closed-loop control system for blood glucose level regulation in diabetics. **Journal of Medical Engineering & Technology**, **29**(2): 64-69.
53. Ibbini, M., 2006. A PI-fuzzy logic controller for the regulation of blood glucose level in diabetic patients. **Journal of Medical Eng & Tech**, **30**(2): 83-92.
54. Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovic, L., Zisser, H., Seborg, D.E., 2008. An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes. **IEEE Trans. on Biomedical Engineering**, **55**(3): 857-865.
55. Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovic, L., Zisser, H., Seborg, D.E., 2008. A feedforward–feedback glucose control strategy for type 1 diabetes mellitus. **Journal of Process Control**, **18**(2): 149-162.
56. Campos-Delgado, D.U., Hernández-Ordoñez, M., Femat, R., Gordillo-Moscoso A., 2006. Fuzzy-Based Controller for Glucose Regulation in Type-1 Diabetic Patients by Subcutaneous Route. **IEEE Trans. On Biomedical Engineering**, **53**(11): 2201-2210.
57. Grant, P., 2007. A new approach to diabetic control: Fuzzy logic and insulin pump technology. **Medical Engineering & Physics**, **29**(7): 824-827.

58. Li, C., Hu, R., 2007. Simulation study on blood glucose control in diabetics. pp. 1103-1106. *Proc. IEEE Int. Conf. on Biomed. and Bioinf Eng, July 6-8, China.*
59. Li, C., Hu, R., 2007. PID Control based on BP Neural Network for the Regulation of Blood Glucose Level in Diabetes. pp. 1168-1172. *Proc. 7th IEEE International Conf. On Bioinformatics and Bioengineering, October 14-17, Boston.*
60. Li, C., Hu, R., 2009. Fuzzy-PID Control for the Regulation of Blood Glucose in Diabetes. *WRI Global Congress on Intelligent Systems, May 19-21, China, 2: 170-174.*
61. Susanto-Lee, R., Fernando, T., Sreeram, V., 2008. Simulation of Fuzzy-Modified Expert PID Algorithms for Blood Glucose Control. pp. 1583-1589. *10th Int. Conference on Control, Automation, Robotics and Vision Hanoi, Vietnam, December 17-20.*
62. Yasini, Sh., Naghibi-Sistani, M.B., Karimpour, A., 2008. Active Insulin Infusion Using Fuzzy-Based Closed-loop Control. pp. 429-434. *Proc. 3rd Int. Conference on Intelligent System and Knowledge Eng., November 17-19.*
63. Tan, C., Akdoğan, E., Taçgın, E., 2010. Intensive Insulin Therapy of Type-1 Diabetes by Fuzzy-Based Controller. pp. 272-279. *Proc. 7th Int. Symposium on Intelligent and Manufacturing Systems (IMS 2010), September 15-17, Sarajevo, Bosnia Herzegovina.*
64. Maleki, A., Geramipour, A., 2011. Continuous Control of Blood Glucose in T1DM Using Fuzzy Logic Controller in Insulin Pump: A Simulation Study. pp. 122-127. *2nd Int Conference on Control, Instrumentation and Automation (ICCIA), December 27-29, Shiraz,*
65. Yasini, Sh., Naghibi-Sistani, M.B., Karimpour, A., 2012. Knowledge-based Closed-loop Control of Blood Glucose Concentration in Diabetic Patients and Comparison with H_{∞} Control Technique. **IETE Journal of Research**, **58**(4): pp. 328-336.
66. Toffolo, G., Bergman, R.N., Finegood, D.T., Bowden, C.R., Cobelli, C., 1980. Quantitative Estimation of Beta Cell Sensitivity to Glucose in the Intact Organism: A Minimal Model of Insulin Kinetics in the Dog. **Diabetes**, **29**(12): 979-990.

67. Bergman R.N., 1989. Toward Physiological Understanding of Glucose Tolerance: Minimal-Model Approach. **Diabetes**, **38**(12): 1512-1527.
68. Bergman, R.N., 2005. Minimal model: perspective from 2005. **Hormone Research**, **64**(3): 8-15.
69. Pacini, G., Bergman, R.N., 1986. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, **23**(2): 113-122.
70. Diabetes/Glucose Metabolism (Web Page: <http://research.vet.upenn.edu/biomath/CurrentProjects/DiabetesGlucoseMetabolism/tabid/1622/Default.aspx>), (Date Accessed: Feb 2013).
71. Yasini, Sh., Naghibi-Sistani, M.B., Karimpour, A., 2009. Agent-based Simulation for Blood Glucose Control in Diabetic Patients. **Int. Journal of Engineering and Applied Sciences**, **5**(1): 40-47.
72. Neatpisarnvanit, C., Boston, J.R., 2002. Estimation of plasma insulin from plasma glucose. **IEEE Trans. on Biomedical Engineering**, **49**(11): 1253-1259.
73. Chee, F., Fernando, T., 2007. Closed-Loop Control of Blood Glucose. Springer, 169 pp.
74. Andersen K.E., Højbjerg, M., 2003. A Bayesian Approach to Bergman's Minimal Model. *Proc. of the Ninth International Workshop on Artificial Intelligence, Paris, France*, 8 p.
75. Gaetano, D.A., Arino, O., 2000. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. **J. Math. Biol.**, **40**(2): 136-168.
76. Bergman, R.N., Finegood, D.T., Ader, M., 1985. Assessment of insulin sensitivity in vivo. **Endocrine Reviews**, **6**(1): 45-85.
77. Markakis, M.G., 2008. Control Strategies For The Regulation of Blood Glucose. University of Southern California, Faculty of The USC Viterbi School of Engineering, M. Sc. Thesis, California, 54 pp.
78. Derouich, M., Boutayeb, A., 2002. The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. **Journal of Biomechanics**, **35**(7): 911-917.
79. Van Herpe, T., Havrebeke, N., Pluymers, B., Van den Berghe, G., De Moor, B., 2006. A minimal model for glycemia control in critically ill patients. pp. 5432-

5435. *Proc. of 28th IEEE EMBS Annual International Conference, New York City, USA, Aug 30-Sept 3.*
80. Khoo M., 2000. *Physiological Control Systems; Analysis, Simulation, and Estimation*, New York, IEEE Press.
 81. Srinivas P., Prasada Rao P.D., 2012. Closed Loop Model for Glucose Insulin Regulation System Using Labview. **Int. Journal of Instrumentation and Control Systems (IJICS)**, 2(4): 93-102.
 82. Chbat, N.W., Roy, T.K., 2005. Glycemic Control in Critically Ill Patients – Effect of Delay in Insulin Administration. pp. 2506-2510. *Proc. of the 27th IEEE Annual Conference on Engineering in Medicine and Biology, Shanghai, China, September 1-4.*
 83. Hovorka, R., Wilinska, M.E., Chassin, L.J., Dunger, D.B., 2006. Roadmap to the artificial pancreas. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 74(2): 178-182.
 84. Ogata, K., 2002. *Modern Control Engineering*, 4th Edition. Prentice Hall, USA, 964 pp.
 85. Golnaraghi, M.F., Kuo, B.C., 2009. *Automatic Control System*, 9th Edition. USA, Wiley and Sons., USA, 868 pp.
 86. Ang, K.H., Chong, G., Li, Y., 2005. PID control system analysis, design, and technology. **IEEE Trans. on Control Systems Technology**, 13(4): 559-576.
 87. Ziegler J.G., Nichols, N.B., 1942. Optimum Settings for Automatic Controllers. **Trans. of the ASME**, 64:759–768.
 88. Yüksel, İ., 2011. *Otomatik Kontrol, Sistem Dinamiği ve Denetim Sistemleri*. Nobel Yayın, Ankara, 402 s.
 89. The Mathworks, 2008. *Fuzzy Logic Toolbox™ 2 - User's Guide*. The Mathworks Inc., Natick, MA.
 90. Zadeh, L.A., 1965. Fuzzy Sets. **Information and Control**, 8(3): 338-353.
 91. Zadeh, L.A., 1973. Outline of a New Approach to the Analysis of Complex Systems and Decision Processes. **IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics**, 3(1): 28-44.
 92. Mamdani, E.H., 1974. Application of Fuzzy Algorithms for Simple Dynamic Plant. **Proc. of IEE** 121(12): 1585-1588.
 93. Nabiyev, V., 2005. *Yapay Zeka: Problemler-Yöntemler-Algoritmalar*. Seçkin Yayınları, Ankara, 764 s.

94. Konar, M., 2010. Bulanık Mantık ve Yapay Sinir Ağları Kullanılarak Uçuş Kontrol Sistemlerine Ait Bazı Parametrelerin Hesaplanması. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 69 s.
95. Nguyen, H.T, Prasad, N.R., Walker, C.L., Walker, E.A., 2002. A First Course in Fuzzy and Neural Control, A CRC Press Company, USA.
96. Reznik, L., 1997. Fuzzy Controllers. Butterworth-Heinemann Newnes, 287 pp.
97. Elmas, Ç., 2003. Bulanık Mantık Denetleyiciler (Kuram, Uygulama, Sinirsel Bulanık Mantık). Seçkin Yayınları, Ankara, 230 s.
98. Baykal, N., Beyan, T., 2004, Bulanık Mantık İlke ve Temelleri. Bıçaklar Kitabevi, Ankara, 413 s.
99. Bağış, A., 2001. Tabu Araştırma Algoritması Destekli Bulanık Mantık Denetleyicisi İle Baraj İşletiminin Eniyilenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 154 s.
100. Seyrekoğlu, S., 2011. Ortak Düzlemlili Dalga Kılavuzları ve Şerit Hatların Bulanık Mantık ile Sentezi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 114 s.
101. Mandal, A.K., 2006. Introduction to Control Engineering – Modeling, Analysis and Design. New Age International Publishers, New Delhi, India, 612 pp.
102. Xiaoyin, L., Beimin, Q., 1993. Fuzzy-PID Controller. Proc. of the TENCON'93, Beijing, China, Oct 19-21, pp. 296-299.
103. Petrov, M., Ganchev, I., Taneva, A., 2002. Fuzzy PID Control of Nonlinear Plants. pp. 30-35. *Proc. of First Int Symposium "Intelligent Systems", September 10-12.*
104. Jingwei, Xu, 2006. Fuzzy PID control through optimization: A new method for PID control. Marquette University, PhD Dissertation, 155 pp.
105. Ahmed, J., Alvi, B.A., Khan, Z.A., 2008. Blood Glucose-Insulin Regulation and Management System Using MATLAB/SIMULINK. *4th International Conference on Emerging Technologies, Pakistan*, pp. 304–308.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Selim SOYLU

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 28 Ekim 1987, Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 352 207 66 66 - 13015

email: selimsoylu@erciyes.edu.tr

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi, Klinik Mühendisliği Araştırma ve Uygulama Merkezi, 38039 Melikgazi/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Erciyes Üni./Elektrik-Elektronik Müh.	2010
Lise	Nevşehir H.Avni İncekara Fen L.	2005

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010-2011	Aksaray Üniv. Müh. Fakültesi	Araştırma Görevlisi
2011- Halen	Erciyes Üniv. Müh. Fakültesi	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce