



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

**ANTI-ANJİYOJENİK TÜMÖR TEDAVİSİ İÇİN KONTROLÖR VE  
GÖZLEMCİ TASARIMI**

**ÇAĞDAŞ TUNCEROĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
ELEKTRİK-ELEKTRONİK VE BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ  
ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. UĞUR HASIRCI**

**DÜZCE, 2018**

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

**ANTI-ANJİYOJENİK TÜMÖR TEDAVİSİ İÇİN KONTROLÖR VE**  
**GÖZLEMCİ TASARIMI**

Çağdaş TUNCEROĞLU tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik ve Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı**

Doç. Dr. Uğur HASIRCI

Düzce Üniversitesi

**Jüri Üyeleri**

Doç. Dr. Uğur HASIRCI

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ali ÇALHAN

Düzce Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Alper BAYRAK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 21/12/2018

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

21 Aralık 2018

Çağdaş TUNCEROĞLU

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrenimimde ve bu tezin hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli hocam Doç. Dr. Uğur HASIRCI'ya en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

21 Aralık 2018



Çağdaş TUNCEROĞLU

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
KISALTMALAR.....	vii
SİMGELER .....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. TÜMÖR.....	4
2.1. ANJİYOGENEZ .....	5
3. PROBLEMİN MATEMATİKSEL MODELİ .....	8
3.1. TAM BİLİNER MODEL BAZLI DENETLEYİCİ TASARIMI .....	10
3.1.1. Tam Bilinen Model Bazlı Denetleyicinin Biyolojik Modele Uygulanması .....	14
3.1.2. MATLAB/Simulink Benzetim Sonuçları .....	18
3.2. UYARLAMALI (ADAPTİF) DENETLEYİCİ TASARIMI.....	20
3.3. KESTİRİM TEORİSİ .....	21
3.3.1. Parametrik Kestirim .....	21
3.3.1.1. Uyarlamalı Denetleyicinin Biyolojik Modele Uygulanması.....	24
3.3.1.2. MATLAB/Simulink Benzetim Sonuçları .....	25
3.4. GÜRBÜZ DENETLEYİCİ TASARIMI .....	28
3.4.1. Yüksek Frekanslı Gürbüz Denetleyici Tasarımı.....	29
3.4.2. Yüksek Kazançlı Gürbüz Denetleyici Tasarımı .....	31
3.4.3. Yumuşak (Smooth) Gürbüz Denetleyici Tasarımı.....	32
3.4.3.1. Yumuşak Gürbüz Denetleyicinin Biyolojik Modele Uygulanması.....	37
3.4.3.2. MATLAB/Simulink Benzetim Sonuçları .....	39
3.5. GÖZLEMCI TASARIMI (DURUM KESTİRİMİ) .....	42
3.5.1. Gözlemci Tasarımının Biyolojik Modele Uygulanması .....	42
3.5.1.1. Biyolojik Modeldeki Durum Değişkenlerinin Kestirimi.....	44
3.5.2. MATLAB/Simulink Benzetim Sonuçları .....	45
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
5. KAYNAKLAR .....	50
ÖZGEÇMİŞ .....	53

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Kanser hücreleri ve tümör kitlesinin oluşumu [15].	4
Şekil 2.2. Tümör hücrelerinin dolaşım sistemiyle diğer bölgelere yayılması [18].	5
Şekil 3.1. $x(t)$ 'nin zamana göre değişimi.	13
Şekil 3.2. Hata sinyali $e(t)$ 'nin zamana göre değişimi.	13
Şekil 3.3. Kontrol sinyali $u(t)$ 'nin zamana göre değişimi.	14
Şekil 3.4. Hata sinyalinin zamana göre değişimi.	18
Şekil 3.5. Uygulanacak ilaç dozunun zamana göre değişimi.	19
Şekil 3.6. Tümör hacminin ve endotelial hücrelerin taşıma kapasitesinin değişimi.	19
Şekil 3.7. Tümörün düşmesi istenilen indirgenmiş hacmi.	20
Şekil 3.8. $a$ teriminin kestirim değeri olan $\hat{a}$ .	23
Şekil 3.9. $x$ sinyalinin zamana göre değişimi.	23
Şekil 3.10. Adaptif hata sinyalinin zamana göre değişimi.	26
Şekil 3.11. Adaptif kontrol giriş sinyalinin zamana göre değişimi.	26
Şekil 3.12. $p(t)$ -tümör hacmi ve $q(t)$ -taşıma kapasitesinin zamana göre değişimi.	27
Şekil 3.13. Elde edilen kestirim parametreleri.	27
Şekil 3.14. Düşmesi istenilen indirgenmiş tümör hacmi.	28
Şekil 3.15. Biyolojik problemin yumuşak kontrol hata sinyali $e(t)$ .	40
Şekil 3.16. Problemin yumuşak (smooth) kontrol sonucunda elde edilen ilaç dozu.	40
Şekil 3.17. $q$ -taşıma kapasitesi ve $p$ -tümör hacminin zamana göre değişimi.	41
Şekil 3.18. Düşmesi istenilen indirgenmiş endotelial taşıma kapasitesi hacmi.	41
Şekil 3.19. $u(t)$ -ilaç dozunun zamana göre değişimi.	46
Şekil 3.20. $p(t)$ -tümör hacmi ve $p_d(t)$ -indirgenmiş hacmin zamana göre değişimi.	46
Şekil 3.21. $e(t)$ -hata sinyalinin zamana göre değişimi.	47
Şekil 3.22. $q(t)$ -taşıma kapasitesi ve $\hat{q}(t)$ -tahmin değerinin zamana göre değişimi.	47
Şekil 3.23. $\tilde{p}$ -tahmin hatasının zamana göre değişimi.	48

## KISALTMALAR

bFGF	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
PI	Oransal İntegral
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



## SİMGELER

$a, b$	Sabit katsayılar
$e(\cdot)$	Hata fonksiyonu
$K$	Kazanç sabitleri
$\mathcal{L}_\infty$	Sonsuz norm
$\eta$	Belirsizlik vektörü
$\mathbb{R}$	Reel sayı
$\mathbb{R}^+$	Pozitif reel sayılar
$\mathbb{R}^n$	$n$ -boyutlu reel değerli uzay
$t$	Zaman değişkeni
$s$	Kompleks değişken
$t_0$	Başlangıç zamanı
$u$	Kontrol işareti
$V(\cdot)$	Lyapunov fonksiyonu
$W$	Sistemin durum değişkenleri vektörü
$\theta$	Sistemin sabit parametreler vektörü
$x$	Durum değişkeni vektörü
$\dot{x}$	$x$ durum değişkenininin zamana göre türevi
$\ddot{x}$	$\dot{x}$ 'in zamana göre türevi
$x_0$	Başlangıç durumu
$x_d$	İstenilen $x$ durum değişkeni
$\square^T$	Transpoz
$\ \cdot\ $	Norm



## ÖZET

### ANTI-ANJİYOJENİK TÜMÖR TEDAVİSİ İÇİN KONTROLÖR VE GÖZLEMCİ TASARIMI

Çağdaş TUNCEROĞLU

Düzce Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik ve Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Uğur HASIRCI

Aralık 2018, 52 sayfa

Tümör tedavisinde anti-anjiyojenik tedavinin uygulanışı, lineer olmayan bir kontrol problemidir. Geliştirilen yeni teknikler ile tümör hacmini, anti-anjiyojenik tedavi ve optimum ilaç dozunu kullanarak, hastaya gereğinden fazla tedavinin ağır koşullarına maruz bırakmadan, büyümesini en aza indirmek amaç edinilmiştir. Bu amaçla, tümör hacmi için istenen uygun bir indirgenmiş değer tasarlanmıştır. Belirlenen tümör hacmine göre giriş parametrelerinin otomatik olarak düzenlenmesi gerektiği için problemin kendisi kapalı çevrim bir sistem oluşturmaktadır. Bu tez çalışmasında, ilk tasarlanan tam bilinen model bazlı denetleyici ile tüm parametrelerin bilinmesi durumunda kontrol amacının gerçekleştirilebildiği gösterilmiştir. İkinci denetleyici ise matematiksel modelin parametrik değerlerinin bilinmediği varsayıldığında, tam bilinen modeldeki sonuçların elde edilebileceği kanıtlamıştır. Kanıtlama, tahmin hatası ve Lyapunov tipi kararlılık analizi yöntemleri altında yapılmıştır. Üçüncü denetleyici ise matematiksel modeldeki parametrik belirsizlik durumunu farklı bir yaklaşım kullanarak benzer sonuçların bulunabileceğini göstermiştir. Son olarak problemin durum değişkenlerinin biyolojik olarak tahmin edilmesinin zorluğu sebebiyle bir gözlemci tasarlanmıştır. Elde edilen sayısal benzetim sonuçları ile tümör hacminin belirlenen indirgenmiş değere küçültülebildiği gösterilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Gözlemci tasarımı, Lineer olmayan kontrol, Lyapunov kararlılık analizi, Tümör gelişimi.

## ABSTRACT

### CONTROLLER AND OBSERVER DESIGN FOR ANTI-ANGIOGENIC TUMOR TREATMENT

Cagdas TUNCEROGLU

Duzce University

Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Electrical-Electronics  
and Computer Engineering

Master's Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ugur HASIRCI

December 2018, 52 pages

The application of anti-angiogenic therapy in tumor treatment is a nonlinear control problem. By using new techniques, tumor volume is aimed to minimize growth using anti-angiogenic treatment and optimum drug dose without exposing the severe conditions of excessive treatment at patient. For this purpose, a suitable reduced desired value for tumor volume is designed. Since automatic adjust of input parameters according to the desired tumor is necessary, the problem is itself a closed loop system. In this thesis, it is proved that the control purpose can be realized with the first designed exact model knowledge based controller if all parameters are known. The second controller, on the assumption that the parametric values of the mathematical model are not known, proved that the results in the exact model knowledge could be obtained. Evidence was made under estimation error and Lyapunov type stability analysis methods. At the third controller it is proved same results with other two controllers can be obtained if parametric uncertainty exist via using different approach. Finally, an observer is designed because of the difficulty of biologically measuring the state variables of the model. The results of the numerical simulation show that the volume of the tumor can be reduced to a minimized value.

**Keywords:** Lyapunov stability analysis, Nonlinear control, Observer design, Tumor growth.

## 1. GİRİŞ

DNA'ları hasara uğramış hücrelerin, kontrol edilemeyecek veya normal olmayan bir şekilde büyümesi ve çoğalmasına kanser adı verilmiştir. Türkiye’de, yıllık yeni kanser vakası teşhis edilme sayısı 163.500’e ulaşmaktadır ve bu günlük 450 kişinin kanser teşhisi aldığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Kadınlarda en sık görülen göğüs kanseri iken, akciğer ve prostat kanseri erkeklerde sıklıkla görülen kanser türleridir [1].

Kansere neden olan tümörler, neredeyse her doku ve organda ortaya çıkabilirler. Malign ve benign yani kötü huylu ve iyi huylu olabilirler. Malign olan tümörler kansere neden olurken; benign tümörler kansere neden olmazlar. Başlangıçta tümör hücreleri difüzyon ile ihtiyaçları olan besin ve oksijeni çevrelerindeki dokulardan alırlar. Tümör hücreleri, difüzyon ile çekirdeklerine besini ulaştırmaya devam ettikleri sürece belli bir rejimde çoğalmaya devam ederler. Ancak hücreler yaklaşık 1-2 mm boyutuna ulaştıklarında, difüzyon ile hücre çekirdeklerine besin iletemezler. Tümör hücrelerinde, anjiyogenezi meydana getirecek tetiklemeler gerçekleştiğinde; hücreler tarafından vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) salgılanır [2]. Bu faktörler ile çevredeki dokular ve tümör hücreleri arasında damarlanma oluşur. Tümör ve yardımcı damarlanma çevredeki dokulardan gerekli besinleri alıp, atıklarını boşaltarak; birlikte gelişip çoğalırlar. Bu, insan sağlığı için büyük bir tehlike olan metastaza neden olur [3], [4].

Anti-anjiyojenik tedavilerde bu damarlanmanın durdurulması amaçlanır. Bu tedaviler, bir kanser tedavi yöntemi olarak kabul edilip geliştirilmişlerdir. Tümör boyutu ve damarlanma birbirinden bağımsız olarak düşünülemez; yani tümörün büyüme oranı doğrudan damarlanma yapısına bağlıdır. Dahası aralarındaki bağlantı sürekli olarak değişen ve lineer olmayan bir yapıya sahiptir. Bu nedenle de optimal bir tedavi dozunun belirlenmesi zordur. Bu şekilde, kompleks ilişkileri olan sistemlerin modellenmesi genellikle kapalı döngü kontrolü vasıtasıyla yapılır [5]. Anjiyogenezin dinamiklerini tanımlayan birkaç matematiksel model vardır. Bu modellerin bazıları biyolojik süreçlerin karmaşıklığını tam olarak açıklamaya çalışır. Ramanujan ve ekibi pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik sinyallerin dengesine dayanan bir tümör büyümesi

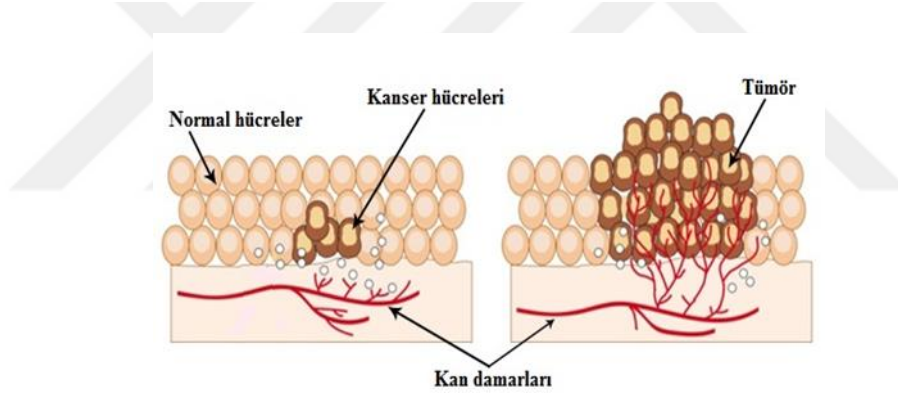
modeli sundular [6]. Bu model matematiksel analiz için uygulanabilir değildi. Vaskülatürün (damar düzeni) gelişimini içeren, vasküler fazda tümör büyümesini tanımlamayı amaçlayan matematiksel modeller ise oldukça azdır. Hahnfeldt ve çalışma arkadaşları, vasküler ağ gelişiminin tümör büyüme sürecini kontrol ettiği kavramını vurgulayan basit bir matematiksel model geliştirmiştir ve biyolojik olarak da geçerliliğini doğrulamışlardır. Bu iki boyutlu model, tümör hacmi ve endotel hücrelerin taşıma kapasitesi arasındaki etkileşimleri tanımlamak için sıradan diferansiyel denklemlerden oluşmuştur. Model, anti-anjiyojenik ilaçların etkisini kolayca gösterebilmiş ve modelin tahminleri, ilaçlarla tedavi edilen farelere yerleştirilmiş deneysel bir deri altı tümörünün hacim tepkisi ile başarılı bir şekilde karşılaştırılmıştır [7]. Minimum tümör büyüklüğünü gerçekleştirmek için belirli bir miktarda ilaç dozunun uygulanması esasına dayanan optimal bir kontrol Ledzewicz ve çalışma arkadaşları tarafından önerilmiştir. Anti-anjiyojenik tümör tedavisinin optimal kontrolü için kullanılacak birçok denetleyici dizaynı, onlar tarafından tasarlanmıştır. Bu denetleyicilerden bazıları açık döngü [8], [9], bazıları da tam bilinen model bazlı kapalı döngü denetleyicisidir [10], [11]. 1999 yılında d'Onofrio ve Gandolfi problem için yeni bir açık döngü denetleyicisi ileri sürmüşlerdir [12]. Buna ek olarak, tümör eradikasyonu için kararlı bir anti-anjiyojenik ajan infüzyonunu ortaya koymuşlardır [13]. 2010'da Nath ve arkadaşları tamamen farklı bir yaklaşım önermişlerdir. İlaç dozunu düzenleyerek endotel hücrelerinin taşıma kapasitesini en aza indirmek için kapalı döngü optimal kontrol tekniğini kullandılar. Uygulanan ilaç dozu belli bir süre sonra durdurulur, böylece anti-anjiyojenik ajanların uzun süreli veya ömür boyu infüzyonuna gerek kalmamış olur [14].

Bu tez çalışmasında, optimal kontrolün tümörü küçültmesi esasına dayanan ve uygulanan ilaç dozunun belli bir süre sonra durdurulduğu model kullanılmıştır. Modelin istenilen sonuçları elde etmesinde lineer olmayan bir denetleyici kullanılmıştır. İlk etapta modeldeki tüm parametrelerin değerinin tam olarak bilindiği varsayılarak; bir tam bilinen model bazlı denetleyici ile sonuçların elde edilebilirliği incelenmiştir. Lyapunov kararlılık analizi ve bir izleme hatası tekniği ile tümörün hacminin, belirlenen indirgenmiş hacme sürülebildiği gözlemlenmiştir. Model bir biyolojik sistemi simgelediği için bazı parametrelerinin kesin olarak bilinebilmesi mümkün değildir. Bu yüzden problemdeki parametrik belirsizliklerin bulunabilmesi için uyarlamalı (adaptif) denetleyici tekniği kullanılmıştır. Tam bilinen model bazlı denetleyiciye benzer şekilde,

yine Lyapunov analizi ve izleme hatası teknikleri kullanılmıştır. Farklı olarak, bilinmeyen terimlerin yerine onların tahmini değerleri analizde kullanılmıştır ve izleme hatasına ek olarak da bir tahmin hatası terimi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar ile tahmini değerlerin kullanılmasına rağmen, tümör hacminin indirgenmiş değere ulaşabildiği görülmüştür. Sunulan uyarlamalı denetleyici, her bir belirsiz parametreyi, ileri besleme süresini düzenleyerek ve sürekli olarak tahmin edilen değerleri uyarlayarak bağımsız olarak tahmin etmeye çalışır. Uyarlamalı denetleyicideki tahmin hatası; tümör hacminin gerçek değeri ve tahmini değeri arasındaki farktan oluşmaktaydı. Diğer yandan tanıtılan üçüncü denetleyici olan gürbüz denetleyicide ise, tümör hacmi ve taşıma kapasitesi birbirinden ayrı olarak düşünülmemeyeceği için, tahmin hatası terimi endotelial hücrelerin taşıma kapasitesinin gerçek ve tahmini değeri arasındaki farktan oluşmaktadır. Gürbüz kontrolde sistemdeki belirsizlikler bir genel sorun olarak tanıtılmakta ve belirsiz parametreler tek tek tahmin edilmeye çalışılmamaktadır. Bunun yerine, geri bildirim terimi, kontrol sisteminin belirsiz parametrelerin gerçek değerleri ile tahminleri arasındaki farkı, belli bir değer ile sınırlandırma yöntemini uygulamaktadır. Önceden belirlenen sınırlandırma fonksiyonu ile denetleyicinin sisteme olan cevabı bulunabilmekte ve kontrol amacı olan taşıma kapasitesini belirlenen değere sürebilme işlemi gerçekleştirilmektedir. Gürbüz kontrolde belirsizliklere teker teker ulaşabilmek mümkün değildir çünkü tüm bilinmeyen parametreler tek bir belirsizlik olarak ele alınıp işlem yapılmıştır. Biyolojik sistemde asıl sorun ise endotelial hücrelerin taşıma kapasitesinin ölçülebilmesinde bilinen bir yönteminin olmayışıdır. Bu nedenle uyarlamalı denetleyicideki parametrik kestirimden farklı olarak; durum kestirimi yöntemiyle yani gözlemci tasarımıyla; modeldeki bilinmeyen durum değişkeninin tahmin değeri bulunmaya çalışılmıştır. Hata sinyali analizi ile birlikte bulunan durum değişkeninin tahmin ifadesi, tasarlanan gözlemci fonksiyonu ile birlikte benzetimde incelendiğinde; tahmin değerinin gerçek değere ulaştığı gözlenmiştir.

## 2. TÜMÖR

Kanser, ilgili hastalıkların oluşturduğu toplama verilen genel bir isimdir. Vücuttaki bir hücrenin sürekli bir bölünme ile çevre dokulara yayılımı; tüm kanser türlerinde görülmektedir. İnsan vücudundaki herhangi bir yerde oluşabilirler. Hücrelerin büyümesi, bölünmesi ve vücutta ihtiyaç duyuldukça yeni hücreler oluşturması, insan vücudunun normal şartlardaki işleyişidir. Yaşlanan ve hasara uğrayan hücrelerin yerini yeni hücreler alır. Ancak kanser ortaya çıktığında vücudun bu düzenli işleyişi bozulur. Hücreler anormalleşmeye başlar. Yaşlı ve hasarlı hücreler ölmeleri gerekirken, hayatta kalmaya başlarlar. Vücudun ihtiyacı olmadığı yeni hücreler oluşur. Bu hücreler durmadan bölünüp çoğalarak tümör adı verilen büyümeyi oluştururlar. Şekil 2.1’de kanser hücrelerinin tümör oluşumu görülmektedir.

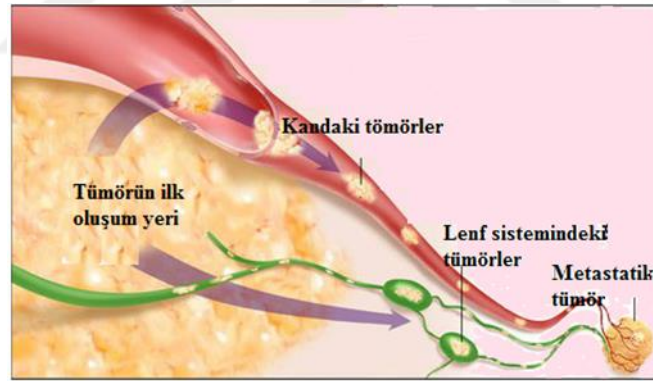


Şekil 2.1. Kanser hücreleri ve tümör kitlesinin oluşumu [15].

Kansere neden olan tümörlere malign denir. Bu tümörler çevrelerindeki dokulara yayılarak; işgal ederler. Malign tümörler büyüdükçe, kan veya lenf sistemi yoluyla uzak dokulara erişerek; yeni tümörler oluşturabilirler. Benign tümörler malign tümörlerden farklı olarak, çevrelerindeki dokulara yayılıp işgal etmezler. Bu tümörlerin hacmi bazen büyük olabilir. Benign tümörler vücuttan alındığında tekrar geri büyümeyizken; malign olanlar geri büyürler. Vücudun birçok yerinde ortaya çıkabilen benign tümörden farklı olarak, benign beyin tümörleri insan hayatını tehdit eder [16]. Kanser hücreleri, normal hücrelerden birçok şekilde farklılık gösterirler. Normal hücreler, vücuttaki spesifik fonksiyonlara göre çok farklı hücre tiplerine olgunlaşır; kanser hücrelerinde ise bu özellik yoktur.

Bu, normal hücrelerden farklı olarak kanser hücrelerinin durmadan bölünmeye devam etmesinin bir nedenidir. Buna ek olarak, kanser hücreleri normal olarak hücrelerin bölünmeyi durdurmalarına ya da programlanmış hücre ölümü ya da vücudun gereksiz hücrelerden kurtulmak için kullandığı apoptoz olarak bilinen bir işleme başladığını söyleyen sinyalleri göz ardı edebilmektedir. Mikro çevreyi oluşturan; bir hücreyi çevreleyen ve besleyen normal hücreler, moleküller ve kan damarları kanser hücreleri tarafından etkilenebilir. Örneğin, kanser hücreleri, büyümeleri için gereken oksijeni ve besinleri elde etmek amacıyla kullanacağı kan damarlarını oluşturmak için yakındaki normal hücreleri indükleyebilir. Bu kan damarları ayrıca, atık ürünleri tümörlerden de uzaklaştırır [17].

Oluşmaya başladığı yerden, farklı bir yerde yayılma gösteren tümörlere metastatik tümör ve bu sürece de metastaz adı verilir. Bu tümörler vücudun işleyişine ciddi zararlar verir. Kanserden hayatını kaybeden çoğu insan metastatik kanserden ölür. Tedaviler, metastatik tümörlü kişilerin yaşamlarının uzamasına yardımcı olabilir. Genel olarak, metastatik tümör tedavisinin temel amacı, kanserin büyümesini kontrol etmek veya bunun neden olduğu semptomları azaltmaktır.



Şekil 2.2. Tümör hücrelerinin dolaşım sistemiyle diğer bölgelere yayılması [18].

## 2.1. ANJİYOGENEZ

Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumuna verilen addır. Kan damarlarının iç duvar yapısını oluşturan endotel hücrelerin, büyümesi ve farklılaşması, anjiyogenez sürecinde meydana gelir. Anjiyogenez; bebeğin anne karnında iken damarların oluşmasını, yetişkinlerde hasarlı damarların onarılmasını ve vücudun ihtiyaç duyduğu çeşitli görevlerdeki damar oluşumunu sağlar [19].

Anjiyogenez, kanserin büyümesinde yayılmasında, kritik bir etkiye sahiptir. Boyutu birkaç milimetreyi aşan tümörler artık kan damarlarına ihtiyaç duyarlar. Kansersiz tümör hücrelerinin, normal hücrelere sinyal gönderen molekülleri serbest bırakmaları ile tümör anjiyogenezi başlar. Bu sinyal, konakçı dokudaki bazı genleri etkinleştirir, bu da proteinlerin yeni kan damarları büyümesini teşvik eder [20]. Araştırmacıların tümörlerle ilgili araştırdıkları ilk konu anjiyogeneze ihtiyaç olup olmadığıydı. Araştırmacılar, kanserli bir tümörü bir laboratuvar hayvanından çıkardılar ve tümördeki kanser hücrelerinin bazılarını, aynı hayvan türünden çıkarılmış normal bir organa enjekte ettiler. Organ daha sonra bir cam odaya yerleştirildi ve bir veya iki hafta boyunca canlı tutmak için bir besin çözeltisi organ içine pompalandı. Bilim adamları kanser hücrelerinin küçük tümörlere dönüştüğünü ve organın kan damarları ile bağlantı kurmadığını fark ettiler. Sonuç olarak da, tümör büyümesinin yaklaşık 1-2 mm çapında durduğunu gözlemlediler ve anjiyogenez olmadan, tümör büyümesinin duracağı sonucuna vardılar [21]. Anjiyogenez gerçekleştiğinde kanser büyümesinin devam edip edemeyeceğini öğrenmek için tasarlanan bir başka deneyde, aynı organın iki ayrı bölgesindeki kanser hücrelerinin davranışlarını incelediler. Bir tavşan gözünde besin öğelerinin bulunduğu iki farklı bölge seçtiler. Bu bölgelerden sadece biri anjiyogenezi destekleyebiliyordu. Bilim adamları, kanser hücrelerinin aynı başlangıç enjeksiyonu ile 1-2 mm çapında büyüdüğünü ve daha sonra yakın kan damarları olmayan bölgede bulunanda büyümenin durduğunu, ancak kan damarlarının bulunduğu bölgeye yerleştirilende 2 mm'den fazla büyüme olduğunu gözlemlediler ve anjiyogenez ile tümör büyümesinin devam ettiği sonucuna ulaştılar [22]. Çalışmalarda bir düzine farklı proteinin yanı sıra birkaç küçük molekülde, "anjiyojenik" olarak tanımlanmıştır, yani anjiyogenez için sinyal olarak tümörler tarafından salınırlar. Bu moleküller arasında, iki proteinin, tümör büyümesinin devamlılığında önemli bir yeri olduğu görülmektedir: VEGF ve bFGF. VEGF ve bFGF, pek çok kanser hücresi türü tarafından ve belirli tiplerdeki normal hücreler tarafından üretilmektedir [23].

Anjiyogenez inhibitörlerinin keşfi ile bu moleküllerin, kanserin büyümesini durdurabileceği ya da kısıtlayabileceği ve tedavide kullanılabileceği konusu ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar konuyu, hayvanlar üzerinde yapılan birçok deneyde incelemişlerdir. Bir çalışmada, çok çeşitli kanser türlerine sahip fareler, bir anjiyogenez inhibitörü olan endostatin enjeksiyonları ile tedavi edildi. Uygulanan tedavinin birkaç döngüsünden sonra, kanser hücrelerinin farelere enjekte edildiği bölgedeki ilk tümörün,



neredeysi ortadan kaybolduğu görüldü. Anjiyogenez inhibitörlerinin, insanlardaki tümör hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını önlemesi ve durdurması üzerindeki çalışmalar ise hala devam etmektedir. Bu tedavi yöntemleri kanseri tamamen yok etmemektedir. Sadece endotel yapının gelişimini engeller. Bu, dolaylı olarak, gerekli beslenmeden yoksun olan tümörü etkiler ve tümör gelişiminin gerilemesine neden olur. Geleneksel kemoterapinin aksine bu tedavi yöntemleri, sürekli mutasyona uğrayan tümör hücrelerinden çok genetik olarak daha kararlı endotelial hücreleri hedefler. Sonuç olarak, deneysel kanserde anjiyojenik inhibitörlere karşı bağışıklık gelişmez. Uygulanan anjiyogenez inhibitör tedavi yöntemlerinin, hastalar üzerinde hafif yan etkileri olacağı düşünülmüştür, ancak daha sonraki çalışmalar ile birçok normal vücut fonksiyonuna zararlı etkileri olduğu görülmüştür. Yara iyileşmesi, kalp ve böbrek fonksiyonu, üreme gibi sistemlerin hasar grdğu tespit edilmiştir. Tedavinin yan etkileri arasına kanama problemleri, arterlerde pıhtılar ve hipertansiyon sayılabilir. Hasta bu tedavi yöntemlerine ne kadar uzun süre maruz kalırsa; zararlı etkileri o kadar fazla olacaktır. Anjiyogenez inhibitör tedavisinin tüm yan etkilerinin bilinmesi mümkün değildir; daha çok hasta bu yöntemlerle tedavi edildikçe, doktorlar olası yan etkiler hakkında daha fazla bilgi edineceklerdir [24].



### 3. PROBLEMİN MATEMATİKSEL MODELİ

Matematiksel modelleme, hipotezlerin test edilmesinde, deneylerin doğrulanmasında ve karmaşık sistemlerin dinamiklerinin benzetiminde kullanılan önemli bir yöntemdir. Matematiksel modeller, dinamik sistemlerin mekanik temellerini anlamaya yardımcı olmasına ek olarak, karmaşık laboratuvar deneyleri olmaksızın sistemleri nispeten hızlı ve pratik bir şekilde benzetiminde kullanılır. Diferansiyel denklem modelleri ve bireysel tabanlı hücre modelleri, yirmi yıl önce nicel kanser biyolojisine giden yolu açtı. Böylece onkoloji alanı, deneysel veya klinik verilerin yardımıyla düzenlenen modeller ile tümör gelişimi ile ilgili hipotezleri değerlendirebilir ve tedavi seçeneklerini klinik çalışmalardan önce kapsamlı bir şekilde analiz edilebilir hale geldi [25].

Ledzewicz ve arkadaşları, literatüre tümör tedavisinin matematiksel modellenmesi ile ilgili olarak büyük katkı sağlamışlardır. Anti-anjiyojenik tümör tedavisinin optimal kontrolü için birçok denetleyici onlar tarafından öne sürülmüştür, bunların çoğu açık döngü sistemi ve bazıları kesin model bilgisi ile kapalı döngü sistemidir [8]-[11]. Nath ve arkadaşları, ilaç dozunu düzenleyerek endotel hücrelerin taşıma kapasitesini, bir kapalı döngü kontrol tekniği ile azaltarak; ilaç dozunu belirli bir süre sonra durduracak bir denetleyici tasarlamışlardır. Bu sayede hastalar, anti-anjiyojenik ilacın yıpratıcı etkilerine ömür boyu maruz kalmamış olacaklardı [14].

Sistemi tamamen modellemeyi öneren bazı dinamik modeller, sürecin biyolojik yönü nedeniyle kontrol tasarımı için kullanışlı değildi. Hahnfeldt ve arkadaşları tarafından 1999 yılında biyomühendislik çalışmaları için deneysel bir doğrulama ile uygun bir model önerilmiştir. Bu durum-uzay modeli, bir kontrol tasarımı için anti-anjiyojenik ajanların etkilerini tarif eder. Bu model, inhibitöre bağlı bir tümör büyümesini ele almaktadır. Modelin matematiksel ifadesinde; tümör kütlesi, tümör kütledeki değişim oranı ve bir tümör hacmini azaltma faktörü olan inhibitörler yer almaktadır [7].

Ergun ve arkadaşları modeli 2003 yılında değiştirmişlerdir. Onlar, Hahnfeldt'in modelindeki ilaç faktörü olan inhibitörlerin dâhil olmadığı bir matematiksel model geliştirmişlerdir. Bu yeni modelin matematiksel ifadesinde; tümör hacmi ve endotelial

hücrelerin taşıma kapasitesi ifadeleri yer almaktaydı [26].

d'Onofrio ve Gandolfi 2004 yılında bu modele son halini vermişlerdir [12]. Modelin son hali;

$$\begin{aligned}\dot{p} &= \alpha p \left(1 - \frac{p}{q}\right) \\ \dot{q} &= bq - dp^{2/3}q - Guq\end{aligned}\tag{3.1}$$

$p(t) \in \mathbb{R}_+^1$  : tümör hacmi ( $\text{mm}^3$ ),

$q(t) \in \mathbb{R}_+^1$  : endotelyal hücrelerin taşıma kapasitesi ( $\text{mm}^3$ ),

$\alpha \in \mathbb{R}_+$  : pozitif tümör büyüme parametresi,

$b, d \in \mathbb{R}_+$  : büyüme sabitleri,

$G \in \mathbb{R}_+$  : anti-anjiyojenik tümör öldürme parametresi,

$u$  : anti-anjiyojenik ilaç dozu ve aynı zamanda kontrol girişi.

d'Onofrio ve Gandolfi tarafından öne sürülen model, tümör büyümesini, endotelyal büyümeyi ve anti-anjiyojenik tedavinin etkisini ilişkilendirmektedir. Bu model ile ilaç etkilerinin ayrıntılı bir tanımı yapılmış oldu. Daha önce bahsedildiği gibi, tümör anti-anjiyojenik terapisi, ilaçların uzun süreli veya ömür boyu verilmesini gerektirebilir; bu nedenle, tümör boyutunu minimumda tutan ve mümkün olan en az sürekli ilaç dozunu kullanarak büyümesini önleyen bir tümör indirgeme tekniğinin diğer modellere göre daha fazla avantajı bulunmaktadır. Uygulanacak kontrol teknikleri ile endotelyal hücrelerin taşıma kapasitesinin ve dolayısıyla tümörün optimum büyüklüğünün, istenen optimum bir değere getirilmesi; belirlenen bir kontrol girişi yani ilaç dozu ile mümkün olacaktır. Sistemin kararlı durum özelliklerini incelemek için Denklem (3.1)'deki modellerde; sabit ilaç dozu için bir denge hesaplaması yapılır.  $u = u_0$ ;  $u_0 \in \mathbb{R}$  olmak üzere  $u(t)$ 'nin kararlı durum değerleridir. Modelin sağ taraftaki denklikler sıfıra eşitlendiğinde;

$$\begin{aligned}0 &= \alpha p \left(1 - \frac{p}{q}\right) & \alpha p &= \frac{\alpha p^2}{q} \\ \alpha p q &= \alpha p^2 & p_0 &= q_0 = 0\end{aligned}\tag{3.2}$$

$$\begin{aligned}
0 &= bq - dp^{2/3}q - Guq & 0 &= b - dp^{2/3} - Gu \\
\frac{b - Gu}{d} &= dp^{2/3} & p_0 = q_0 &= \left( \frac{b - Gu_0}{d} \right)^{3/2}
\end{aligned} \tag{3.3}$$

Dikkat edilmelidir ki,  $p_0 = q_0 = 0$  olması biyolojik olarak mümkün değildir çünkü  $p(t)$  tümör hacmiyken,  $q(t)$ 'de hücrelerin taşıma kapasitesidir ve bu iki değer sıfır olamaz. Yani  $p(t) > 0$  ve  $q(t) > 0$  kabul edilir böylece analiz biyolojik olarak gerçekçi bir alanda sınırlandırılır. Verilen Denklem (3.3)'deki denklik ele alınarak; kontrol girişi olan  $u(t)$ 'nin sıfır olması durumunda:  $p(t)$  ve  $q(t)$  birlikte belirlenen büyüme sabitleri  $b$  ve  $d$ 'ye göre denge değerlerine ulaşır [14].

Nath ve arkadaşları tarafından sağlanan yararlı bir denge noktası analizi,  $p_0 = q_0$  durumunda;  $p_0$  ve  $q_0$ ,  $p(t)$  ve  $q(t)$  durumlarının denge noktaları olmak üzere, sistemin dengede olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak da,  $p(t)$  sınırlı olduğu sürece  $q(t)$ 'de sınırlı olacaktır. Bu nedenle amaç  $p(t)$ 'yi kararlı hale getirmektir. Kontrol amacı, tümör hacmini  $p(t)$ 'yi, istenen sabit bir değere sahip  $p_d(t)$ 'ye götürmektir.  $p_d(t)$ 'nin iki kez türevi alınabilir ve tüm türevlerinin sınırlı olduğu varsayılır [27].

Kontrol giriş sinyali sadece Denklem (3.1)'deki ikinci durum denkleminde bulunmaktadır. Kontrol hedefi ise, ilk durum değişkeninde bulunan  $p(t)$ 'dir. Tasarlanacak denetleyicilerin performansını gözlemlemek için bir izleme hatası sinyali olarak “ $e$ ” tanımlanabilir.

Bu hata sinyali;

$$e = p - p_d \tag{3.4}$$

Hata sinyalinin dinamikleri incelenerek farklı denetleyici tasarımları ele alınabilir.

### 3.1. TAM BİLİNEN MODEL BAZLI DENETLEYİCİ TASARIMI

Tam bilinen model bazlı denetleyiciler, isminin ima ettiği gibi tanımlanır. Yani, bu tür bir yaklaşım, ileriye dönük kontrol algoritmasının bir parçası olarak, sistemlerin dinamik modelini kullanır, dolayısıyla model tam olarak bilinmelidir. Bu denetleyiciler ayrıca sistemdeki belirsizliklerin modellenmesinin, nasıl ele alınabileceği hakkında bilgi sağlar. Bu bölümde ilk olarak, tam bilinen model bazlı denetleyicinin performansını

incelemek için kullanılacak basit bir Lyapunov örneği sunulacaktır. Kontrol tekniğini göstermek için, birinci dereceden doğrusal olmayan bir sistem için bir izleme denetleyicisi tasarlanacaktır. Bu izleme hatasının, üstel olarak hızlı bir şekilde sifira sürülebildiği gösterilecektir ve sonrasında, izleme hatasının asimptotik olarak hızlı sifira gittiğini göstermek için kararlılık araçlarının kullanımı açıklanacaktır.

Biyolojik modele geçmeden önce, bir kapalı devre sisteminin kararlılığını analiz etmek için; birinci dereceden bir sistem aşağıda verilmiştir;

$$\dot{x} = -ax^3 - b \sin(t) + u \quad (3.5)$$

$x(t)$  sistemin durum vektörü,  $u(t)$  kontrol girişi ve  $a, b$  bilinen sabit değerlerdir. Verilen sistemin kontrol amacı; tasarlanacak  $u(t)$  ile durum değişkeni  $x(t)$ 'nin istenen bir  $x_d(t)$  yörüngesini izlemesidir.  $x_d(t)$ 'yi ilk türevinin sürekli ve tüm zaman aralığında sınırlı olduğu varsayılır. İzleme problemi için ilgili izleme hatası  $e(t)$ ;

$$e = x - x_d \quad (3.6)$$

Hata sinyali olan  $e$ 'nin sifira gitmesi istenir böylece  $x, x_d$ 'ye gidecek ve izleme durumu gerçekleşecektir. Denetleyiciyi tasarlamadan önce sistemin kararlılığını incelersek;

$$\begin{aligned} \dot{e} &= \dot{x} - \dot{x}_d \\ &= (-ax^3 - b \sin(t) + u) - \dot{x}_d \\ &= -\dot{x}_d - ax^3 - b \sin(t) + u \end{aligned} \quad (3.7)$$

$e$  sinyali için Lyapunov fonksiyonu;

$$V(t) = \frac{1}{2} e^2(t) \quad (3.8)$$

Fonksiyonun türevi alındığında;

$$\dot{V}(t) = e(t)\dot{e}(t) \quad (3.9)$$

Lyapunov kararlılığı için aşağıdaki;

$$\begin{aligned}
V(0) &= 0 \\
V(t) &> 0 \\
\dot{V}(t) &\leq 0
\end{aligned} \tag{3.10}$$

şartları sağlaması gerekir. Verilen örnekte bu şartlar incelenirse;

$$\begin{aligned}
\dot{V}(t) &= e(t)\dot{e}(t) \\
&= e(t)[- \dot{x}_d - ax^3 - b \sin(t) + u]
\end{aligned} \tag{3.11}$$

Sistemin kontrol girişi olan  $u$  fonksiyonu Lyapunov kararlılığına göre aşağıdaki gibi seçilir;

$$u = \dot{x}_d + ax^3 + b \sin(t) - e \tag{3.12}$$

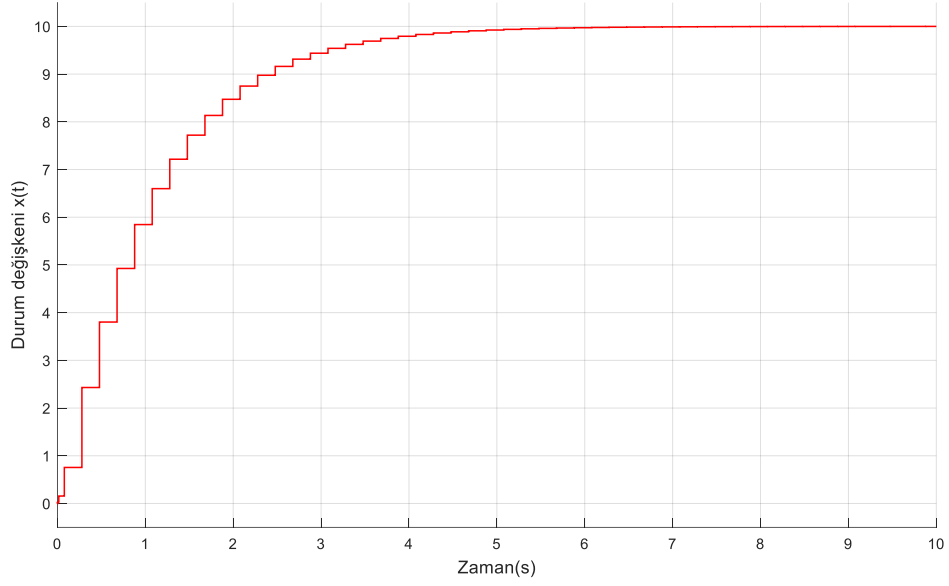
Bu durumda Lyapunov fonksiyonunun türevi;

$$\dot{V}(t) = -e^2 \tag{3.13}$$

olarak elde edilir. Görüleceği üzere Denklem (3.8)'deki fonksiyonun türevi negatif olmaktadır. Fonksiyon ve fonksiyonun türevi birlikte düşünüldüğünde;

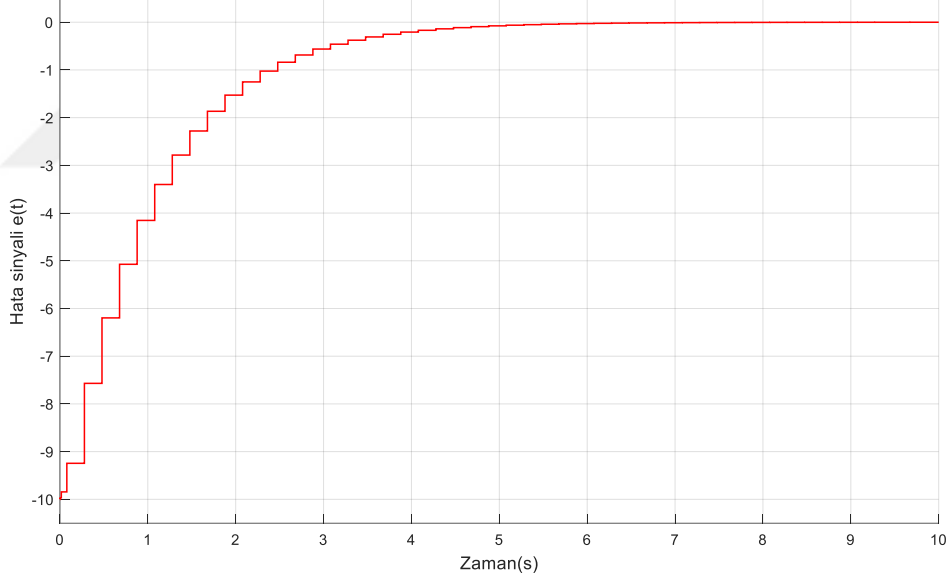
$$\begin{aligned}
\dot{V} &= 2V \\
\frac{dV}{dt} &= 2V \rightarrow \frac{dV}{V} = 2dt \\
\int \frac{1}{V} dV &= \int 2dt \rightarrow V(t) = V(0)e^{-2t}
\end{aligned} \tag{3.14}$$

$V$  fonksiyonunun,  $t$  sonsuza giderken, üstel olarak sifira gideceği söylenebilir.  $V$ 'nin sifira gittiği durumda hata sinyali olan  $e$ 'de sifira gider. Bu durumda kontrol amacı olan  $x$ 'in  $x_d$ 'yi izlemesi gerçekleşmiş olur.  $u$  kontrol girişinin ise sınırlı olması gerekir.  $\dot{x}_d$ ,  $x_d$  sınırlı olduğu için sınırlıdır,  $ax^3$  terimi de sınırlıdır,  $e$  hata sinyali sifira gitmektedir,  $\sin(t)$ 'de sınırlı olduğu için  $u$ 'nun bütün terimleri sınırlı olduğundan  $u$ 'da sınırlıdır [28]. Denklem (3.5)'deki sistemin sabit bir  $x_d$  değerindeki  $x(t)$ ,  $u$  ve  $e$  sinyalinin benzetim sonucundaki elde edilen grafikleri aşağıdaki gibidir.



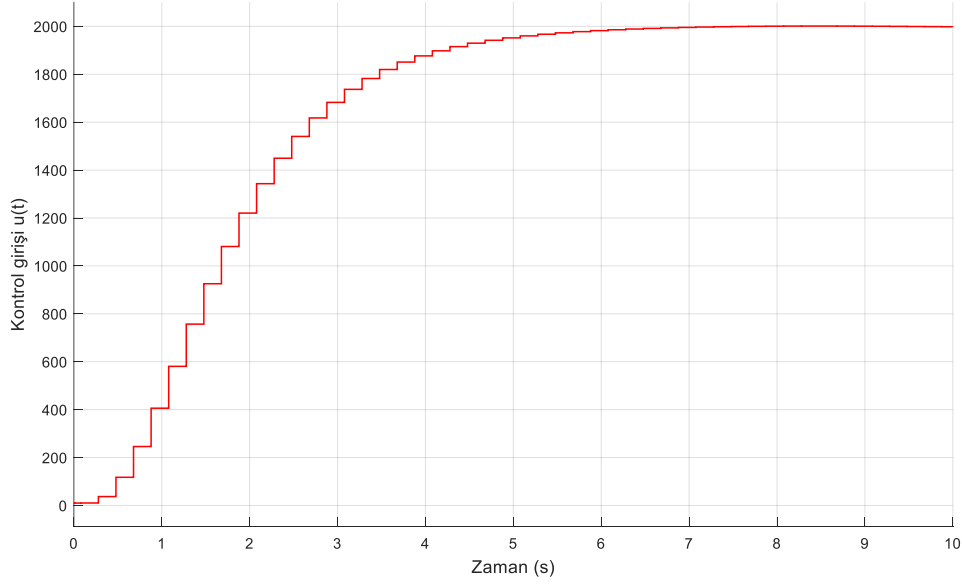
Şekil 3.1.  $x(t)$ 'nin zamana göre değişimi.

Şekil 3.1'de görüleceği üzere  $x(t)$  sinyali belirlenen sınırlı bir  $x_d(t)$  değerine oturmuştur.



Şekil 3.2. Hata sinyali  $e(t)$ 'nin zamana göre değişimi.

Kontrol amaçlarından biri olan  $e(t)$  sinyalinin üstel olarak sıfıra oturduğu görülmektedir.



Şekil 3.3. Kontrol sinyali  $u(t)$ 'nin zamana göre değişimi.

Kontrol sinyalinin de belli bir süre sonra sınırlı bir değere oturduğu görülebilmektedir. Grafiklerden yola çıkarak sistemimizin kararlı olduğunu söyleyebiliriz.

### 3.1.1. Tam Bilinen Model Bazlı Denetleyicinin Biyolojik Modele Uygulanması

Biyolojik modeldeki tüm parametrik değerlerin " $\alpha$ ,  $G$ ,  $b$  ve  $d$ " ve durum değişkenleri " $p$  ve  $q$ " biliniyor ve ölçülebiliyor varsayımı ile Denklem (3.1)'deki biyolojik sistem için tam bilinen model bazlı denetleyici uygulanacak olursa;

$$\begin{aligned}
 e &= p - p_d \\
 \dot{e} &= \dot{p} - \dot{p}_d \\
 &= \alpha p - \alpha \frac{p^2}{q} - \dot{p}_d
 \end{aligned} \tag{3.15}$$

Hata sinyalinin türevi Denklem (3.15)'deki gibi bulunur. Tümör hacmi olan  $p$  ile endotel hücrelerin taşıma kapasitesi olan  $q$  birbirinden bağımsız olarak düşünülmemeyeceğinden ve taşıma kapasitesini istenilen bir değere düşürmek problemin çözümüne doğrudan etkileyeceğinden, sistemi çözerken  $q_d$  değeri kullanılabilir. Hata sinyalinin türev denkleğine, geri adımlamalı kontrol yöntemi kullanılarak,  $(\alpha p^2/q_d)$  terimi ekleyip çıkartılırsa;



$$\begin{aligned}
\dot{e} &= \alpha p - \alpha \frac{p^2}{q} - \dot{p}_d + \alpha \frac{p^2}{q_d} - \alpha \frac{p^2}{q_d} \\
&= \alpha p - \alpha p^2 \left( \frac{1}{q} - \frac{1}{q_d} \right) - \dot{p}_d - \alpha \frac{p^2}{q_d}
\end{aligned} \tag{3.16}$$

Ekleyip çıkarılan terimde  $q_d$ ,  $q$  için istenen yörüngeyi temsil etmektedir. Denklem (3.16)'daki denklik için geri adımlamalı kontrol terimi olarak, yeni hata sinyali  $z(t)$  tanımlanabilir.

$$z \triangleq \frac{1}{q} - \frac{1}{q_d} \tag{3.17}$$

Yeni hata sinyali ile birlikte Denklem (3.16)'nın yeni hali;

$$\dot{e} = \alpha p - \alpha p^2 z - \dot{p}_d - \alpha \frac{p^2}{q_d} \tag{3.18}$$

olur. Denklem (3.18)'deki denklikten  $q_d$ , denklemde sadece hata sinyalleri kalacak şekilde tasarlanacak olursa;

$$\frac{1}{q_d} = \frac{-\alpha p + \dot{p}_d - K_e e}{-\alpha p^2} \tag{3.19}$$

Bulunan  $q_d$ 'nin ifadesi Denklem (3.18)'de kullanılacak olursa, hata sinyalinin yeni hali;

$$\dot{e} = -K_e e - \alpha p^2 z \tag{3.20}$$

Denklem (3.20)'de,  $K_e \in \mathbb{R}^+$  bir kontrol kazancıdır. Denklem (3.17)'deki  $z(t)$  hata sinyaline geri dönüldüğünde, sinyalin türevi alınıp, denklemin sağ ve sol tarafı bir  $N$  katsayısı ile çarpılırsa;

$$\begin{aligned}
\dot{z} &= \frac{d}{dt} \left\{ \frac{1}{q} - \frac{1}{q_d} \right\} \\
&= -\frac{\dot{q}}{q^2} + \frac{\dot{q}_d}{q_d^2} \\
N\dot{z} &= -\frac{N\dot{q}}{q^2} + \frac{N\dot{q}_d}{q_d^2}
\end{aligned} \tag{3.21}$$

Burada  $N$  katsayısı ilerideki hesaplamaları kolaylaştıracak şekilde  $1/G$  olarak tanımlanmıştır. Denklem (3.21)'de  $p$ ,  $q$  ve  $e$  dinamiklerinin yerine konulmasıyla,  $z(t)$  için elde edilen son dinamikler;

$$N\dot{z} = W\theta + uq \tag{3.22}$$

Burada;

$$\theta = [Nb \quad Nd \quad N]^T \tag{3.23}$$

$\theta$  sabit parametrelerin vektörüdür.

$$W = [W_{11} \quad W_{12} \quad W_{13}] \tag{3.24}$$

$W$  ise tüm ölçülebilen durumların ve bilinen parametrelerin vektörüdür. Burada;

$$\begin{aligned}
W_{11} &= -\frac{1}{q}, \quad W_{12} = \frac{1}{q}, \\
W_{13} &= \frac{\alpha}{p} + \frac{2K_e e - 2\dot{p}_d}{p^2} - \frac{\alpha}{p} + \frac{2\dot{p}_d - 2K_e e}{pq} + \frac{\ddot{p}_d + K_e^2 e}{\alpha p^2} + K_e z
\end{aligned} \tag{3.25}$$

Kontrol giriş sinyali yani anti-anjiyojenik ilaç dozu ise;

$$u = \frac{1}{q} (-W\theta - K_z z + \alpha p^2 e) \tag{3.26}$$

şeklinde tasarlanabilir.  $K_z$  kontrol kazancını temsil etmektedir. Kontrol giriş sinyali Denklem (3.26)'daki gibi tasarlandığında  $z(t)$  dinamiği;

$$N\dot{z} = -K_z z + \alpha p^2 e \quad (3.27)$$

olarak elde edilir. Denklem (3.1)'de verilen sistem için Denklem (3.26)'da tanımlanan tam bilinen model bazlı kontrol giriş sinyalinin kullanılabilmesi için  $e(t)$  tümör hacmi izleme hata sinyalinin üstel olarak sifıra yaklaşmasını sağlaması ve kapalı döngü sistemindeki tüm sinyallerin sınırlı olmasını da garantilemesi gerekmektedir. Bunu incelemek için Lyapunov fonksiyonu;

$$V_1 = \frac{1}{2}e^2 + \frac{1}{2}Nz^2 \quad (3.28)$$

olarak seçilir. Zamana göre türevi alınıp Denklem (3.20) ve Denklem (3.27)'de eşitlikler yerine yazıldığında yeni ifade;

$$\begin{aligned} \dot{V}_1 &= e\dot{e} + N\dot{z}z \\ &= e(-K_e e - \alpha p^2 z) + z(-K_z z + \alpha p^2 e) \\ &= -K_e e^2 - K_z z^2 \end{aligned} \quad (3.29)$$

Denklem (3.28) ve Denklem (3.29) eşitlikleri birlikte değerlendirilirse;

$$\dot{V}_1 = -\eta V_1, \quad \eta \in \mathbb{R}^+ \quad (3.30)$$

Denklem (3.14)'deki yöntem ile

$$V_1(t) = V_1(0)e^{-\eta t} \quad (3.31)$$

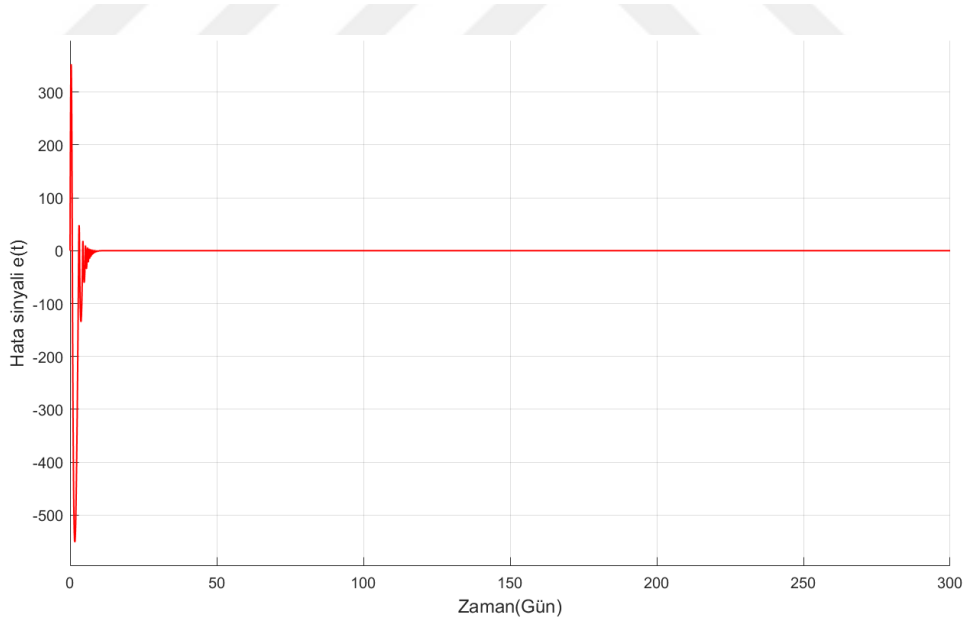
olarak ifade edilir, bu da  $V_1$  sinyalinin üstel olarak sifıra yaklaşmasını kanıtlar. Denklem (3.28)'den  $V_1$ 'in sifıra gitmesi  $e$  ve  $z$  bileşenlerinin sifıra gitmesi ile gerçekleşir.  $e$  bileşeni sifır olursa Denklem (3.15)'deki eşitlikten  $p$  değeri istediğimiz  $p_d$  değerine gider;  $p_d$  sınırlı olduğu için  $p$  değeri de sınırlı olur.  $z$  bileşeninin sifıra gitmesi ile de  $q$  istenilen  $q_d$  değerine gider ve aynı şekilde  $q$ 'da sınırlıdır. Belirtilen sınırlı elemanlar ve bunların türevleri, kontrol giriş sinyali olan  $u$  sinyalinin oluşturduğu için; kontrol giriş bileşeni de sınırlıdır [5].

### 3.1.2. MATLAB/Simulink Benzetim Sonuçları

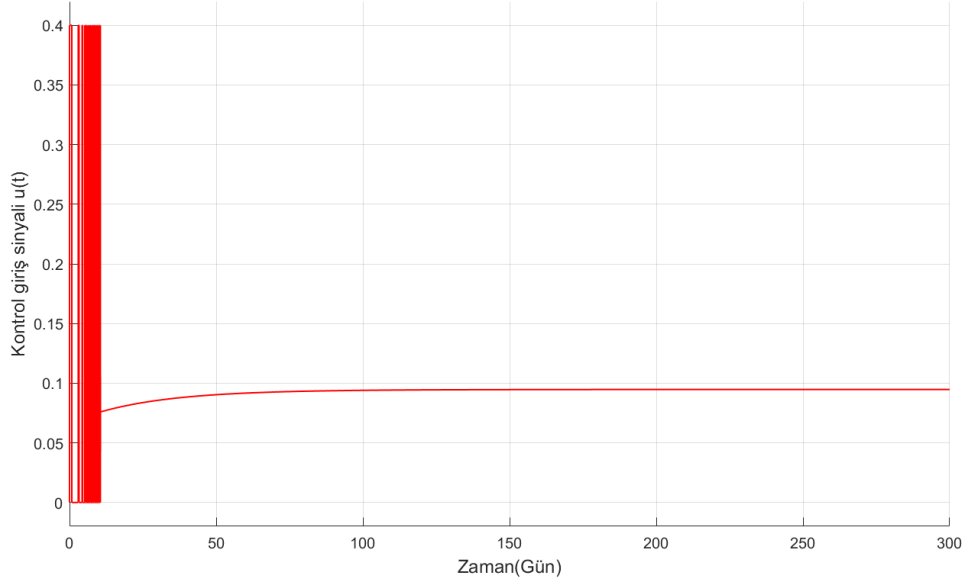
MATLAB/Simulink'te, [5], [12]'de verilen sistem parametreleri;  $p_0=10.000 \text{ mm}^3$ ,  $q_0=12.000 \text{ mm}^3$ ,  $\alpha=1.08[\text{gün}]^{-1}$ ,  $b=0.243[\text{gün}]^{-1}$ ,  $d=3.63 \times 10^{-4}$ ,  $G=1.3[\text{gün}]^{-1}[\text{kons.}]^{-1}$ ,  $K_z=0.7$ ,  $K_e=5$  ve istenilen indirgenmiş tümör hacmi  $p_d = 4000 \exp\{-0.035t\} + 6000$  ve kontrol giriş sinyali olan  $u(t)$ -anti-anjiyojenik ilaç konsantrasyonu, biyolojik olarak daima sıfırdan büyük değer alacağı için benzetim süreçlerinde bir projeksiyon tanımlanmıştır. Yani,

$$u(t) = \begin{cases} 0, & u(t) < 0 \\ u(t), & u(t) \geq 0 \end{cases} \quad (3.32)$$

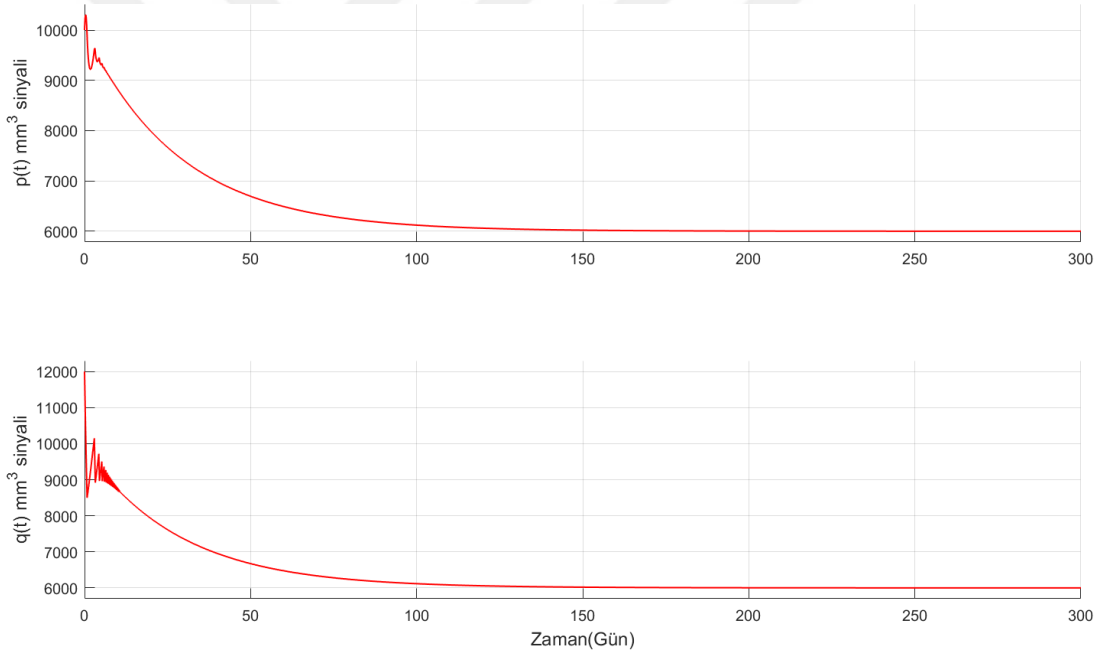
Denklem (3.32)'deki ifade tez çalışmasında bulunan bütün benzetim süreçlerindeki genel kabuldür. Tasarımı yapılan problemin, grafikleri aşağıda görülmektedir. Hata izleme sinyali olan  $e$ 'nin sıfıra oturmuş olduğu, tümör hacmi belirlenen  $10.000 \text{ mm}^3$  değerinden; istenilen  $6.000 \text{ mm}^3$  değerine oturduğu, bütün ölçüm sonuçlarının yaklaşık 200 günün sonunda; sınırlı bir değere ulaştığı grafiklerde görülebilmektedir.



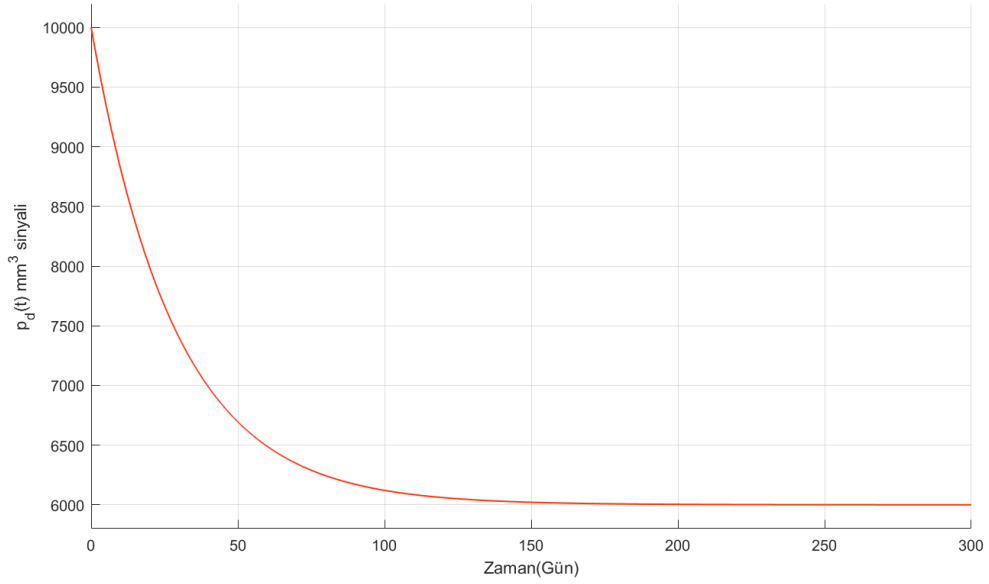
Şekil 3.4. Hata sinyalinin zamana göre değişimi.



Şekil 3.5. Uygulanacak ilaç dozunun zamana göre değişimi.



Şekil 3.6. Tümör hacminin ve endotelial hücrelerin taşıma kapasitesinin değişimi.



Şekil 3.7. Tümörün düşmesi istenilen indirgenmiş hacmi.

Şekil 3.6'da görüldüğü üzere  $p(t)$  ve  $q(t)$  sinyalleri benzer yörüngeleri izlemektedirler. Biyolojik sistemde, tümör hacminin ve endotelial hücrelerin taşıma kapasitesinin birbirinden bağımsız olmadığı söylenmişti. Sinyallerin elde edilen sonuçları bunu doğrulamaktadır. Şekil 3.7'deki ulaşılmaya çalışılan tümör hacim değerinin Şekil 3.6'da elde edildiği görülmektedir [5]. Şekil 3.5'de uygulanacak ilaç dozunun belirli sabit bir değere oturduğu görülebilmektedir. Tüm grafiklerdeki bileşenlerin, sınırlı bir değere oturması sebebiyle de sistemin kararlı olduğu söylenebilir.

### 3.2. UYARLAMALI (ADAPTİF) DENETLEYİCİ TASARIMI

Önceki tasarım örneğinde gösterildiği gibi, tam bilinen model bazlı denetleyicide, sistem parametrelerinin (Denklem (3.5)'deki  $a$  ve  $b$ ) bilinmesini gerektirir. Çoğu zaman, bir sistemde verilen herhangi bir parametrenin kesin değeri ile ilgili bir belirsizlik vardır; bu nedenle, parametrik belirsizliği çevrimiçi olarak telafi etmek için Denklem (3.12)'deki denetleyicinin yeniden tasarlanması arzu edilir.

$$u = \dot{x}_d + \hat{a}x^3 + \hat{b} \sin(t) - e \quad (3.33)$$

Denklem (3.33)'de  $\hat{a}$  ve  $\hat{b}$ , sırasıyla  $a$  ve  $b$  gerçek parametrelerinin tahminlerini göstermek için kullanılır. Birincil soru, parametrik tahminlerin nasıl tanımlanması gerektiği. Yani, bunlar sabit olmalı, ilgili parametrelerin en iyi tahminlerini tahmin

etmeli mi yoksa Denklem (3.6)'da tanımlanan izleme hatası teriminin izlenmesini sağlayan bir güncelleme yasası ile çevrimiçi olarak ayarlanmalı mıdır? Tabii ki, önerilen bir kontrol altında ilgili kapalı devre sisteminin kararlılığını incelemeyen herhangi bir yaklaşıma karşı dikkatli olunmalıdır [29].

Parametrelerin çevrimiçi olarak ayarlanması için bir yöntem uyarlamalı (adaptif) kontrol olarak adlandırılır. Bu tezle ilgili olarak, uyarlamalı kontrol, parametrik belirsizliğin, dinamik, parametrik güncelleme yasaları içeren doğrusal olmayan bir denetleyicinin kullanılması yoluyla telafi edilmesi olarak tanımlanacaktır. Bu güncelleştirme yasaları, kapalı çevrim sisteminin kararlılığının korunacağı şekilde üretilir. Aslında, daha sonra gösterilecek olan güncelleme yasaları istenen kararlılık sonucunu kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. İlk uyarlamalı kontrol cihazının tasarlanabilmesi için, tekdüze sürekliliği ve bazı küçük uzantıları kapsayan gerekli arka plan matematiği sunulmalıdır.

### 3.3. KESTİRİM TEORİSİ

Kestirimin amacı, ölçümlerden yapılan gözlemlere dayanarak bilinmeyen bir parametrenin yaklaşık değerini elde etmektir. Bilinmeyen parametre örneğin modüle edilmiş bir bilgi sinyali, bir kanal üzerindeki sinyal zayıflaması, sinüzoidin fazı veya ölçüm gürültüsünün varyansı olabilir. Tahmin teorisi 2 ana başlık altında incelenebilmektedir: parametrik kestirim ve durum kestirimi.

#### 3.3.1. Parametrik Kestirim

Aşağıdaki gibi bir skaler bir sistem düşünelim ve sistemde  $x$  sifıra sürülmeye çalışıldığında;

$$\dot{x} = -ax^2 + u \quad (3.34)$$

Eğer “ $a$ ” parametresi biliniyorsa, kontrol girişi aşağıdaki gibi tasarlanacaktır;

$$\begin{aligned}
V &= \frac{1}{2}x^2 \\
\dot{V} &= x\dot{x} \\
&= x(-ax^2 + u) \\
u &= ax^2 - x
\end{aligned} \tag{3.35}$$

“ $a$ ” parametresinin belli olmadığı durumda, kestirim yapılması gerekecek;

$$\tilde{a} = a - \hat{a} \tag{3.36}$$

Denklem (3.36)’daki eşitlikte, “ $\hat{a}$ ” terimi kestirim iken,  $\tilde{a}$  ise  $a$  teriminin kestirim hatasını temsil etmektedir. Unutulmamalıdır ki; “ $a$ ” terimi sabit bir katsayı olduğu için Denklem (3.37)’deki eşitliği sağlamaktadır.

$$\begin{aligned}
\dot{\tilde{a}} &= \dot{a} - \dot{\hat{a}} \\
\dot{\tilde{a}} &= -\dot{\hat{a}}
\end{aligned} \tag{3.37}$$

Bu yeni durum için kontrol girişinin tasarlanmasına gelindiğinde;

$$\begin{aligned}
V &= \frac{1}{2}x^2 + \frac{1}{2}\tilde{a}^2 \\
\dot{V} &= x\dot{x} + \tilde{a}\dot{\tilde{a}} \\
&= x(-ax^2 + u) - \tilde{a}\dot{\hat{a}} \\
&= x(-(\tilde{a} + \hat{a})x^2 + u) - \tilde{a}\dot{\hat{a}} \\
&= x(-\tilde{a}x^2 - \hat{a}x^2 + u) - \tilde{a}\dot{\hat{a}}
\end{aligned} \tag{3.38}$$

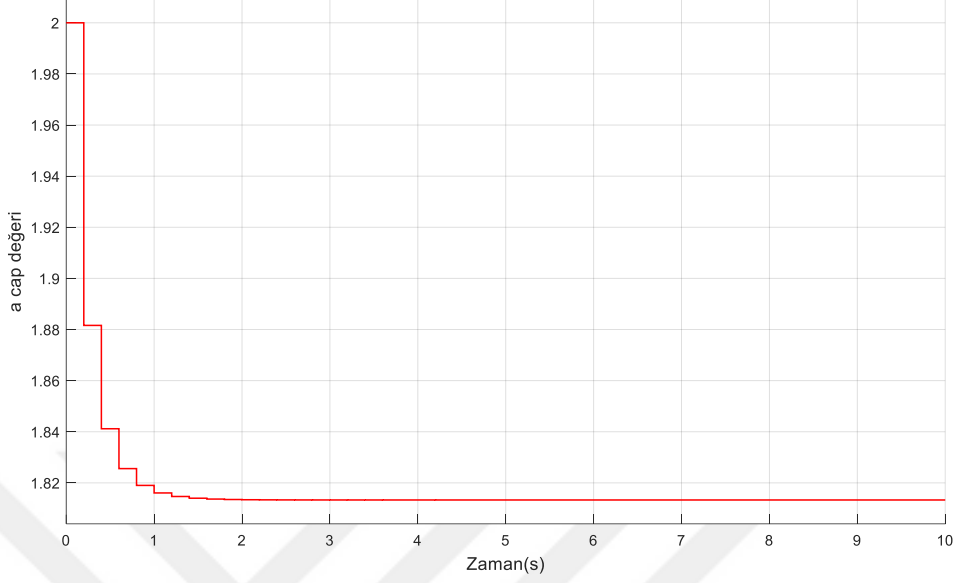
$u$  tasarlanırken; hata terimi dışındaki elemanlar elimine etmeye çalışılır;

$$\begin{aligned}
u &= \hat{a}x^2 - x \\
\dot{V} &= x(-\tilde{a}x^2 - \hat{a}x^2 + \hat{a}x^2 - x) - \tilde{a}\dot{\hat{a}} \\
&= -\tilde{a}x^3 - x^2 - \tilde{a}\dot{\hat{a}} \\
\dot{\hat{a}} &= -x^3 \\
\dot{V} &= -x^2
\end{aligned} \tag{3.39}$$

$V$  fonksiyonunun yine üstel olarak sifıra gideceği söylenebilir. Bu durumda kontrol

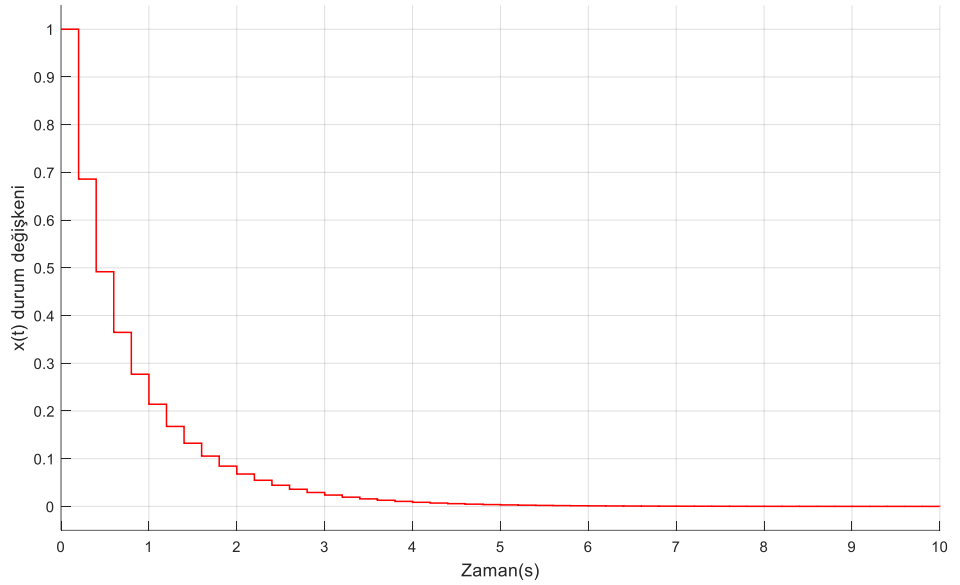


amacı olan  $x$  sıfıra sürülmüş olacaktır ve  $\hat{a}$  ile  $\tilde{a}$  terimi ise bu durumda sabit bir değere ulaşacaktır [30].



Şekil 3.8.  $a$  teriminin kestirim değeri olan  $\hat{a}$ .

Yapılan benzetim programının sonucunda kestirim teriminin sabit sınırlı bir değere oturduğu görülmektedir. Asıl kontrol amacı olan  $x$  sinyalini incelersek;



Şekil 3.9.  $x$  sinyalinin zamana göre değişimi.

Şekil 3.9'dan da görüleceği üzere ilk başta belirlenen; kontrol hedefi olan  $x$ 'in sıfıra sürülmesi gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak;  $V, \tilde{a}, \hat{a} \in \mathcal{L}_\infty$  yani  $V$  sınırlıdır; buna ek olarak da  $\hat{a}$  ve  $\tilde{a}$  terimleri de sınırlıdır. Yani bilinmeyen parametrik değerlere rağmen, istenilen kontrol amacına göre denetleyiciyi adapte edebilir. Fakat bu yöntemle, parametrik bilinmeyenlerin tam değerlerinin bulunması garanti değildir.

### 3.3.1.1. Uyarlamalı Denetleyicinin Biyolojik Modele Uygulanması

Uyarlamalı denetleyici yöntemi, “ $\alpha$ ” dışındaki “ $G, b$  ve  $d$ ” parametrik değerlerinin bilinmediği ve durum değişkenlerinin bilinip ölçülebildiği kabulü ile Denklem (3.1)’deki biyolojik sistem için uygulanacaktır. Denklem (3.40)’da verilen tam bilinen model bazlıdaki  $u$  kontrol girişinin bulunmasına kadar yapılan işlemler aynı şekilde ilerleyecektir;

$$u = \frac{1}{q}(-W\theta - K_z z + \alpha p^2 e) \quad (3.40)$$

ama bu sefer;

$$\begin{aligned} \tilde{\theta} &= \theta - \hat{\theta} \\ \dot{\tilde{\theta}} &= -\dot{\hat{\theta}} \end{aligned} \quad (3.41)$$

sabit parametrelerin vektörü ve türevi Denklem (3.41)’deki gibi tanımlanacaktır ve yeni kontrol girişi de;

$$u = \frac{1}{q}(-W\hat{\theta} - K_z z + \alpha p^2 e) \quad (3.42)$$

olacaktır. Yeni belirlenen  $u$  Denklem (3.22)’deki eşitlikte yazılacak olursa;

$$\begin{aligned} N\dot{z} &= W\theta + uq \\ &= W\theta - W\hat{\theta} - K_z z + \alpha p^2 e \\ &= W(\theta - \hat{\theta}) - K_z z + \alpha p^2 e \\ &= W\tilde{\theta} - K_z z + \alpha p^2 e \end{aligned} \quad (3.43)$$

şeklinde elde edilir. Adaptif kontrol giriş sinyalinin sistem kararlılığı üzerindeki etkilerini incelemek için;

$$\begin{aligned}
V_1 &= \frac{1}{2}e^2 + \frac{1}{2}Nz^2 + \frac{1}{2}\tilde{\theta}^T\Gamma^{-1}\tilde{\theta} \\
\dot{V}_1 &= e\dot{e} + N\dot{z}z + \tilde{\theta}^T\Gamma^{-1}\dot{\tilde{\theta}} \\
&= e(-K_e e - \alpha p^2 z) + z(-K_z z + \alpha p^2 e + W\tilde{\theta}) - \tilde{\theta}^T\Gamma^{-1}\dot{\tilde{\theta}} \\
&= -K_e e^2 - K_z z^2 + zW\tilde{\theta} - \tilde{\theta}^T\Gamma^{-1}\dot{\tilde{\theta}}
\end{aligned} \tag{3.44}$$

Yukarıdaki eşitliğe Denklem (3.39)'daki çıkarım uygulandığında;

$$\dot{\tilde{\theta}} = z\Gamma W^T \tag{3.45}$$

Burada “ $\Gamma$ ” pozitif tanımlı köşegen matristir ve sistemdeki bütün sinyallerin sınırlı olmasını garantilemektedir [31]. Sonuç olarak, fonksiyonun türevi yine;

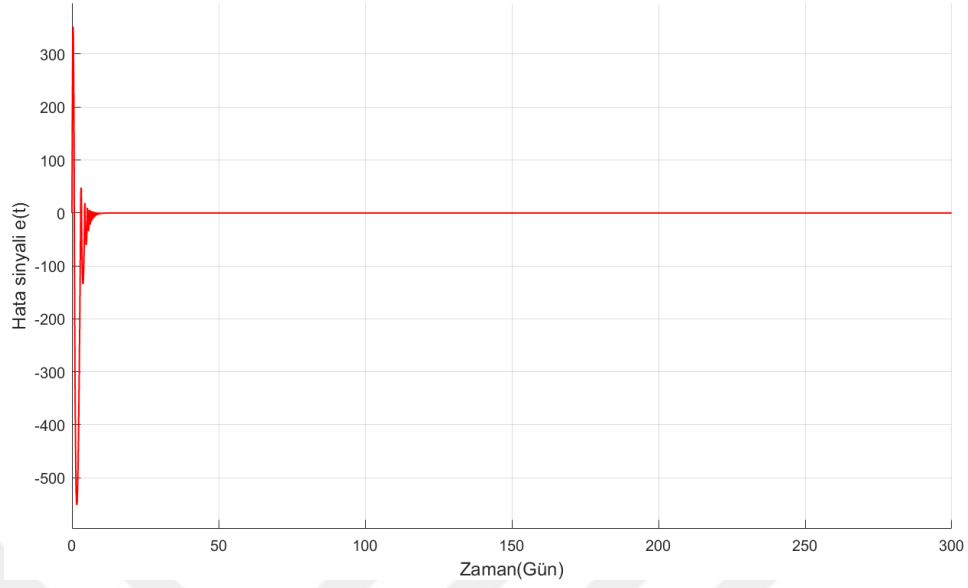
$$\dot{V}_1 = -K_e e^2 - K_z z^2 \tag{3.46}$$

olarak elde edilmektedir, Denklem (3.45) ve Denklem (3.46) birlikte düşünüldüğünde zaman sonsuza giderken,  $e(t)$  ve  $z(t)$  kararlı olmaktadır. Parametrik kestirim hatası  $\tilde{\theta}$  sabit bir değere ulaşmaktadır. Tam bilinen modelde anlatıldığı gibi  $V_1$ 'in sifıra gitmesi  $e$  ve  $z$  bileşenlerinin sifıra gitmesi ile gerçekleşir.  $e$  bileşeni sifır olursa Denklem (3.15)'deki eşitlikten  $p$  değeri istenilen  $p_d$  değerine gider;  $p_d$  sınırlı olduğu için  $p$  değeri de sınırlı olur.  $z$  bileşeninin sifıra gitmesi ile de  $q$  istenilen  $q_d$  değerine gider ve aynı şekilde  $q$ 'da sınırlıdır. Belirtilen sınırlı elemanlar ve bunların türevleri, kontrol giriş sinyali olan  $u$  sinyalini oluşturduğu için; kontrol giriş bileşeni de sınırlıdır. Kestirim sinyalleri ise;  $\tilde{\theta}$  sabit bir değere ulaşması sonucu sınırlıdır.  $\hat{\theta}$ ,  $\theta$  ve  $\tilde{\theta}$  terimlerinin sınırlı olması neticesinde sınırlıdır ve tüm sinyallerin sınırlı olması sonucunda sistem kararlıdır [5].

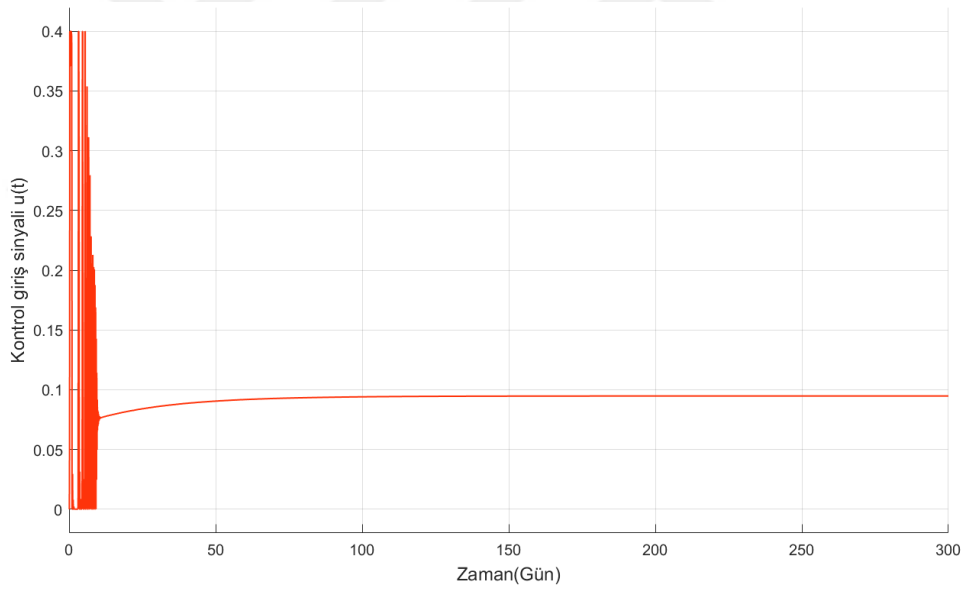
### 3.3.1.2. MATLAB/Simulink Benzetim Sonuçları

MATLAB/Simulink'te [5]'de verilen  $p_0=10.000 \text{ mm}^3$ ,  $q_0=12.000 \text{ mm}^3$ ,  $K_z=3$ ,  $K_e=0.35$ ,  $\alpha=1.08[\text{gün}]^{-1}$ , “ $\Gamma$ ” kazancı 0.1 olan köşegen matris ve istenilen indirgenmiş tümör hacmi  $p_d = 4000\exp\{-0.035t\} + 6000$  ile tasarımı yapılan problemin, grafikleri aşağıda gözükmektedir. Hata izleme sinyali olan  $e$ 'nin sifıra oturmuş olduğu, tümör hacmi belirlenen  $10.000 \text{ mm}^3$  değerinden; istenilen  $6.000 \text{ mm}^3$  değerine oturduğu

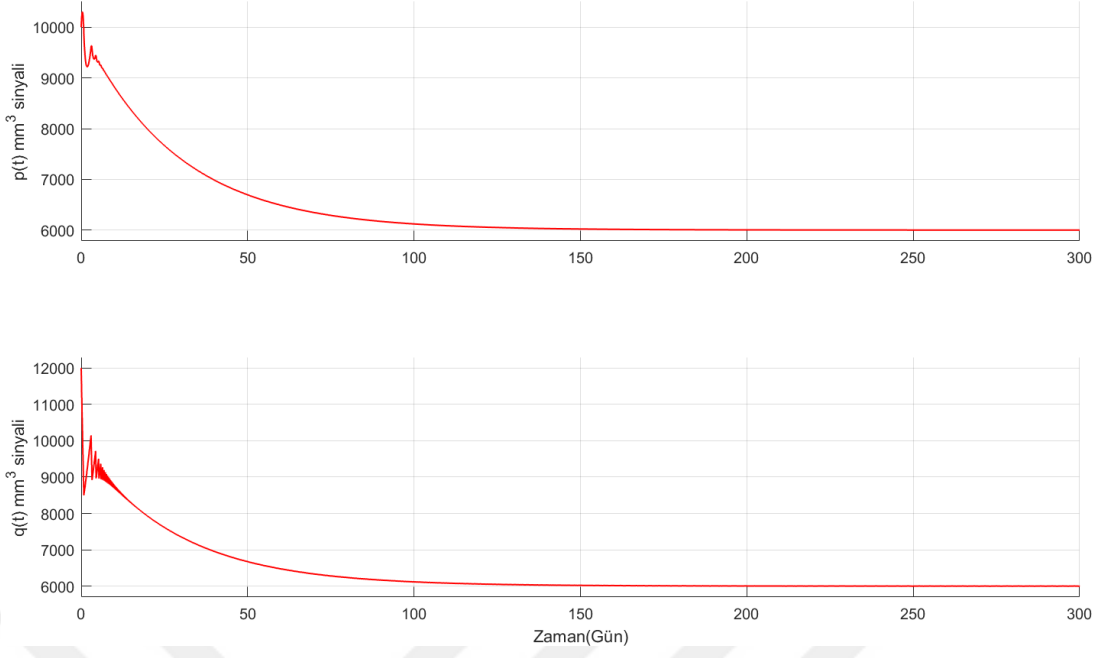
görülmektedir.



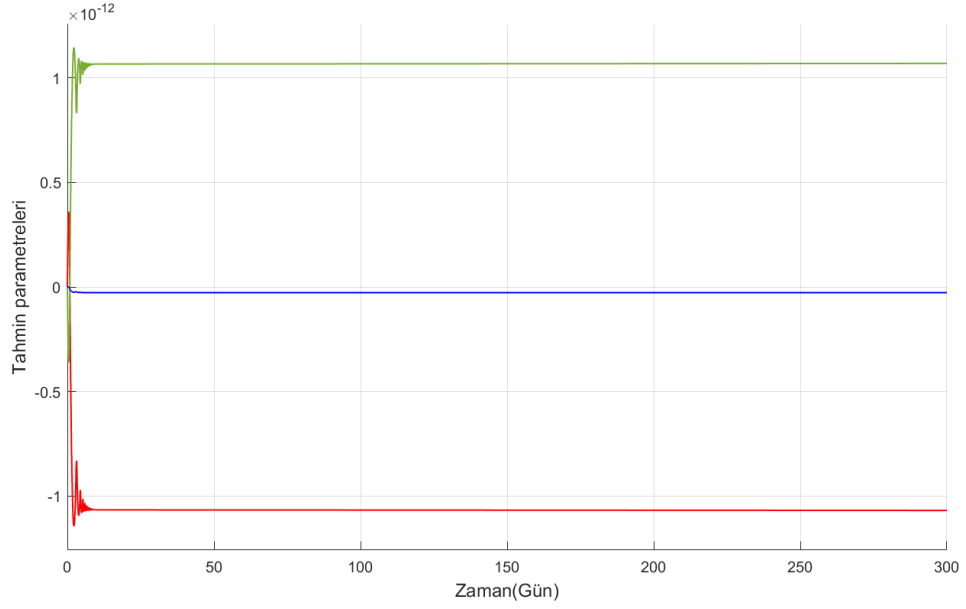
Şekil 3.10. Adaptif hata sinyalinin zamana göre değişimi.



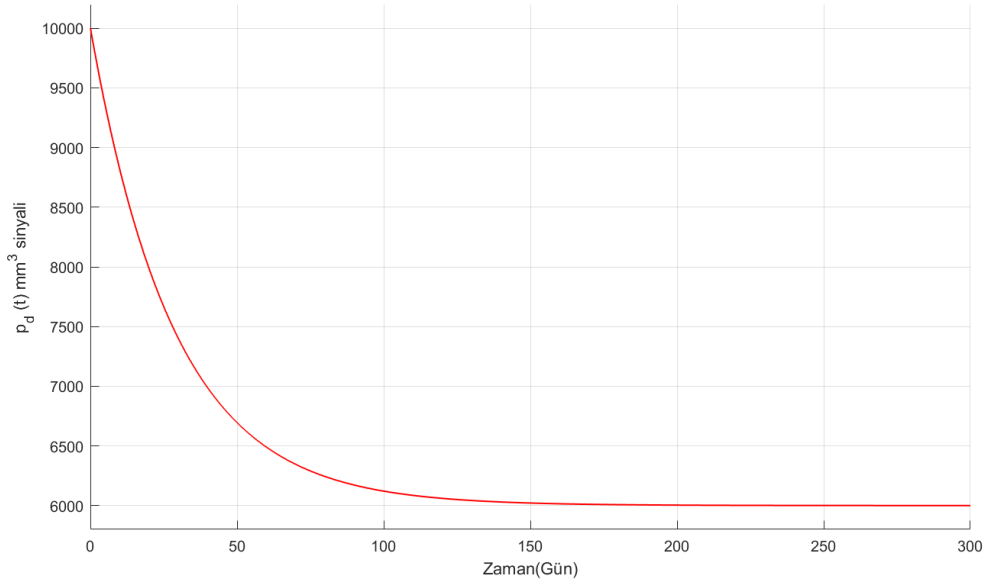
Şekil 3.11. Adaptif kontrol giriş sinyalinin zamana göre değişimi.



Şekil 3.12.  $p(t)$ -tümör hacmi ve  $q(t)$ -taşıma kapasitesinin zamana göre değişimi.



Şekil 3.13. Elde edilen kestirim parametreleri.



Şekil 3.14. Düşmesi istenilen indirgenmiş tümör hacmi.

Verilen grafiklerde görüleceği gibi  $e(t)$  ve  $u(t)$  grafikleri sınırlı birer değere oturmaktadır.  $p_d$  ile birlikte  $p(t)$  ve  $q(t)$  değerleri belirlenen ve sınırlı olan bir değere ulaşmaktadır. Tahmin parametrelerinin sabit birer değere ulaştığı görülebilmektedir. Yani sistem kararlıdır ve kontrol amacı olan tümör hacmini, 150. günün sonunda istenilen bir değere, küçültme işlemi gerçekleştirilmiştir olarak yorumlanabilir.

### 3.4. GÜRBÜZ DENETLEYİCİ TASARIMI

Parametrelerin çevrimiçi olarak ayarlanması için diğer bir yöntemde, gürbüz denetleyici tasarımlarıdır. Gürbüz denetleyicilerin belirsizlikleri ele alış biçimi adaptif denetleyicilere göre farklıdır. Adaptif denetleyicide, ayarlanan ileri besleme terimleri ile her bir belirsiz parametre düzenlenerek ve sürekli uyarlanarak bağımsız olarak tahmin edilmeye çalışılır. Gürbüzde ise belirsiz parametreler tek tek tahmin edilmeye çalışılmaz. Parametrelerin değer aralıkları hakkında ya da pozitif veya negatif oldukları konusunda hiç bir bilginin olmadığı durumda, parametreler için en uygun olduğu düşünülen bir değer seçilir ve bu değere göre denetleyici tasarlanır [32]. Tasarlanan denetleyicideki geri besleme, tahmin değeriyle arasında oluşan farkı; ek bir gürültü sinyali gibi davranıp bu etkiye gürbüz bir karşılık verir. Yani, sabit belirsizliklerin gerçek değeri  $f$ , ile onların tahmini değerlerini oluşturan  $\hat{f}$ 'nin farkına karşılık gelen; bilinmeyen parametrelerin tahmin hatası olarak tanımlanan  $\tilde{f}$  aşağıdaki gibi bir eşitsizliği sağlamaktadır;

$$|\tilde{f}(x, \dot{x}, \theta)| \leq \rho(x, \dot{x}, \theta) \quad (3.47)$$

Denklem (3.47)'deki eşitsizlikten görüleceği gibi, fonksiyonlar hem sabit parametreleri ( $\theta$ ) hem de değişkenleri ( $x, \dot{x}$ ) içermektedir.  $\rho(\cdot)$  fonksiyonu ise önceden belirlenebilen bir sınırlayıcı fonksiyondur. Sınırlayıcı fonksiyonun seçileceği değerlere göre, denetleyicinin sisteme olan cevabı değişebilmektedir. Gürbüz denetleyicilerin çalışmasında, yüksek frekans, yüksek kazanç ve biyolojik modelde de kullanılacak olan yumuşak (smooth) gürbüz olarak tanımlanan üç farklı teknik kullanılmaktadır [33].

### 3.4.1. Yüksek Frekanslı Gürbüz Denetleyici Tasarımı

Yüksek frekanslı gürbüz kontrolü incelemek için aşağıdaki gibi açık çevrim dinamiği ve kontrol giriş sinyali verilecek olursa;

$$\begin{aligned} \dot{e} &= \dot{x}_d - f(x, \dot{x}, \theta) - u_0 \\ u_0 &= \dot{x}_d + \hat{f}(x, \dot{x}, \hat{\theta}) + ke + v_R \end{aligned} \quad (3.48)$$

$e$  terimi hata sinyalidir.  $\hat{f}(\cdot)$  sistem parametrelerinin tahmini değerini ve sabit değerleri içeren fonksiyondur.  $v_R$  sinyali ise [34];

$$v_R = \frac{\rho^2 e}{|\rho||e| + \varepsilon} \quad (3.49)$$

gibi tanımlanmıştır.  $v_R$  sinyalindeki,  $\varepsilon > 0$  terimi kabul edilebilir küçük bir değere sahip katsayıdır. Denklem (3.48)'deki eşitlikler birlikte değerlendirilecek olursa, hata sinyali dinamiği;

$$\begin{aligned} \dot{e} &= -\hat{f}(x, \dot{x}, \hat{\theta}) - ke - v_R + f(x, \dot{x}, \theta) \\ &= \tilde{f}(x, \dot{x}, \tilde{\theta}) - ke - \frac{\rho^2 e}{|\rho||e| + \varepsilon} \end{aligned} \quad (3.50)$$

olarak elde edilir. Sistemin Lyapunov kararlılık analizinin incelenmesinde Denklem (3.50)'deki ifade temel alınacaktır. Buna göre Lyapunov fonksiyonu;

$$V = \frac{1}{2}e^2 \quad (3.51)$$

Yine daha önce anlatıldığı gibi  $e$  sinyalinin sıfır olduğu durumda  $V$  sinyali de sıfır olmaktadır. Diğer durumlarda pozitif değer almaktadır. Lyapunov fonksiyonunun türevi alınıp, Denklem (3.50)'deki eşitlik yerine konulduğunda;

$$\begin{aligned} \dot{V} &= e\dot{e} \\ &= e \cdot \left[ \tilde{f}(\cdot) - ke - \frac{\rho^2 e}{|\rho||e| + \varepsilon} \right] \\ \dot{V} &= e \cdot \tilde{f}(\cdot) - ke^2 - \frac{\rho^2 e^2}{|\rho||e| + \varepsilon} \end{aligned} \quad (3.52)$$

Gürbüz kontrolde yöntem sınırlama olduğu için Denklem (3.52)'deki ifadeyi sınırlamak gerekmektedir. Bunun için aşağıdaki gibi bir üst limit tasarlanabilir;

$$\begin{aligned} \dot{V} &\leq -k \|e\|^2 + \|e\| \cdot \|\rho\| - \frac{\|\rho\|^2 \|e\|^2}{\|\rho\| \|e\| + \varepsilon} \\ &\leq -k \|e\|^2 + \frac{[\|\rho\|^2 \|e\|^2 + (\varepsilon \|\rho\| \|e\|)] - \|\rho\|^2 \|e\|^2}{\|\rho\| \|e\| + \varepsilon} \\ &\leq -k \|e\|^2 + \frac{\varepsilon \|\rho\| \|e\|}{\|\rho\| \|e\| + \varepsilon} \end{aligned} \quad (3.53)$$

Üst limit düzenlendikten sonra,  $\varepsilon \in \mathbb{R}$  terimi pozitif küçük bir değer olması sebebiyle yeni ifade;

$$\dot{V} \leq -k \|e\|^2 + \varepsilon \quad (3.54)$$

olarak elde edilir. Denklem (3.51)'deki ve Denklem (3.54)'deki ifadelerden yararlanarak;

$$\dot{V} \leq -2kV^2 + \varepsilon \quad (3.55)$$

eşitsizliği elde edilir. Denklem (3.55)'deki diferansiyel denklemin çözümü sonunda, Denklem (3.14)'deki gibi bir yöntemle;



$$V(t) = V(0)e^{-2kt} + \frac{\varepsilon}{2k}(1 - e^{-2kt}) \quad (3.56)$$

elde edilir. Fonksiyon,  $t \geq 0$  şartı için ve  $\varepsilon$  çok küçük değerli bir katsayı olması sebebiyle, sifıra yakınsamaktadır ve bu  $V \in \mathcal{L}_\infty$  ifadesini doğrular. “ $e$ ” sinyali de buna bağlı olarak sifıra yakınsayacağı içinde, aynı yorum tüm hata sinyali terimleri için yapılır. Yani  $e, \dot{e} \in \mathcal{L}_\infty$  tanımı sağlanır. Bu durumda Denklem (3.48)’deki eşitlik nedeniyle  $x, \dot{x} \in \mathcal{L}_\infty$  tanımlarını sağlar.  $x_d$  terimi belirlenen bir değer olması sebebiyle, sınırlı olma özelliği taşımaktadır. Sınırlı terimlerden oluşmaları nedeniyle  $f(\cdot), u \in \mathcal{L}_\infty$  tanımı doğrudan sağlanmaktadır. Sonuç olarak sistemin sınırlı elemanlardan oluşması sebebiyle, kapalı döngü sistemi kararlıdır ve kontrol amacına ulaşılmaktadır [35].

### 3.4.2. Yüksek Kazançlı Gürbüz Denetleyici Tasarımı

Yüksek kazançlı gürbüz kontrolde, açık çevrim dinamiği ve kontrol giriş sinyali, aynı yüksek kazançlıdaki gibi yani Denklem (3.48)’de verilen eşitliklerdeki gibi seçilebilir. Fakat bu sefer  $v_R$  sinyali [36];

$$v_R = e \frac{\rho^2}{\varepsilon} \quad (3.57)$$

şeklindedir ve hata sinyali dinamiği ise;

$$\dot{e} = -ke + \tilde{f}(\cdot) - \frac{\rho^2}{\varepsilon} e \quad (3.58)$$

olarak bulunur. Yine sistemin Lyapunov kararlılık analizinin incelenmesinde Denklem (3.51)’deki fonksiyon kullanılır. Fonksiyonun türevi alındığında;

$$\begin{aligned}
\dot{V} = e\dot{e} &= e \left( -ke + \tilde{f}(\cdot) + \frac{\rho^2}{\varepsilon} e \right) \\
&= -k\|e\|^2 + \rho\|e\| - \frac{\rho^2\|e\|^2}{\varepsilon} \\
&= -k\|e\|^2 + \rho\|e\| \left[ 1 - \frac{\rho\|e\|}{\varepsilon} \right]
\end{aligned} \tag{3.59}$$

olarak elde edilir. Denklem (3.59)'daki eşitlikte  $\left[ 1 - \frac{\rho\|e\|}{\varepsilon} \right]$  ifadesi için 2 farklı durum oluşmaktadır;

İlk Durum: eğer  $|\rho\|e\|| > \varepsilon$  ise Denklem (3.59)'daki ifade;

$$\dot{V} \leq -ke^2 \tag{3.60}$$

şeklinde yazılabilir. Bu durumda  $V$  ve  $\dot{V}$  terimleri, Denklem (3.51) ve Denklem (3.60)'daki eşitliklerden üstel olarak sifıra yakınsayabileceklerdir.

İkinci Durum:  $|\rho\|e\|| \leq \varepsilon$  ise bu  $0 < \left[ 1 - \frac{\rho\|e\|}{\varepsilon} \right] \leq 1$  ifadesini de direkt sağlar. Bunun sonucunda;

$$\dot{V} \leq -ke^2 + \varepsilon \tag{3.61}$$

olarak elde edilir. Denklem (3.61)'deki ifadenin, Denklem (3.54)'deki yüksek frekanslı durum ile aynı olduğu görülmektedir. Bu nedenle de Denklem (3.55) ve Denklem (3.56) ifadeleri yüksek kazançlı denetleyicide de uygulanmaktadır ve yapılan tanımlarda yüksek kazançlıda da kabul edilmektedir. Sonuç olarak yine sistem sınırlı sinyallerden oluşması sebebiyle, kararlıdır ve kontrol amacına ulaşılmaktadır [35].

### 3.4.3. Yumuşak (Smooth) Gürbüz Denetleyici Tasarımı

Yüksek frekanslı ve kazançlı denetleyiciler görüleceği gibi sistem belirsizlikleri ile ilgilenme konusunda oldukça iyi tasarımlara sahiptirler. Fakat daha yüksek performans isteyen sistemlerde yani “ $\varepsilon$ ” teriminin değeri daha da küçültüldükçe, tasarlanan kontrol sinyalinde salınımlar oluşmaya başlar. Bu salınımların neticesinde çatırtı (chattering)

denilen çok daha yüksek salınımlar oluşabilmektedir. Bu çatlartılar fiziksel sistem parçalarına zarar verecek boyutlara ulaşabilmektedir. Literatürde bu gibi durumlarda sunulan çözümler; kararlılık analizi haricinde, mühendislik deneyimleri ile bulunmuştur. Yumuşak (smooth) denetleyiciler, diğer yüksek kazanç ve frekans tipteki denetleyiciler kadar gürbüz bir yapıya sahip değildir. Bu denetleyiciye geçmeden önce, filtrelenen hata sinyali adı verilen, yeni bir kavramdan bahsedilmesi gerekmektedir. Bu hata sinyali diğer 2 gürbüz denetleyicide de kullanılabilir. Tasarımı değiştirmeden sadece birkaç terimin değişmesine neden olmaktadır. Biyolojik sistemde kullanılan gürbüz denetleyici, yumuşak (smooth) gürbüz denetleyicidir.

Yumuşak denetleyiciyi incelemek için aşağıdaki gibi bir sistem ele alınırsa;

$$\dot{x} = f(x, \dot{x}, \theta) + u \quad (3.62)$$

ve tasarımı kolaylaştırmak için bir filtrelenmiş hata sinyali tanımlanır ise;

$$\dot{r} = \dot{e} + \alpha e, \quad \alpha > 0 \quad (3.63)$$

Denklem (3.63)'deki belirlenen filtrelenmiş hata sinyalinin zamana göre değişimi alındığında;

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \ddot{e} + \alpha \dot{e} \\ &= \ddot{x}_d - \ddot{x} + \alpha \dot{e} \\ &= \ddot{x}_d - \dot{f}(\cdot) - \dot{u} + \alpha \dot{e} \end{aligned} \quad (3.64)$$

olarak elde edilir. Yukarıdaki eşitliğe “e” hata sinyali eklenip çıkarılırsa;

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \ddot{x}_d - \dot{f}(\cdot) - \dot{u} + \alpha \dot{e} + e - e \\ &= N(x, \dot{x}, \theta) - e - \dot{u} \end{aligned} \quad (3.65)$$

olarak sadeleştirilebilir.

$$N(x, \dot{x}, \theta) \triangleq \ddot{x}_d + \alpha \dot{e} - \dot{f}(x, \dot{x}, \theta) + e \quad (3.66)$$

Belirlenen  $N(\cdot)$  terimi yukarıdaki tanımlanmış olur. Denklem (3.65)'deki eşitliğe  $N_d$  terimi eklenip çıkarılırsa;

$$\dot{r} = N - e - \dot{u} - N_d + \dot{N}_d \quad (3.67)$$

bu eşitlikten sonra  $N_d(\cdot)$  terimi;

$$N_d \triangleq \ddot{x}_d + \frac{\partial f(x_d, \theta)}{\partial f(x_d)} x_d \quad (3.68)$$

olarak ifade edilebilir. Belirlediğimiz, “ $x_d$ ” teriminden dolayı  $N_d(\cdot)$  terimi ve bu terimin türevi için  $N_d, \dot{N}_d \in \mathcal{L}_\infty$  olduğu doğrudur. Denklem (3.67)’deki ifade de görülen fark ise;

$$\tilde{N} \triangleq N - N_d \quad (3.69)$$

sistemin tahmini olarak tanımlanabilir. Gürbüz kontrol kuralları nedeniyle ifadenin sınırlanması gerekmektedir,  $z \triangleq [e \ r]^T$  olmak üzere  $\tilde{N}$  terimi;

$$\tilde{N} \leq \rho(\|z\|)\|z\| \quad (3.70)$$

olarak sınırlandırılabilir. Bu tahmin bilinen birçok sistem için kullanılabilir. Denklem (3.67)’deki ifadeye bakıldığında yeni hali;

$$\dot{r} = \tilde{N} + N_d - e - \dot{u} \quad (3.71)$$

Kontrol giriş sinyalinin türev değeri;

$$\dot{u} = (k_s + 1)s - \beta \operatorname{sgn}(e) \quad (3.72)$$

$\beta > 0$  olmak üzere bir kontrol kazancıdır ve Denklem (3.71)’deki eşitlikte yerine konulduğunda, filtrelenmiş hata sinyalinin yeni hali;

$$\dot{r} = \tilde{N} + N_d - e - (k_s + 1)s + \beta \operatorname{sgn}(e) \quad (3.73)$$

şeklinde elde edilir. Şimdi elde edilen eşitliklere göre analize geçecek olursak, Denklem

(3.62)'deki gibi bir sistemin kontrol sinyalinin türevi Denklem (3.72)'deki gibi tanımlanır ve  $\beta$  katsayısı  $\beta > |N_d| + |\dot{N}_d|$  olarak tasarlandığında; sistemin tüm hata terimleri  $t$  sonsuza giderken sifira yakınsar. Yani kontrol amacı sağlanmış olur, bunu kanıtlamak için Lyapunov fonksiyonu aşağıdaki gibi seçilir;

$$V = \frac{1}{2} r^T r + \frac{1}{2} e^T e + P \quad (3.74)$$

Burada  $P \triangleq \xi_0 - \int_{t_0}^t [r^T (N_d - \beta \operatorname{sgn}(e))] d\tau$  ve  $L \triangleq r^T (N_d - \beta \operatorname{sgn}(e))$  olarak tanımlanmış olup, aşağıda kanıtlanacağı gibi  $P \geq 0$  dır.

Kanıtlama;

$$\int_{t_0}^t L(\tau) d\tau = \int_{t_0}^t \alpha e (N_d - \beta \operatorname{sgn}(e)) d\tau + \int_{t_0}^t \frac{\partial e(\tau)}{\partial \tau} N_d(\tau) d\tau - \beta \int_{t_0}^t \frac{\partial e(\tau)}{\partial \tau} \operatorname{sgn}(e) d\tau \quad (3.75)$$

elde edilen bu ifadeye sağ kısımdaki integraller işleme alınacak olursa;

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t L(\tau) d\tau &= \alpha \int_{t_0}^t e (N_d - \beta \operatorname{sgn}(e)) d\tau + e N_d(\tau) \Big|_{t_0}^t - \int_{t_0}^t e \frac{\partial N_d(\tau)}{\partial \tau} d\tau - \beta \Big| e \Big|_{t_0}^t \\ &= \alpha \int_{t_0}^t e \left[ N_d - \frac{1}{\alpha} \frac{\partial N_d(\tau)}{\partial \tau} - \beta \operatorname{sgn}(e) \right] d\tau + e(t) N_d(t) - e(t_0) N_d(t_0) \\ &\quad - \beta e(t) - \beta e(t_0) \end{aligned} \quad (3.76)$$

Denklem (3.63)'de sınır değerleri işleme alınıp  $L(\tau)$  teriminin üstel sınırına geçilirse [37];

$$\begin{aligned} L(\tau) d\tau &\leq \int_{t_0}^t |e(\tau)| \cdot \left( |N_d(\tau)| + \frac{1}{\alpha} \left| \frac{\partial N_d(\tau)}{\partial \tau} \right| - \beta \right) d\tau + |e(t)| (|N_d(t)| - \beta) + \beta |e(t_0)| \\ &\quad - e(0) \cdot N_d(0) \end{aligned} \quad (3.77)$$

elde edilir [38]. Buna ek olarak  $\beta \geq |N_d(t)| + |\dot{N}_d(t)|$  seçildiğinde üstel sınır;

$$\int_{t_0}^t L(\tau) d\tau \leq \underbrace{\beta |e(t_0)| - e(t_0) N_d(t_0)}_{\xi_0} \quad (3.78)$$

elde edilen Denklem (3.78)'deki ifadeden  $P \geq 0$  doğru olduğu görülebilmektedir [38].

Analize geri dönersek, Denklem (3.74)'deki ifadenin türevi alındığında;

$$\dot{V} = e^T (\mathcal{J} - \alpha e) + r^T (-(k_s + 1) - \beta \operatorname{sgn}(e) + N_d + \tilde{N} - \rho) - L \quad (3.79)$$

Denklem (3.79)'daki ifade de  $L$ 'nin tanımlanan değeri yerine yazılırsa;

$$\dot{V} = -\alpha e^T e - (k_s + 1) \|r\|^2 - r^T \beta \operatorname{sgn}(e) + r^T \mathcal{N}_d + r^T \tilde{N} - r^T \mathcal{N}_d + r^T \beta \operatorname{sgn}(e) \quad (3.80)$$

elde edilen ifade de  $\tilde{N}$  teriminin Denklem (3.70)'deki sınırı kullanılarak,  $\dot{V}$  için üst sınır;

$$\dot{V} \leq -\alpha \|e\|^2 - (k_s + 1) r^2 + \|r\| \rho(\|z\|) \|z\| \quad (3.81)$$

biçiminde sınırlanabilir, sınırlama işlemini devam ettirildiğinde ve  $z$  teriminin tanımı kullanılarak;

$$\dot{V} \leq -\min\{\alpha, 1\} \|z\|^2 + \left[ \|r\| \rho(\|z\|) \|z\| - k_s \|r\|^2 \right] \quad (3.82)$$

eşitliğinde  $k_s \geq \frac{1}{4} \rho^2(\|z\|)$  olarak seçilirse;

$$\dot{V} \leq -\min\{\alpha, 1\} \|z\|^2 + \frac{\rho^2(\|z\|)}{4k_s} \|z\|^2 \quad (3.83)$$

yeniden ifade edildiğinde;

$$\dot{V} \leq -\gamma \|z\|^2, \quad \gamma = \min\{\alpha, 1\} - \frac{\rho^2(\|z\|)}{4k_s} \text{ ve } \gamma \in \mathbb{R} \quad (3.84)$$

elde edilir. Denklem (3.84)'de görülebileceği üzere  $V \in \mathcal{L}_\infty$  olmaktadır. Bu tanımlamadan dolayı  $r$  ve  $e \in \mathcal{L}_\infty$  sağlanmaktadır. Bu iki terimin sınırlı olması  $z \in \mathcal{L}_\infty$  direkt sağlamaktadır.  $z$  teriminin sınırlı olması  $\tilde{N} \leq \rho(\|z\|)\|z\| \in \mathcal{L}_\infty$  tanımını sağlamaktadır ve  $r$  ile  $e$  teriminin sınırlanabilir olması  $\dot{r}$  ve  $\dot{e}$  teriminin de sınırlanabilirliğini sağlar. Bu şekilde, denetleyicinin bir sistemin çözümlenmesinde kullanılabileceği kanıtlanmış oldu. Sisteme geri döndüğümüzde, Denklem (3.72)'deki ifadenin integrali alındığında;

$$u(t) = (k_s + 1)e(t) - (k_s + 1)e(0) + \int_0^t \alpha(k_s + 1)e(\tau)d\tau + \int_{t_0}^t \beta \operatorname{sgn}(e)d\tau \quad (3.85)$$

kontrol sinyali elde edilmiş olur [38].

#### 3.4.3.1. Yumuşak Gürbüz Denetleyicinin Biyolojik Modele Uygulanması

Yumuşak (smooth) gürbüz denetleyici Denklem (3.86)'daki biyolojik sisteme, tüm parametrik değerlerin " $\alpha$ ,  $G$ ,  $b$  ve  $d$ " bilinmediği ve durum değişkenlerinin bilinip ölçülebildiği varsayımı ile uygulanacaktır.

$$\begin{aligned} \dot{p} &= \alpha p \left( 1 - \frac{p}{q} \right) \\ \dot{q} &= bq - dp^{2/3}q - Guq \end{aligned} \quad (3.86)$$

Verilen sistemde,  $p_0$  ve  $q_0$ 'ın  $p$  ve  $q$  durumlarının denge noktaları olduğu, dengede  $p_0 = q_0$  olduğu bilinmektedir. Ayrıca  $q(t)$ 'nin sınırlandırılmış olduğu sürece  $p(t)$ 'nin de sınırlı olacağı bilinmektedir. Denge noktası analizi ile  $q(t)$  istenilen bir değere sürülürse  $p(t)$ 'de kontrol edebilmiş olur. Bu yüzden hedef,  $q(t)$ 'yi sabitlemek ve kontrol amacını  $q(t)$ 'yi istenilen bir yörüngeye,  $q_d(t)$  sürmek olarak belirlenir. Denetleyiciyi incelemek için hata sinyalini;

$$e = q_d - q \quad (3.87)$$

olarak tanımlanır. Denklem (3.86)'daki  $q$  dinamiğinin ifadesini aşağıdaki gibi yeniden yazılırsa;

$$\dot{q} = f(W, \theta) - Guq \quad (3.88)$$

Burada  $W = \begin{bmatrix} q & -p^{2/3} q \end{bmatrix}$  ölçülebilen ve bilinen parametrelerin vektörü ve  $\theta = \begin{bmatrix} b & d \end{bmatrix}^T$  bilinmeyen parametrelerin vektörüne karşılık gelmektedir. Hata sinyalinin türevi alınıp, Denklem (3.88)'deki eşitlikle birlikte değerlendirildiğinde;

$$\dot{e} = \dot{q}_d - f + Guq \quad (3.89)$$

Kontrol tasarımını iyileştirmek için ek bir hata sinyali olarak filtrelenmiş hata sinyali oluşturulursa;

$$\dot{r} = \dot{e} + \alpha e, \quad \alpha > 0 \quad (3.90)$$

elde edilen bu ifadede;

$$e(s) = \frac{1}{s + \alpha} r(s) \quad (3.91)$$

Denklem (3.91)'deki eşitlik,  $r(t)$  sinyalinin sıfıra sürülmesi sonucunda  $e(t)$  sinyalinin sıfıra sürülmesini bu da  $e(t)$  sinyalinin türevinin sıfıra sürülmesi kabullerinin gerçekleşmesini sağlar. Filtrelenmiş hata sinyalinin türevi;

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \ddot{e} + \alpha \dot{e} \\ &= \ddot{q}_d - \ddot{q} + \alpha \dot{e} \\ &= \ddot{q}_d + \alpha \dot{e} - \dot{f}(W, \theta) + G\dot{u}q + Gu\dot{q} \\ &= \ddot{q}_d + \alpha \dot{e} - \dot{f}(W, \theta) + G\dot{u}q + Gu\dot{q} - e + e \end{aligned} \quad (3.92)$$

olarak belirlenir [27].  $\dot{r}$  sinyali yeniden düzenlenerek, yumuşak (smooth) denetleyicide bulunan eşitliklerin benzeri;

$$\begin{aligned} \dot{r} &= N(\dot{W}, \theta, u) - e + G\dot{u}q \\ &\text{ve} \\ N(\dot{W}, \theta, u) &= \ddot{q}_d + \alpha \dot{e} - \dot{f}(W, \theta) + G\dot{u}q + e \end{aligned} \quad (3.93)$$



elde edilmiş olur [27]. Buna ek olarak;

$$N_d \triangleq \ddot{x}_d + \frac{\partial f(q_d, \theta)}{\partial q_d} q_d \quad (3.94)$$

Bu eşitlikle beraber  $\dot{r}$  ifadesi tekrar tanımlanacak olursa yeni ifade;

$$\dot{r} = \tilde{N} - e + G\dot{u}q + N_d, \quad \tilde{N} = N - N_d \quad (3.95)$$

olur.  $N_d, N$  fonksiyonunun istenilen değerine karşılık gelmektedir.  $q_d$  ve  $\dot{q}_d$  dinamikleri sınırlı olduğu takdirde, direkt olarak  $N_d$  ve  $\dot{N}_d$  fonksiyonları da sınırlı olacaktır.

Yumuşak denetleyicide anlatıldığı gibi  $\tilde{N}$  fonksiyonunun üst sınırı;

$$\tilde{N} \leq \rho(\|z\|)\|z\|, \quad z \triangleq [e \quad r]^T \quad (3.96)$$

Şimdi  $\dot{u}$  ve  $\dot{r}$  ifadeleri;

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -\frac{1}{Gq} [(K_s + 1)r + \beta \operatorname{sgn}(e)] \\ &\text{ve} \\ \dot{r} &= -(K_s + 1)r - \beta \operatorname{sgn}(e) + N_d - e + \tilde{N} \end{aligned} \quad (3.97)$$

görüreceği gibi [27]; Denklem (3.97)'deki eşitlikler, verilen rastgele bir sistem için bulunan Denklem (3.72) ve Denklem (3.73) ile aynı çıkmakta; buna göre kontrol sinyaline aynı tanımlamaları yaparak;

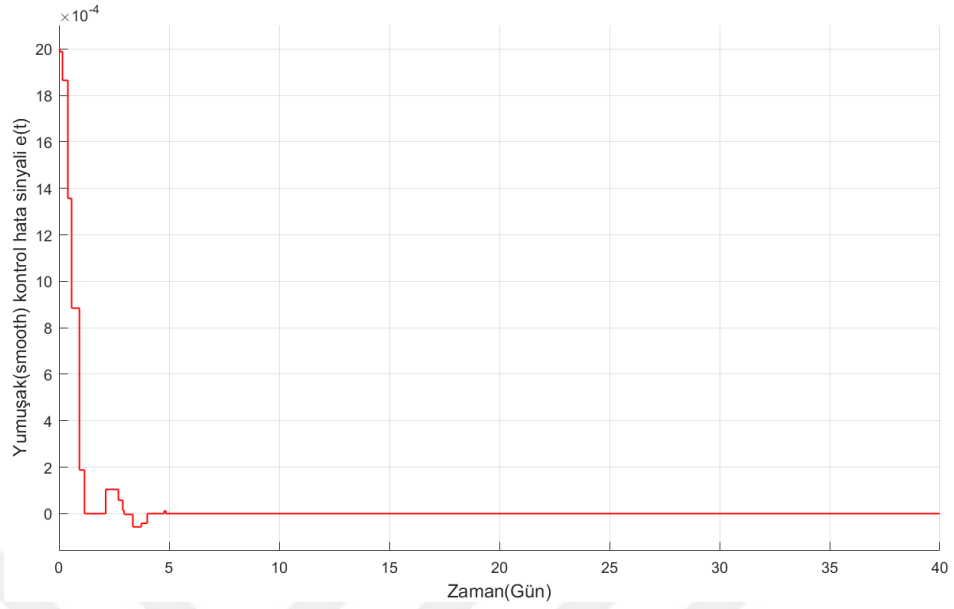
$$u(t) = -\frac{1}{Gq(t)} \left[ (K_s + 1)e(t) - (K_s + 1)e(t_0) + \int_{t_0}^t \alpha (K_s + 1)e(\tau) d\tau + \int_{t_0}^t \beta \operatorname{sgn}(e) d\tau \right] \quad (3.98)$$

olarak elde edilmiş olur [38].

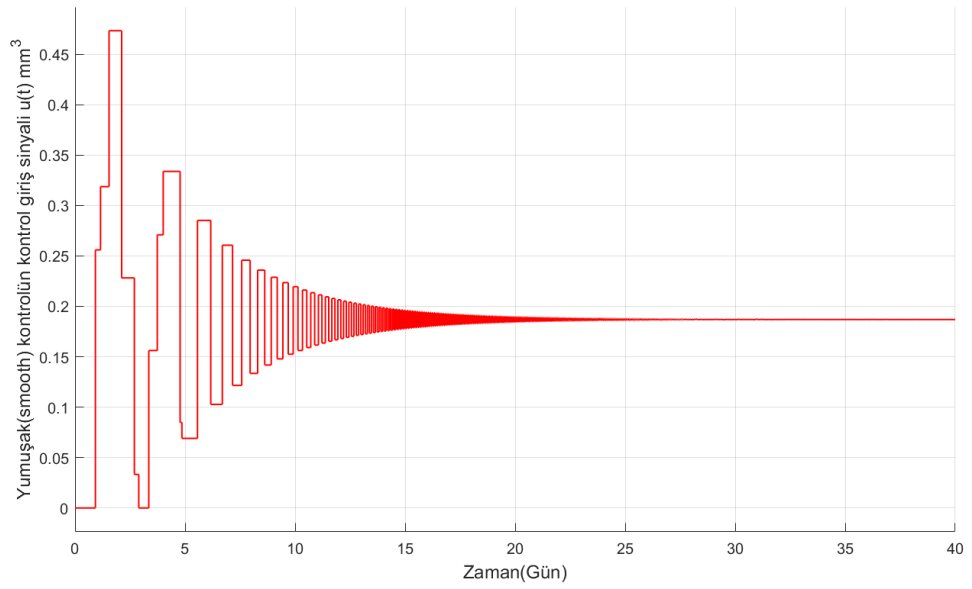
#### 3.4.3.2. MATLAB/Simulink Benzetim Sonuçları

MATLAB/Simulink'te [27] ve [11]'de verilen sistem parametreleri;  $p_0=12.000 \text{ mm}^3$ ,  $q_0=14.000 \text{ mm}^3$ ,  $K_s=2$ ,  $\lambda=0.1$  ve  $\beta=0.1$  ile tasarımı yapılan problemin, grafikleri aşağıda

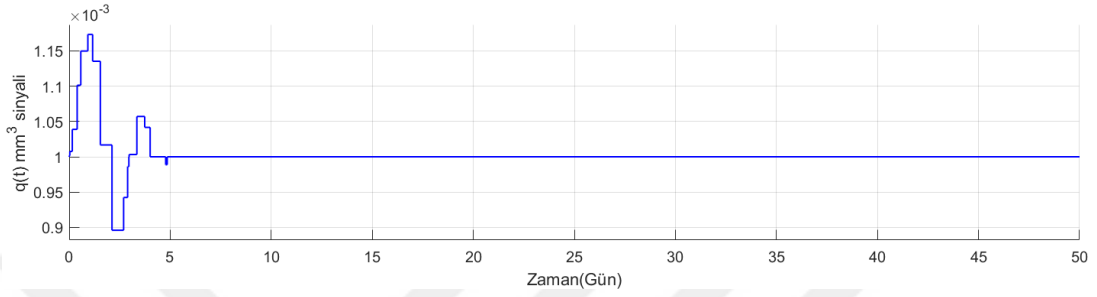
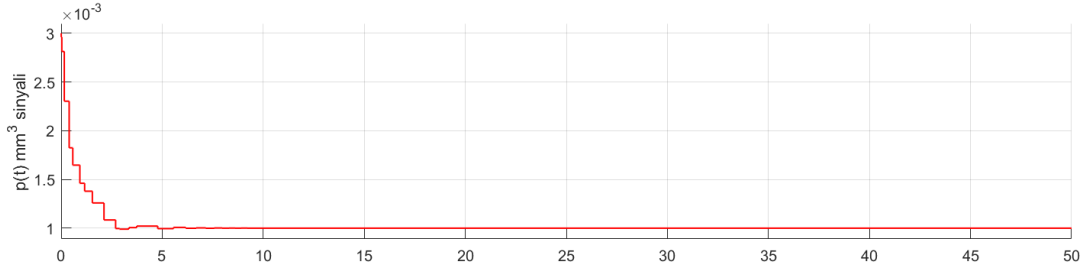
gözükmemektedir.



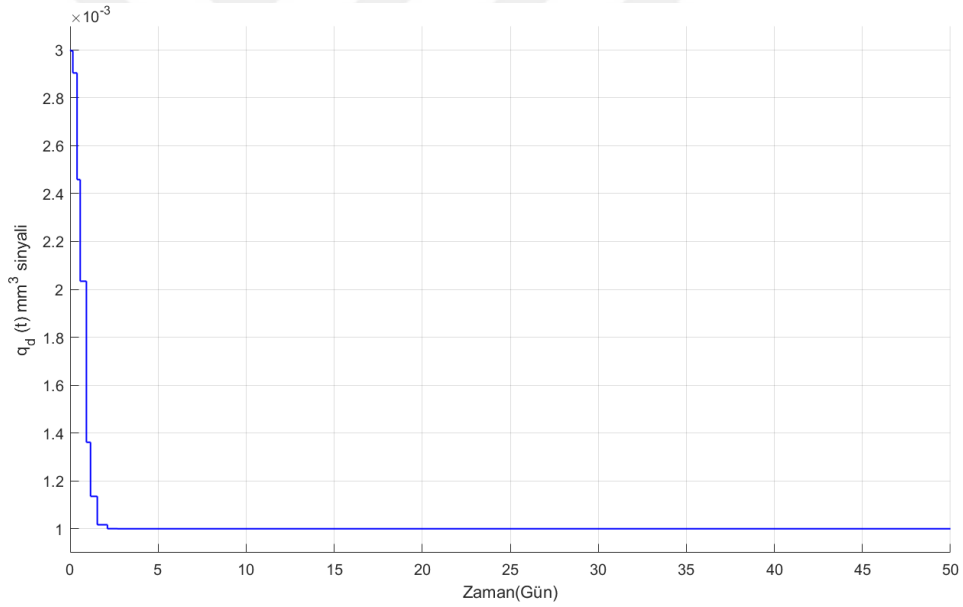
Şekil 3.15. Biyolojik problemin yumuşak kontrol hata sinyali  $e(t)$ .



Şekil 3.16. Problemin yumuşak (smooth) kontrol sonucunda elde edilen ilaç dozu.



Şekil 3.17.  $q$ -taşıma kapasitesi ve  $p$ -tümör hacminin zamana göre değişimi.



Şekil 3.18. Düşmesi istenilen indirgenmiş endotelial taşıma kapasitesi hacmi.

Grafiklerde görüleceği gibi  $e(t)$  ve  $u(t)$  sinyalleri sınırlı birer değere oturmaktadır.  $q_d$  ile birlikte  $q(t)$  belirlenen bir değere ulaşmaktadır ve  $p(t)$ -tümör hacmi de düşük bir değere sürülmüştür.  $q$  sinyali belirlenen  $q_d$  değerine sürülmektedir ve bu bulunan  $e$  hata sinyalini doğrulamaktadır. Bu sebeplerden ötürü sistem kararlıdır ve büyüme sabitlerinin bilinmezliği durumunda kontrol amacı olan tümör hacmi, 25. günün sonunda istenilen bir değere, küçültülmesi gerçekleştirilmiştir olarak yorumlanabilir.

### 3.5. GÖZLEMCİ TASARIMI (DURUM KESTİRİMİ)

Gerçek zamanlı deneylerde en zorlu görev, endotel hücrelerinin taşıma kapasitesinin ölçülmesidir. Biyolojik olarak, hücrelerin taşıma kapasitesinin doğrudan ölçülmesinin hiçbir yolu yoktur. Bunu ölçmek için alternatif bir yaklaşım, onu tahmin etmektir. Dolayısıyla, bu durum değişkenini tahmin etmek için bir gözlemci tasarlanabilir. Bu bölümde, durum kestirimi olan gözlemci tasarımı ve endotel hücrelerinin taşıma kapasitesini tahmin etmek için kullanılacak doğrusal olmayan bir gözlemci anlatılacaktır.

Sorunun başlangıcı şu şekildedir; şimdiye kadar anlatılan tasarımlarda bilinmeyenler parametrik değişkenlerdi, eğer bilinmeyen bileşenler sadece durum değişkenleri olsaydı ne olurdu? İşte bu sorunu ortadan kaldırmak için gözlemci tasarımları geliştirilmiştir.

#### 3.5.1. Gözlemci Tasarımının Biyolojik Modele Uygulanması

Gözlemci, tüm parametrik değerlerin bilindiği ve durum değişkeni olan  $p$ -tümör hacminin ölçülebildiği ve  $q$ -endotelial hücrelerin taşıma kapasitesinin bilinmediği varsayımı ile tasarlanır.

Öncelikle sistemin tam bilinen model bazlı denetleyiciye göre  $u$  kontrol giriş sinyali yani uygulanacak ilaç dozu bulunur. Denklem (3.99)'daki ifadeden işlemler devam ettirilirse;

$$\begin{aligned}\dot{z} &= \frac{d}{dt} \left\{ \frac{1}{q} - \frac{1}{q_d} \right\} \\ &= -\frac{\dot{q}}{q^2} + \frac{\dot{q}_d}{q_d^2}\end{aligned}\tag{3.99}$$

Burada  $\dot{z}$  terimi, Denklem (3.100)'de bulunan dinamik modeldeki;

$$\begin{aligned}\dot{p} &= \alpha p \left( 1 - \frac{p}{q} \right) \\ \dot{q} &= bq - dp^{2/3}q - Guq\end{aligned}\tag{3.100}$$

ve  $q_d$  teriminin Denklem (3.101)'de bulunan;

$$\frac{1}{q_d} = \frac{-\alpha p + \dot{p}_d - K_e e}{-\alpha p^2} \quad (3.101)$$

denklemleri kullanılarak açık olarak yazıldığında;

$$\begin{aligned} \dot{z} &= \underbrace{\frac{1}{q_d^2} \left[ \frac{d}{dt} \left\{ \frac{-\alpha p^2}{-\alpha p + \dot{p}_d - K_e e} \right\} \right]}_1 - \underbrace{\frac{1}{q^2} (bq - dp^{2/3} q - Guq)}_2 \\ &= \frac{1}{q_d^2} \left[ \frac{d}{dt} \left\{ \frac{-\alpha p^2}{-\alpha p + \dot{p}_d - K_e e} \right\} \right] - \frac{b}{q} + \frac{dp^{2/3}}{q} + \frac{Gu}{q} \end{aligned} \quad (3.102)$$

Yukarıdaki denklemde  $Gu/q$  terimi hariç diğer tüm terimleri bir  $F(\cdot)$  fonksiyonunun içine atıldığında yeni ifade;

$$\dot{z} = F(\cdot) + G \frac{1}{q} u \quad (3.103)$$

olarak elde edilir burada kontrol giriş sinyalini ise aşağıdaki Lyapunov fonksiyonuna göre;

$$\begin{aligned} V &= \frac{1}{2} e^2 + \frac{1}{2} z^2 \\ \dot{V} &= e\dot{e} + z\dot{z} \end{aligned} \quad (3.104)$$

Burada Denklem (3.105)'deki;

$$\dot{e} = -K_e e - \alpha p^2 z \quad (3.105)$$

Denklem (3.104)'de yerine konulursa;

$$\dot{V} = e(-K_e e - \alpha p^2 z) + z\dot{z} \quad (3.106)$$

Burada Lyapunov kararlılık şartlarının sağlanabilmesi için  $\dot{z}$  terimi  $-K_z z - \alpha p^2 e$  terimlerini içermesi gerekmektedir. Bu nedenle de  $u$  kontrol girişi;

$$u = \frac{1}{G} q(-K_z z - \alpha p^2 e - F(\cdot)) \quad (3.107)$$

elde edilir ve doğrudan  $u$  sinyali Denklem (3.103)'de yerine yazıldığında;

$$\dot{z} = -K_z z - \alpha p^2 e \quad (3.108)$$

bulunmuş olur.  $F(\cdot)$  fonksiyonunu bulacak olursak, önce Denklem (3.102)'deki türev ifadesi ele alındığında;

$$\frac{d}{dt} \left\{ \frac{-\alpha p^2}{-\alpha p + \dot{p}_d - K_e e} \right\} = \frac{(-2\alpha p \dot{p})(-\alpha p + \dot{p}_d - K_e e) - (-\alpha p^2)(-\alpha \dot{p} + \ddot{p}_d - K_e \dot{e})}{(-\alpha p + \dot{p}_d - K_e e)^2} \quad (3.109)$$

Yukarıdaki ifadede  $\dot{p}$  teriminin Denklem (3.100)'deki açık hali yazıldığında  $F(\cdot)$  son hali;

$$F(\cdot) = \left[ \frac{1}{(-\alpha p + \dot{p}_d - K_e e)^2} \left( \frac{1}{q_d^2} \right) \left( 2\alpha^3 p^3 - \frac{2\alpha^3 p^4}{q} - 2\alpha^2 p^2 \dot{p}_d + \frac{2\alpha^2 p^3 \dot{p}_d}{q} \right. \right. \\ \left. \left. + 2\alpha^2 p^2 K_e e - \frac{2\alpha^2 p^3 K_e e}{q} - \alpha^3 p^3 + \frac{\alpha^3 p^4}{q} + \alpha p^2 \ddot{p}_d + \alpha p^2 K_e^2 e + \alpha^2 p^4 K_e z \right) \right] \\ - \frac{b}{q} + \frac{dp^{2/3}}{q} \quad (3.110)$$

olarak bulunur.

### 3.5.1.1. Biyolojik Modeldeki Durum Değişkenlerinin Kestirimi

Denklem (3.100)'de verilmiş olan  $\dot{p}$  dinamiği aşağıdaki gibi yeniden düzenlenirse,

$$\dot{p} = \alpha p + h(p, q) \quad (3.111)$$

Yukarıdaki denklemde  $h(p, q) \triangleq -\alpha p^2 / q \in \mathbb{R}$  bilinmeyen durum değişkeni olan  $q$  yani endotelial hücrelerin taşıma kapasitesini içeren lineer olmayan bir fonksiyondur. Burada  $q = -\alpha p^2 / h(\cdot)$  ve bu da doğrudan  $\hat{q} = -\alpha p^2 / \hat{h}(\cdot)$  eşitliğini sağlamaktadır. Bilinen durum değişkeni olan  $p$  yani tümör hacmi ise aşağıdaki tahminlere dayalı denklem ile bulunabilir.

$$\dot{\hat{p}} \triangleq \alpha p + \hat{h}(p, q) \quad (3.112)$$

$\dot{\hat{p}}$  ve  $\hat{h}$  terimleri  $\dot{p}$  ve  $h$  terimlerinin tahmin değerlerine karşı gelmektedir. Bunlara bağlı olarak tahmin hatası;

$$\tilde{p} \triangleq p - \hat{p} \quad (3.113)$$

olarak tanımlanır. Tahmin hatasının türevi alındığında;

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{p}}(t) &= \dot{p} - \dot{\hat{p}} \\ &= \alpha p + h(p, q) - \alpha p - \hat{h}(p, q) \\ &= h - \hat{h} \end{aligned} \quad (3.114)$$

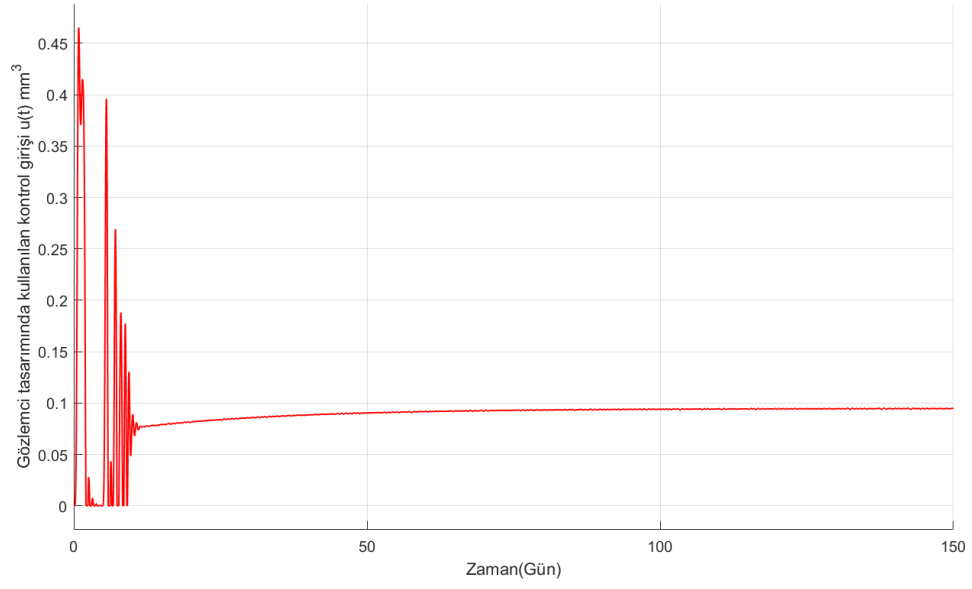
Denklem (3.114)'deki denklem, lineer olmayan  $h$  fonksiyonunu tahmin etmekte kullanılacak bir PI (oransal integral) benzeri gözlemciyi tasarlama imkânı sağlar [14], bu tür bir gözlemcinin detaylı kararlılık analizi [39]'da bulunmaktadır.

$$\hat{h} \triangleq (k_s + 1) \left( \tilde{p}(t) - \tilde{p}(t_0) + \int_{t_0}^t \tilde{p}(\tau) d\tau \right) + \beta \int_{t_0}^t \text{sgn}(\tilde{p}(\tau)) d\tau \quad (3.115)$$

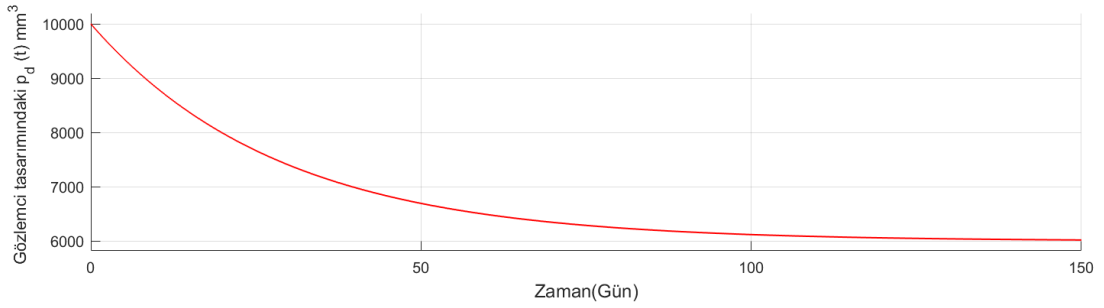
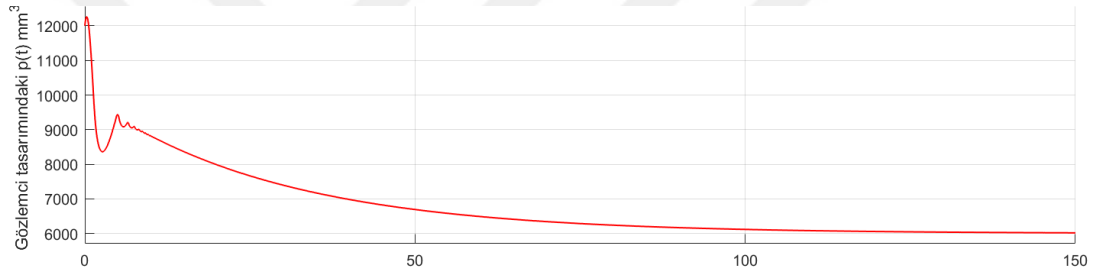
Yukarıdaki denklemde  $k_s=5$  ve  $\beta=5$  pozitif kazanç sabitleridir. Denklem (3.111)'deki denklem için bulunan PI benzeri gözlemci,  $\hat{h}$ 'nin zaman sonsuza giderken  $h$ 'ye sürüldüğünü garantilemektedir. Bu da durum değişkeninin tahmin edilebilirliğini garantilemektedir.

### 3.5.2. MATLAB/Simulink Benzetim Sonuçları

MATLAB/Simulink'te, [5], [12]'deki gösterilen tam bilinen model bazı denetleyicide verilen sistem parametreleri ile tasarımı yapılan problemin, grafikleri aşağıda görülmektedir. Tam bilinen model bazlı denetleyicide bileşenlerin sınırlılık şartı bu denetleyicide de uygulanabilmektedir. Bu yüzden de kontrol sistemi kararlıdır ve kontrol amacı gerçekleştirilmiştir [14].

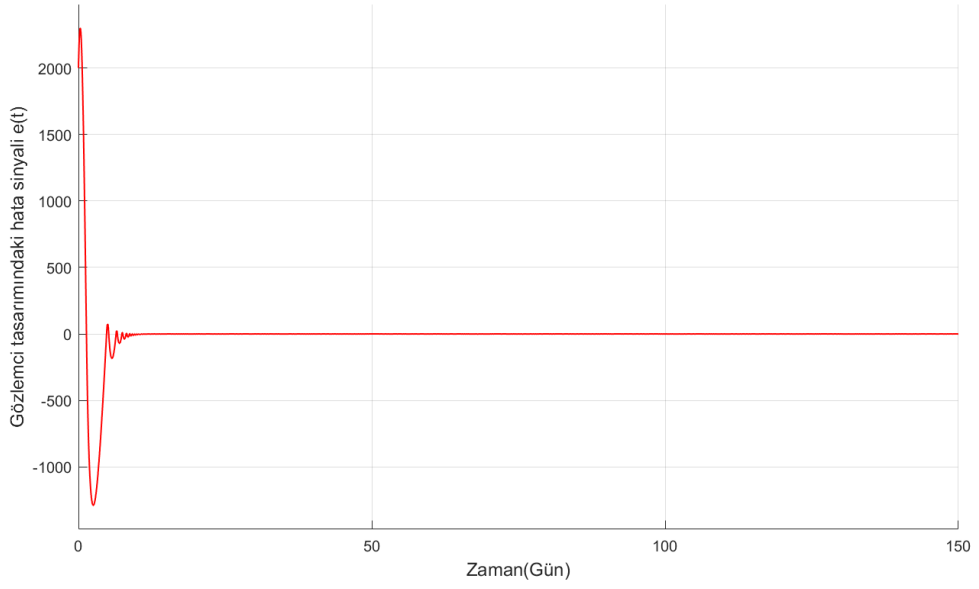


Şekil 3.19.  $u(t)$ -ilaç dozunun zamana göre değişimi.

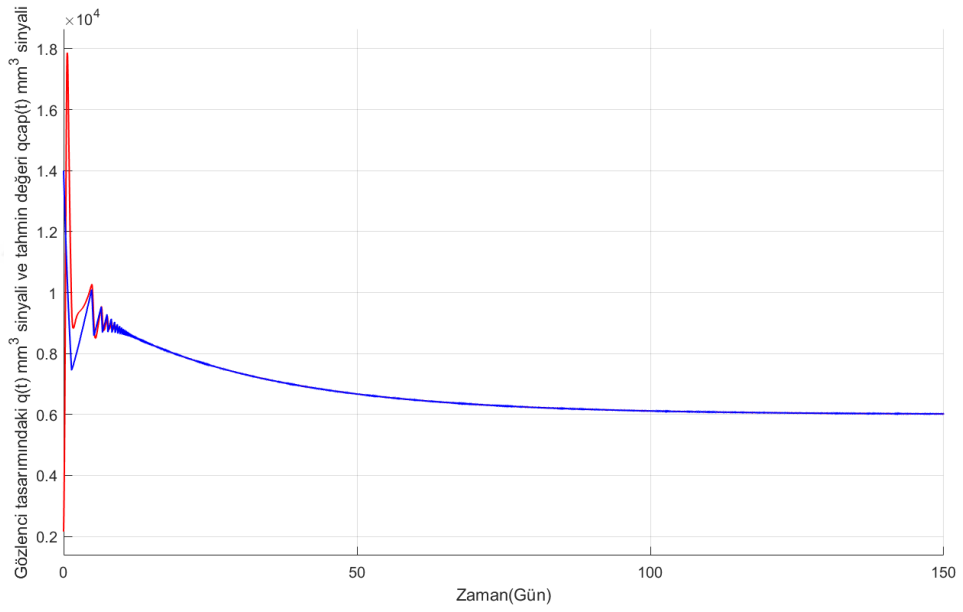


Şekil 3.20.  $p(t)$ -tümör hacmi ve  $p_d(t)$ -indirgenmiş hacmin zamana göre değişimi.

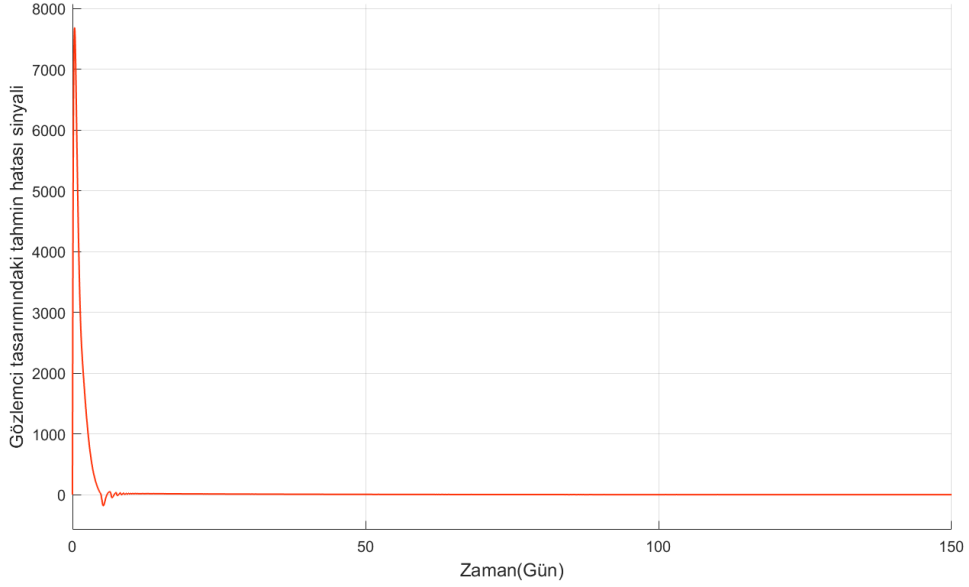




Şekil 3.21.  $e(t)$ -hata sinyalinin zamana göre değişimi.



Şekil 3.22.  $q(t)$ -taşıma kapasitesi ve  $\hat{q}(t)$ -tahmin değerinin zamana göre değişimi.



Şekil 3.23.  $\tilde{p}$ -tahmin hatasının zamana göre değişimi.

Gözlemci tasarımındaki birincil amaç olan, bilinmeyen durum değişkeni olarak tanımlanan  $q$ 'nun ve tahmini değeri olan  $\hat{q}$ 'in aynı yörüngeleri izlediği, Şekil 3.22'deki grafikte görülmektedir. Grafikten yola çıkılarak gözlemcinin, endotelial hücrelerin taşıma kapasitesinin ölçümünde kullanılabileceğini söylemek mümkündür. Buna bağlı olarak tahmin hatasının sıfıra gittiği Şekil 3.23'de görülmektedir. Bu grafik diğer durum değişkeni olan tümör hacminin tahmini değerinin, gerçek değerine sürülebildiğini göstermektedir. Sistemin asıl amacına geri döndüğünde; Şekil 3.21 ve Şekil 3.20'den hata sinyalinin sıfıra gitmesi sonucu; tümör hacminin, belirlenen indirgenmiş tümör hacmine ulaşabildiği görülmüştür. Bu sırada, kullanılan ilaç dozu olan kontrol giriş sinyali yani  $u(t)$ 'nin sabit ve sınırlı bir değere ulaştığı Şekil 3.19'da gösterilmiştir. Tüm grafiklerden, değerlerin sınırlı bir değere oturduğu görülebilmektedir. Tam bilinen model bazlı denetleyicideki bileşenlerin Lyapunov kararlılığına uygunluğu; gözlemci tasarımıyla oluşturulmuş olan sistemde de görülebilmektedir. Bu nedenle de sistem kararlıdır ve kontrol amacına ulaşılmıştır.

#### 4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında tümör hacminin, endotelial taşıma kapasitesinin ve ilaç dozunun aralarındaki ilişkisini betimleyen bir matematiksel model üzerinde durulmuştur. Modelin, tasarlanan dört farklı denetleyiciye verdiği cevap incelenmiştir. Denetleyicilerde Lyapunov tarzı kararlılık analizi ve izleme hatası tasarımlarından faydalanılmıştır ve MATLAB/Simulink programıyla benzetim sonuçları verilmiştir. Benzetim sonuçları incelendiğinde; tam bilinen model bazlı denetleyicinin biyolojik sistemdeki tüm parametreler ve durum değişkenleri bilindiği takdirde iyi sonuçlar verebildiği gözlenmiştir, fakat bu denetleyici biyolojik olarak gerçekçi değildir. Uyarlamalı ve yumuşak gürbüz denetleyicinin, parametrik değerlerin bilinmezliği ve durum değişkenlerinin bilinip ölçülebildiği durumda sonuçlar verebildiği görülmüştür. Gürbüz denetleyici, uyarlamalıdaki gibi her bir parametreyi tek tek tahmin etmeye çalışmayıp, belirsizlikleri bir bütün olarak ele almış ve biyolojik sistemi bu şekilde kontrol edebilmiştir. Fakat gürbüz denetleyicinin başarısı ancak seçilen üst limit ifadesi kadardır. Bu yüzden bu ifadenin seçilişine göre kontrol bileşenleri değişebilmektedir. Tasarlanan gözlemci sistemde sadece bilinmeyen durum değişkenini çözmeye yönelik bir yaklaşım izlemektedir. Gözlemci çevrimdışı olarak çalışmakta ve  $p$ -durum değişkeni ile parametrik değerlerin bilgisine ihtiyaç duymaktadır. Yapılan çalışmanın gelecekteki aşamaları için durum ve parametre belirsizliğini kompozit yaklaşımla irdeleyen yöntemler, ideal bir hedeftir.

## 5. KAYNAKLAR

- [1] M. Gültekin, “Türkiye’de kanser artış hızı,” 22. *Ulusal Kanser Kongresi (UKK)*, Antalya, Türkiye, 2017, ss. 89-90.
- [2] M. Koyuncuoğlu ve G. Görücü, “Endometrium kanserleri: risk faktörleri ve prognostik faktörler,” *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, c. 16, s. 3, ss. 201-215, 2002.
- [3] J. Folkman, “Angiogenesis inhibitors generated by tumors,” *Molecular Medicine*, vol. 1, no. 2, pp. 120-122, 1995.
- [4] M. Klagsbrun and S. Soker, “VEGF/VPF: the angiogenesis factor found?,” *Current Biology*, vol. 3, no. 10, pp. 699-702, 1993.
- [5] U. Hasirci, T. C. Burg, and R. E. Groff, “Closed-loop nonlinear adaptive control of anti-angiogenic tumor therapy,” *9th Asian Control Conference (ASCC)*, İstanbul, Türkiye, 2013, pp. 1880-1886.
- [6] S. Ramanujan, G. C. Koenig, T. P. Padera, B. R. Stoll, and R. K. Jain, “Local imbalance of proangiogenic and antiangiogenic factors: a potential mechanism of focal necrosis and dormancy in tumors,” *Cancer Research*, vol. 60, no. 5, pp. 1442-1448, 2000.
- [7] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman, and L. Hlatky, “Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response and postvascular dormancy,” *Cancer Research*, vol. 59, no. 19, pp. 4770-4775, 1999.
- [8] U. Ledzewicz and H. Schättler, “Optimal control for a system modelling tumor anti-angiogenesis,” *International Conference on Computer Science and Engineering - Journal of Automatic Control and System Engineering (ICGTS-ACSE)*, vol. 6, pp. 33-39, 2006.
- [9] U. Ledzewicz and H. Schättler, “Application of optimal control to a system describing tumor anti-angiogenesis,” *17th International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS)*, Kyoto, Japan, 2006, pp. 478-484.
- [10] U. Ledzewicz and H. Schättler, “A synthesis of optimal controls for a model of tumor growth under angiogenic inhibitors,” *44th IEEE Conference on Decision and Control*, Sevilla, Spain, 2005, pp. 934-939.
- [11] U. Ledzewicz and H. Schättler, “Optimal and suboptimal protocols for a class of mathematical models of tumor anti-angiogenesis,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 252, no. 2, pp. 295-312, 2008.
- [12] A. D’Onofrio and A. Gandolfi, “Tumour eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al. (1999),” *Mathematical Biosciences*, vol. 191, no. 2, pp. 159-184, 2004.
- [13] A. D’Onofrio and A. Gandolfi, “A family of models of angiogenesis and anti-

- angiogenesis anti-cancer therapy,” *Mathematical Medicine and Biology*, vol. 26, no. 1, pp. 63-95, 2008.
- [14] N. Nath, T. Burg, D. M. Dawson, and E. Iyasere, “Optimizing antiangiogenic therapy for tumor minimization,” *American Control Conference (ACC)*, Baltimore, USA, 2010, pp. 1242-1247.
- [15] Anonymous. (2018, December 10). *How Does Cancer Spread in the Body* [Online]. Available: <https://healthhearty.com/how-does-cancer-spread-in-body>.
- [16] G. M. Cooper. (2018, December 10). *The Cell: A Molecular Approach, Sunderland (MA): Sinauer Associates, The Development and Causes of Cancer* [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963>.
- [17] Anonymous. (2018, November 28). *What Is Cancer? - National Cancer Institute* [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
- [18] Anonymous. (2018, November 30). *Metastatic Cancer - National Cancer Institute* [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/types/metastatic-cancer>.
- [19] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter. (2018, November 28). *Blood Vessels and Endothelial Cells* [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26848>.
- [20] T. Bhat. (2018, November 30). *Angiogenesis and Metastasis* [Online]. Available: [https://www.roswellpark.org/sites/default/files/bhat\\_11\\_3\\_15.pdf](https://www.roswellpark.org/sites/default/files/bhat_11_3_15.pdf).
- [21] Anonymous. (2018, December 5). *Essay on How Cancers Spread? Types Diseases Biology* [Online]. Available: <http://www.biologydiscussion.com/essay/cancer-essay/essay-on-how-cancers-spread-types-diseases-biology/78508>.
- [22] J. Folkman and R. Kalluri. (2018, December 5). *Beginning of Angiogenesis Research* [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13877>.
- [23] N. Nishida, H. Yano, T. Nishida, T. Kamura, and M. Kojiro, “Angiogenesis in cancer,” *Vascular Health and Risk Management*, vol. 2, no. 3, pp. 213-219, 2006.
- [24] Anonymous. (2018, December 5). *Popular Resources NCI Highlights Slide 1 What Is Metastasis?* [Online]. Available: [http://oncotherapy.us/ECM/ECM\\_Angiogenesis\\_NCI.pdf](http://oncotherapy.us/ECM/ECM_Angiogenesis_NCI.pdf).
- [25] H. Enderling and M. A. J. Chaplain, “Mathematical modeling of tumor growth and treatment,” *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 30, pp. 4934-4940, 2014.
- [26] A. Ergun, K. Camphausen, and L. M. Wein, “Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitors,” *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 65, no. 3, pp. 407-424, 2003.
- [27] U. Hasirci, T. C. Burg, S. Member, and R. E. Groff, “Closed-loop nonlinear smooth robust control of anti-angiogenic tumor therapy,” *American Control Conference (ACC)*, Washington, USA, 2013, pp. 2301-2306.
- [28] M. de Queiroz, D. Dawson, S. Nagarkatti, F. Zhang, and J. Bentsman, “Lyapunov-based control of mechanical systems,” *Applied Mechanics Reviews*, vol. 54, no. 5, pp. 81, 2001.
- [29] J. Nezvadovitz, “Observer-side parameter estimation for adaptive control,” M.S.

thesis, Department of Mechanical Engineering, University of Florida, Florida, USA, 2017.

- [30] M. Krstić, I. Kanellakopoulos, and P. V. Kokotović, “Adaptive backstepping design,” in *Nonlinear and Adaptive Control Design*, 1st ed., New York, USA: John Wiley & Sons, 1995, ch. 3, pp. 89-95.
- [31] J. J. E. Slotine and W. Li, “Adaptive control of linear systems with full state feedback,” in *Applied Nonlinear Control*, 1st ed., New Jersey, USA: Prentice Hall, 1991, ch. 8, pp. 337-339.
- [32] Z. Qu, “Adaptive and robust controls of uncertain systems with nonlinear parameterization,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 48, no. 10, pp. 1817-1823, 2003.
- [33] B. Xian, M. S. Queiroz, and D. M. Dawson, “A continuous control mechanism for uncertain nonlinear systems,” in *Optimal Control, Stabilization and Nonsmooth Analysis*, Heidelberg, Germany: Springer, 2004, ch. 2, pp. 251-264.
- [34] S. Sivrioglu, U. Ozbay, and E. Zergeroglu, “Variable speed control of wind turbines: a robust backstepping approach,” *International Federation of Automatic Control (IFAC)*, vol. 17, no. 1, pp. 1183-1188, 2008.
- [35] E. Zergeroğlu, İ. Kandemir, M. Şeker ve E. Eroğlu, “Kontrol sistemlerinde belirsizlikle başatme yöntemleri: lyapunov tarzı yaklaşımlar,” *Gebze Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, c. 21, s. 3, ss. 587-602, 2006.
- [36] P. Taylor, M. Seker, E. Zergeroglu, and E. Tatlicioglu, “Non-linear control of variable-speed wind turbines with permanent magnet synchronous generators : a robust backstepping approach,” *International Journal of Systems Science*, vol. 47, no. 2, pp. 420-432, 2016.
- [37] B. Bidikli, E. Tatlicioglu, A. Bayrak, and E. Zergeroglu, “A new robust ‘integral of sign of error’ feedback controller with adaptive compensation gain,” *52nd IEEE Conference on Decision and Control*, Florence, Italy, 2013, pp. 3782-3787.
- [38] X. T. Zhang, D. M. Dawson, W. E. Dixon, and B. Xian, “Extremum-seeking nonlinear controllers for a human exercise machine,” *IEEE/ASME Transactions Mechatronics*, vol. 11, no. 2, pp. 233-240, 2006.
- [39] E. Tatlicioglu, M. Mcintyre, D. Dawson, and T. Burg, “Coordination control for haptic and teleoperator systems,” *45th IEEE Conference on Decision and Control*, San Diego, USA, 2006, pp. 2937-2942.

# ÖZGEÇMİŞ

## KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Çağdaş TUNCEROĞLU  
Doğum Tarihi ve Yeri : 23 Ekim 1991  
Yabancı Dili : İngilizce  
E-posta : cagdastunceroglu@duzce.edu.tr

## ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Elektrik-Elektronik ve Bilgisayar Müh.	Düzce Üniversitesi	2018
Lisans	Elektrik Elektronik Müh.	Pamukkale Üniversitesi	2015
Lise		Nevzat Karalp Anadolu Lisesi	2010

## YAYINLAR

### Bildiriler

1. C. Tunceroglu and U. Hasirci, “Nonlinear robust controller design for plasma magnetic control in fusion reactors,” *Artificial Intelligence Applications and Technologies (AIAAT)*, Hawaii, USA, 2017, pp. 122-130.
2. C. Tunceroglu and U. Hasirci, “Controller and observer design for anti-angiogenic tumor treatment,” *International Conference on Circuits, System and Simulation (ICSS)*, London, United Kingdom, 2017, pp. 54-58.

### Makaleler

1. Ç. Tunceroğlu, U. Hasırcı, E. Hüner, ve Z. Sarı, “Elektromanyetik fırlatıcılar,” *Düzce Üniversitesi İleri Teknoloji Bilimleri Dergisi*, c. 7, s. 1, ss. 97-106, 2018.